

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



Volumen 28, número 2, mayo 2025



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.
Natalia Castrillón, Colombia

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

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 Vacca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

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

Boletín Fármacos incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912 EE.UU. Teléfono: (202) 999-9079 ISSN 2833-0463 DOI10.5281/zenodo.15682362

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Novedades sobre la Covid

- El ensayo clínico de la vacuna contra la covid-19 de Pfizer en el embarazo finalmente publicó sus resultados. Explorando las bases de datos regulatorios de la vacuna Comirnaty - 6b**
Carl Heneghan and Tom Jefferson 1

Globalización de los Ensayos Clínicos

- Fomentar la diversidad entre los participantes en ensayos clínicos**
Salud y Fármacos 2
- Entre 2014 y 2023, las tendencias de los ensayos clínicos registrados en el este de Asia y en EE UU fueron distintas**
Eun Hye Lee, San Lee, Jae Il Shin, John P.A. Ioannidis 3

Ensayos Clínicos y Ética

- En busca de la 'vulnerabilidad' a lo largo de seis décadas de la Declaración de Helsinki.**
Lindholm O, Karjalainen S, Launis, V. 4
- Crisis en la investigación del Alzheimer: colapso de la hipótesis del β -amiloide y sus implicaciones éticas**
Salud y Fármacos 4
- Los oscuros secretos que se esconden tras los "innovadores" fármacos contra el Alzheimer**
Jeanne Lenzer & Shannon Brownlee 6
- La FDA amonesta a una CRO de la India**
Salud y Fármacos 14
- ¿Si no estás indignado, no estás prestando atención! El impactante abandono de los ensayos clínicos financiados por USAID**
Robert Steinbrook, M.D. 15
- El acceso a tratamientos para enfermedades raras cuando concluye el ensayo clínico en EE UU**
Salud y Fármacos 17

Ensayos Clínicos Cuestionados

- Ensayos que tratan lo que debe observarse: SWOG 2308, un estudio de *mosunetuzumab-axgb* en el linfoma folicular asintomático de baja carga tumoral**
Kim MS, Prasad V. J 18
- Un nuevo y costoso fármaco contra el cáncer versus placebo: *cabozantinib* para tumores neuroendocrinos. Cómo los ensayos financiados por los NIH pueden defraudar a los pacientes y a los pagadores**
Vinay Prasad 20
- Vacuna contra el VRS durante el embarazo: ¿Vale la pena correr el riesgo?**
Maryanne Demasi, Peter Selley 24
- Un ámbito en el que puedes modificar las normas en tu beneficio: los ensayos clínicos. Porqué cambiar el criterio de valoración primario "objetivo" de un ensayo se considera cuestionable.**
Sahar Van Waalwijk 26
- BioNTech suspende los ensayos clínicos de la vacuna contra la malaria**
Salud y Fármacos 28
- Se suspende el ensayo de la vacuna de Moderna contra el norovirus por evento adverso**
Salud y Fármacos 28

Comités de Ética en Investigación

- Procedimientos escritos para el Comité de Ética en Investigación: Guía para instituciones y CEI**
FDA, febrero 2025 29

Diez años después del Reglamento 536/2014: reflexión ética sobre el papel de los Comités de Ética en Italia	
Mannelli C, Floridia G, Gainotti S, Riva L, Petrini C.	29
Las diferentes percepciones del valor de un estadístico, desde “crucial” hasta “no necesario para el 99,9% de las aplicaciones”: un estudio nacional de comités de ética de investigación en seres humanos	
Barnett A, White N, Collyer T. (2025, January 30).	30

Políticas, Regulación, Registro y Difusión de Resultados

Regulación internacional para los ensayos clínicos en el embarazo: el acercamiento de la ICH a la protección materno-fetal y el acceso equitativo a la innovación	
Salud y Fármacos	30
Nueva versión de la guía E6(R3) del ICH establece estándares globales para estudios clínicos	
Salud y Fármacos	31
Las agencias de salud recomiendan buenas prácticas para usar criterios de valoración indirectos o subrogados	
Joanne S. Eglovitch	31
Brasil. El acceso post ensayo en la intersección entre la ética de la investigación y la asignación de recursos	
Wang DWL	32
Ecuador. MSP presentó normativa para regular ensayos clínicos en Ecuador	
<i>Ministerio de Salud</i> , 3 de febrero de 2025	33
El Salvador. ¿Avance en salud o riesgo para los salvadoreños por proyecto de Ley de Ensayos Clínicos?	
Abigail Parada	33
EE UU. El comité asesor en asuntos bioéticos para la salud humana deja de existir	
Salud y Fármacos	35
EE UU. Informe al Congreso. decimosexta revisión del atraso en los requisitos y compromisos post comercialización	
FDA, enero 2025	35
Europa. La EMA impulsa la aceleración de ensayos clínicos en la Unión Europea	
Salud y Fármacos	36
Europa. Se lanza nuevo mapa de ensayos clínicos en la Unión Europea	
<i>European Medicines Agency</i> , 3 de marzo de 2025	37
México. Cofepris busca convertir a México en centro de excelencia de investigación farmacéutica	
Blanca Valadez	37
Regulación de ensayos clínicos en México: SSA establece nuevos criterios para investigaciones en humanos	
<i>El Ciudadano México</i> , 25 de marzo de 2025	39
Reino Unido. Desafíos éticos y metodológicos en la implementación de ensayos clínicos sobre demencia en el Reino Unido	
Salud y Fármacos	39
Suiza. Actualización del documento de posición de Swissmedic y swissethics sobre los ensayos clínicos descentralizados (ECD) de medicamentos	
<i>Agencia Suiza para productos terapéuticos</i> , Octubre 2025	40
La EMA adopta una guía sobre los requisitos para los ensayos con terapia avanzada	
Joanne S. Eglovitch	40
EE UU. Guía sobre desviaciones del protocolo en investigación clínica: implicaciones regulatorias y estrategias de mitigación	
Salud y Fármacos	41
EE UU. Criterios preliminares de la FDA sobre el uso de Inteligencia Artificial en el desarrollo de medicamentos	
Salud y Fármacos	42

EE UU. La FDA publica un borrador de guía sobre biopsias de tejido durante los ensayos clínicos <i>Precision Medicine</i> , 8 de enero de 2025	43
Reino Unido. Formato y contenido de los planes de investigación pediátrica y otras solicitudes relacionadas en el Reino Unido MHRA	44

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Preferencia de los pacientes: el acceso rápido a los nuevos medicamentos contra el cáncer o la certeza del beneficio en la supervivencia, un experimento de elección discreta Forrest, Robin et al.	45
Evaluación de los riesgos, beneficios y resultados para los pacientes que contribuyen al desarrollo de fármacos: una década de ensayos clínicos con <i>vemurafenib</i> Gardner T, Duncan J, Hughes GK, McIntire R, Gardner B, Peña A, Ladd C, Snider K, Ottwell R, Tuia J, Haslam A, Prasad V et al.	46
Retratrida: Riesgos de la pérdida extrema y acelerada de peso con la nueva generación de medicamentos para la obesidad Salud y Fármacos	47
J&J detendrá los estudios de un fármaco contra la depresión por baja efectividad <i>Reuters</i> , 6 de marzo de 2025	48
Terapia génica en la Distrofia de Duchenne y riesgo de falla hepática: primera muerte con Elevidys Salud y Fármacos	49
La FDA advierte sobre violaciones de BIMO Joanne S Egllovith	49

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

Eficacia asumida, seguridad pendiente: la paradoja regulatoria en materia de variables subrogadas y la aprobación acelerada de medicamentos Salud y Fármacos	50
Criterios de valoración subrogados en oncología: el equilibrio entre velocidad e incertidumbre desde la perspectiva de los pacientes Vinay Prasad	51
¿Me sentiré mejor? Elevando el estándar de calidad de vida en oncología Tibau, A., Romano, A. & Kesselheim, A.S.	54
Principios de <i>Common Sense Oncology</i> para el diseño, análisis e informes de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 Gyawali B, Eisenhauer EA, van der Graaf W, Booth CM, Cherny NI, Goodman AM, Koven R, Pe ML, Marini BL et al.	54
Una investigación empírica sobre las preocupaciones en torno a los años de vida ajustados por calidad: una revisión de los análisis de coste-efectividad en oncología Raymakers AJN, Rand LZ, Feldman WB, Kesselheim AS.	54
Inteligencia artificial perpetúa los prejuicios y los estereotipos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (268): 83	55
Duración de los ensayos con antidepresivos versus duración de su uso en la práctica clínica: un análisis sistemático William Ward, Alyson Haslam, Vinay Prasad	56
Neuroimagen y características clínicas como predictores de la respuesta a <i>sertralina</i> y <i>escitalopram</i> en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor Salud y Fármacos	56
Ensayos clínicos en medicina crítica: revisión de los criterios de exclusión Salud y Fármacos	58
Uso de las características de ensayos clínicos para estimar los costos del desarrollo de nuevos A. Mulcahy, S. Rennane, D. Schwam, R. Dickerson, L. Baker, K. Shetty	59

Brasil. Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha, Marcus Tolentino Silva, Tais Freire Galvao

60

EE UU. Mejorando el uso de los fondos del Instituto Nacional del Cáncer

Salud y Fármacos

60

Novedades sobre la Covid

El ensayo clínico de la vacuna contra la covid-19 de Pfizer en el embarazo finalmente publicó sus resultados. Explorando las bases de datos regulatorios de la vacuna Comirnaty - 6b (Pfizer's Covid Vaccine Trial in Pregnancy Finally Published Its Results. Exploring regulatory data sets of the Comirnaty vaccine - 6b)

Carl Heneghan and Tom Jefferson

Trust the Evidence, 12 de febrero de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: administración de vacuna Comirnaty-6b durante el embarazo, riesgos asociados a la vacuna Comirnaty-6b durante el embarazo, no se ha establecido seguridad ni eficacia de vacuna Comirnaty en embarazadas, no es seguro vacunarse durante las primeras 24 semanas de embarazo con Comirnaty

En la parte 6a de nuestra serie de análisis de información relacionada con Comirnaty, revisamos lo que dicen los prospectos sobre la administración de la vacuna durante el embarazo. Analizamos los prospectos de cuatro organismos reguladores: Reino Unido (MHRA), Unión Europea (EMA), Canadá (Health Canada) y EE UU (FDA), comparando el contenido de cada organismo.

En ese momento, concluimos que todos los organismos reguladores tenían dudas: "Aún no hay datos disponibles sobre el uso de Comirnaty durante el embarazo" (EMA y MHRA); o "Los datos disponibles sobre la administración de Comirnaty a mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre los riesgos asociados a la vacuna durante el embarazo" (FDA); o "Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Comirnaty en mujeres embarazadas" (Health Canada).

Posteriormente, analizamos los mensajes del NHS (el sistema nacional de salud inglés), la UKHSA (la agencia de seguro social del Reino Unido) y los CDC (de EE UU) para determinar si reflejaban esta indecisión en el contenido del prospecto, que contiene la información esencial sobre los medicamentos que debe llegar a las pacientes. Ninguna de estas organizaciones manifestó su indecisión: "Es seguro vacunarse durante cualquier etapa del embarazo".

En ese momento, la ausencia de datos del estudio NCT04754594 de Pfizer BioNTech [1] (protocolo del fabricante: Protocolo C4591015), afectó a la postura de las agencias reguladoras, a pesar de los pronunciamientos imprudentes de la UKHSA y los CDC.

El Protocolo C4591015, o su título completo: "Estudio de fase 2/3, controlado con placebo, aleatorizado y con observador ciego, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de un candidato a vacuna de ARN del SARS-COV-2 (BNT162b2) contra la covid-19 en mujeres embarazadas sanas de 18 años o más" se anunció por todo lo alto mediante un comunicado de prensa el 18 de febrero de 2021.

Según el comunicado, "Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones y desarrollar covid-19 grave, por lo que es fundamental desarrollar una vacuna segura y eficaz para esta población. Agradecemos profundamente a las voluntarias que se están inscribiendo en el ensayo y a los investigadores del centro que lideran este trabajo". A continuación, se anunció que se preveía reclutar a 4.000 mujeres.

El protocolo [2] y el plan de análisis estadístico [3] se publicaron en el registro, y tras ello, no se hizo ninguna declaración. Los resultados aparecieron en el registro del ensayo, sin mayor alboroto, el 6 de diciembre de 2024.

¿Qué nos dicen? En primer lugar, toda la base de datos está en formato de registro, lo que significa que incluye todos los elementos esenciales de diseño, pocos comentarios y numerosas tablas. En segundo lugar, el número de 4.000 mujeres se redujo a 726 participantes, de los cuales 348 embarazadas fueron aleatorizadas para recibir tratamiento, y 335 eran los bebés de esas mujeres embarazadas. Por lo tanto, inicialmente había 174 mujeres en cada grupo (30 microgramos de Comirnaty o placebo de solución salina), y 161 y 159 completaron el estudio con una segunda dosis de vacuna tras 6 meses de seguimiento.

El bajo número de participantes es un problema importante, pero si analizamos el protocolo, hay peores noticias. En el ensayo de fase III solo se inscribió a mujeres con entre 24 y 34 semanas de embarazo, y en el de fase II de entre 27 y 34 semanas. Obsérvese el cambio de tres semanas entre las dos fases.

Esto significa que los fabricantes no evaluaron la posible teratogenicidad, ni la toxicidad de la vacuna en fetos durante las primeras 23 o 26 semanas de embarazo.

La Guía de la FDA para la industria sobre la Farmacocinética en el Embarazo establece que «las participantes en el estudio deben ser representativas de una población típica de pacientes que podrían recibir el fármaco en estudio, incluyendo raza, etnia y trimestre de embarazo» [4]. El primer trimestre (las primeras doce semanas de embarazo), son esenciales para comprender los posibles efectos teratogénicos o su impacto en los abortos espontáneos.

Según los datos, las señales de malformaciones congénitas (riesgo relativo = 1,67 [IC del 95%: 0,62 a 4,48; p = 0,31]), eventos adversos de especial interés, incluyendo anomalías congénitas significativas y retraso del desarrollo (RR = 2,5 [IC del 95%: 0,34 a 12,7; p = 0,27]) y preeclampsia (RR = 2,02 [IC del 95%: 0,38 a 10,90; p = 0,41]) no alcanzaron significancia estadística, ya que el tamaño de la muestra fue demasiado pequeño para detectar una diferencia real. Pfizer dijo que concluyó el ensayo clínico porque tenía dificultades para inscribir a embarazadas en un ensayo controlado con placebo cuando se han emitido recomendaciones universales para vacunar contra la covid-19 a todas las mujeres embarazadas y hay disponibilidad de vacunas contra la covid-19 a nivel global.

No hay mucho más que agregar a nuestros comentarios excepto señalar que el diseño difiere de otros ensayos de Comirnaty porque si bien establece que es para participantes sanas, el

ensayo permitió la inclusión de participantes con infecciones crónicas estables por VIH, VHC o VHB, que se definen en la página 133 del protocolo.

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines)
Protocol C4591015
Final Protocol Amendment 5, 08 March 2022

10.4. Appendix 4: Criteria for Allowing Inclusion of Participants With Chronic Stable HIV, HCV, or HBV Infection

Potential participants with chronic stable HIV, HCV, or HBV infection may be considered for inclusion if they fulfill the following respective criteria.

Known HIV infection

- Confirmed stable HIV disease defined as documented viral load <50 copies/mL and CD4 count >200 cells/mm³ within 6 months before enrollment, and on stable antiretroviral therapy for at least 6 months.

Known HCV infection

- History of chronic HCV with evidence of sustained virological response (defined as undetectable HCV RNA) for ≥12 weeks following HCV treatment or without evidence of HCV RNA viremia (undetectable HCV viral load).

Known HBV infection

Confirmed inactive chronic HBV infection, defined as HBsAg present for ≥6 months and the following:

- HBsAg negative, anti-HBe positive
- Serum HBV DNA <2000 IU/mL
- Persistently normal ALT and/or AST levels
- In those who have had a liver biopsy performed, findings that confirm the absence of significant necroinflammation.

La preexistencia de una infección crónica podría haber sesgado los resultados, especialmente dado el reducido número de participantes y la tasa de deserción relativamente alta.

Concluimos que las mujeres en edad reproductiva, especialmente aquellas en el primer trimestre de embarazo, no deben exponerse a ninguno de los componentes de Comirnaty hasta que se realice un ensayo de fase III con la potencia estadística adecuada y se publique el informe del estudio clínico.

Referencias

- Clinicaltrials.gov. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754594>
- Pfizer. A phase 2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-COV-2 RNA vaccine candidate (BNT162B2) against covid-19 in healthy pregnant women 18 years of age and older https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/94/nct04754594/prot_000.pdf
- Pfizer. A phase 2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-COV-2 RNA vaccine candidate (BNT162B2) against covid-19 in healthy pregnant women 18 years of age and older – Statistical Analysis Plan, 31 de marzo de 2022 https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/94/NCT04754594/SAP_001.pdf
- FDA. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, 22 de octubre de 2004.

Globalización de los Ensayos Clínicos

Fomentar la diversidad entre los participantes en ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: diversidad entre participantes de ensayos clínicos, especificaciones de inscripción en ensayos clínicos según raza, grupo étnico, sexo y edad de los participantes, promoción de Estudios Multirregionales (EMR)

Una ley estadounidense de 2022 exige que los participantes en los ensayos clínicos de fase III y otros estudios pivotaes sean representativos de la diversidad de población a la que van

dirigidos los medicamentos. En junio de 2024, la FDA publicó una guía para elaborar planes de acción que tuvieran en cuenta la diversidad [1], y en diciembre de 2024, funcionarios de la FDA aclararon cómo los patrocinadores pueden alcanzar los objetivos del plan de acción de la agencia para lograr la diversidad (PAD) en los ensayos clínicos multirregionales (EMR) en un artículo publicado en el NEJM, que resumimos a continuación [2]. La adherencia a la guía es obligatoria para todos los patrocinadores que inicien la inscripción de participantes seis meses después de su publicación.

Según los funcionarios de la FDA, los patrocinadores de los ensayos deben especificar los objetivos de inscripción según la raza, el grupo étnico, el sexo y la edad; justificar como han establecido estos objetivos y las medidas que van a tomar para alcanzarlos. A la vez, la agencia también promueve los estudios multirregionales (EMR) [3,4], que pueden facilitar el reclutamiento de poblaciones diversas, sobre todo cuando se trata de enfermedades raras, incluyendo estudios oncológicos, en donde solo alrededor del 20% de los participantes son estadounidenses. Estas dos estrategias, promover la diversidad y el reclutamiento multirregional, pueden ser complementarias.

Los EMR permiten evaluar los factores extrínsecos e intrínsecos que se pueden asociar con la eficacia y la seguridad del tratamiento. Entre los factores extrínsecos se incluyen factores culturales, dietéticos y ambientales, así como características de la prestación de servicios de salud y los estándares de atención a nivel local o nacional. Los factores intrínsecos de los pacientes o participantes pueden ser genéticos o fisiológicos y pueden estar asociados con el grupo étnico, el sexo o la edad. A efectos de la evaluación regulatoria en EE UU, la evaluación de estos factores se puede facilitar aumentando el número de pacientes estadounidenses inscritos en los EMR.

Los EMR pueden evaluar las características intrínsecas de los participantes para determinar si los resultados varían entre subgrupos. Estos análisis pueden fortalecerse incluyendo datos de pacientes con características intrínsecas similares de diversas regiones.

Para cumplir con los PAD, la FDA recomienda que los patrocinadores:

- Aumenten el número de centros de ensayos clínicos en EE UU que han estado infrautilizados.
- Capaciten a personal para realizar ensayos en las comunidades locales.
- Colaboren con la comunidad a través de guías para pacientes, consejos asesores comunitarios y organizaciones locales.
- Consideren el desarrollo de centros en otras zonas del mundo donde los pacientes estadounidenses tengan orígenes ancestrales. “Aunque la información sobre factores extrínsecos de estos centros puede limitar la generalizabilidad de esos datos a la población estadounidense, se puede obtener información sobre los factores intrínsecos”.
- Incrementen el uso de diseños descentralizados, pues permiten la participación de residentes en zonas desatendidas y de pacientes que no pueden viajar, y la recopilación de datos pragmáticos, provenientes de la práctica clínica.
- Consulten con la FDA para determinar los centros de reclutamiento para los ensayos pivotaes, para que cumplan con los requisitos del PAD, que deben reflejar el plan de reclutamiento global.

Referencia

1. Mehta GU, Pazdur R, Bumpus NN, Califf RM. When Diversity Goals Meet Multiregional Trials. *N Engl J Med*. 2024 Dec 28. doi: 10.1056/NEJMp2409392. Epub ahead of print. PMID: 39752557.
2. Diversity action plans to improve enrollment of participants from underrepresented populations in clinical studies. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, June 2024 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diversity-action-plans-improve-enrollment-participants-underrepresented-populations-clinical-studies>).
3. Considerations for generating clinical evidence from oncology multiregional clinical development programs. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, September 2024 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-generating-clinical-evidence-oncology-multiregional-clinical-development-programs>).
4. Singh H, Pazdur R. Importing oncology trials from China: a bridge over troubled waters? *Lancet Oncol* 2022;23:323-325.

Entre 2014 y 2023, las tendencias de los ensayos clínicos registrados en el este de Asia y en EE UU fueron distintas (Registered Clinical Trial Trends Evolved Differently in East Asia versus the United States during 2014 to 2023)

Eun Hye Lee, San Lee, Jae Il Shin, John P.A. Ioannidis

Journal of Clinical Epidemiology, 2025, 111791, ISSN 0895-4356

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2025.111791>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: diferencia en las tendencias de ensayos clínicos registrados en Asia y EE UU, plataformas de ensayos clínicos estandarizadas e integradas, estrategias de mejora en la consistencia del registro de ensayos clínicos

Aspectos importantes

• Durante la última década, el total de ensayos clínicos y ECA que se hicieron en China superó a Japón y EE UU.

- Tras la covid-19, en todos los países excepto en China hubo una ligera disminución en el número de ensayos clínicos.
- China y Japón prefirieron inscribir los ensayos clínicos en los registros locales en lugar de en ClinicalTrials.gov
- En 2023, China lideraba la cantidad de ensayos clínicos y ECA, pero la mayoría seguían estando centrados en el ámbito nacional.

- Se necesitan plataformas de ensayos clínicos estandarizadas e integradas para mejorar la consistencia de los registros.

Resumen

Objetivo: Asia Oriental, incluyendo China, Japón, Corea del Sur y Taiwán, se han convertido en centros importantes de ensayos clínicos. Sin embargo, hay pocas comparaciones exhaustivas entre ClinicalTrials.gov y los registros locales. Este estudio analiza las tendencias en el registro de los ensayos clínicos en Asia Oriental durante la última década (2014-2023), y las compara con las tendencias en EE UU.

Diseño y entorno del estudio: Extrajimos datos de ensayos clínicos a partir de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP), incluyendo datos de registros locales y de ClinicalTrials.gov para China, Japón, Corea del Sur, Taiwán y EE UU. Analizamos las tendencias generales de los ensayos clínicos y filtramos los ensayos controlados aleatorizados (ECA), categorizándolos por ubicación, tamaño de muestra y categoría de enfermedad.

Resultados: China experimentó un rápido crecimiento en ensayos clínicos, superando tanto a Japón como a EE UU en el número total de ensayos y ECA. En 2023, China lideró el número de ensayos con un total de 16.612 (7.798 ECA), mientras que EE UU registró 9.100 (4.619 ECA). A excepción de China, todos los demás países mostraron cierto descenso en los últimos años. Las enfermedades neoplásicas, cardiovasculares y metabólicas predominaron en ambas regiones, pero EE UU mostró un enfoque creciente en la salud mental. Los ECA de China fueron predominantemente nacionales, mientras que EE UU mantuvo una mayor proporción de ensayos internacionales. Japón, Corea del Sur y Taiwán mostraron un crecimiento moderado, con menos ensayos internacionales que EE UU. En los registros existentes se detectaron algunas inconsistencias y vacíos de información.

Conclusión: El estudio destaca la creciente relevancia de Asia Oriental, en particular de China, en los ensayos clínicos registrados, aunque con un enfoque principalmente nacional. Es deseable mejorar los registros de ensayos existentes que incluyen a Asia Oriental.

Ensayos Clínicos y Ética

En busca de la ‘vulnerabilidad’ a lo largo de seis décadas de la Declaración de Helsinki.

(Chasing ‘vulnerability’ across six decades of the Declaration of Helsinki).

Lindholm O, Karjalainen S, Launis, V.

Monash Bioeth. Rev. (2025). <https://doi.org/10.1007/s40592-025-00235-4> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: concepto de vulnerabilidad desde la perspectiva de la Declaración de Helsinki, conceptualización de vulnerabilidad en distintas versiones de la Declaración de Helsinki

Resumen

El año 2024 marcó el 60.º aniversario de la Declaración de Helsinki (DdH) de la Asociación Médica Mundial (AMM). Casualmente, la AMM publicó la octava revisión de este documento emblemático que sirve de guía para la investigación médica en seres humanos durante ese año.

Uno de los cambios más importantes de esta última revisión se refiere al concepto de vulnerabilidad, que siempre ha sido muy importante en la filosofía de la DdH.

El término «vulnerabilidad» se introdujo explícitamente en la quinta revisión, publicada el año 2000, y enumera cinco grupos

vulnerables. Las revisiones posteriores han alterado significativamente la forma en que se describe y utiliza el concepto de vulnerabilidad en el documento. Este artículo analiza la conceptualización de la vulnerabilidad en las distintas versiones de la DdH, culminando en su octava revisión, publicada recientemente.

Exploramos los principios subyacentes de cada revisión y analizamos cómo estos principios han influido y se han visto influidos por discursos éticos más amplios.

Por último, abordamos algunos de los retos que las futuras revisiones deben afrontar para garantizar que el documento tenga coherencia interna y mantenga su aplicación práctica, tanto para los investigadores como para los comités de ética de la investigación.

Crisis en la investigación del Alzheimer: colapso de la hipótesis del β -amiloide y sus implicaciones éticas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: la hipótesis del β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer, fármacos antiamiloides para tratar Alzheimer, Aduhelm (*aducanumab*), Leqembi (*lecanemab*) y Kisunla (*donanemab*), muerte, hemorragias e inflamación cerebral relacionados con fármacos antiamiloides, fraude en la investigación clínica

Durante los últimos 25 años, la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer ha sido víctima de una serie de fraudes

y otras conductas inapropiadas por parte de investigadores de renombre mundial y de científicos desconocidos [1, 2], todos intentando ascender en un campo brutalmente competitivo.

Entre los escándalos que ha suscitado la I+D en busca de una cura contra la enfermedad de Alzheimer, Piller sigue de cerca lo sucedido con Eliezer Masliah, cuya investigación influyó mucho en el desarrollo de tratamientos para la pérdida de memoria y la

enfermedad de Parkinson, y a quien en 2016 se le confió la dirección del programa del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento para abordar el Alzheimer.

El neurocientífico Eliezer Masliah había publicado aproximadamente 800 artículos, muchos de ellos considerados muy influyentes, por lo que parecía ser la persona ideal para dirigir un proyecto para investigar el Alzheimer que contaba con miles de millones de dólares en financiamiento. Sin embargo, en septiembre de 2024, Piller publicó un artículo en la revista *Science*, describiendo la conducta de Masliah y la evidencia sobre cómo había manipulado fotografías de tejido cerebral y otras imágenes; una clara señal de fraude. *Salud y Fármacos* resumió el artículo y lo publicó en febrero de 2025 [3].

Pero eso no es todo, Piller solicitó a un equipo de expertos en neuroimagen y en imágenes científicas que lo ayudaran a analizar estudios sospechosos de 46 investigadores destacados en Alzheimer. El proyecto no pretendía realizar un análisis exhaustivo de los 46, y mucho menos de la multitud de otros especialistas en Alzheimer que trabajaron con ellos; eso requeriría un ejército de detectives y años de trabajo. Pero fue el primer intento de evaluar sistemáticamente el alcance de la manipulación de imágenes por un amplio abanico de científicos clave que investigan una enfermedad.

A lo largo de varios meses, el grupo elaboró un expediente de 300 páginas con 132 artículos del Dr. Masliah que consideraron sospechosos (aunque los artículos fueron escritos en colaboración con colegas, el Dr. Masliah fue el único autor común y, por lo general, desempeñó un papel destacado). Los experimentos incluidos en dichos artículos se habían citado más de 18.000 veces en revistas académicas y médicas.

En conjunto, los expertos identificaron cerca de 600 artículos dudosos que han distorsionado la investigación en este campo; estos artículos se han citado unas 80.000 veces en la literatura científica. Muchos de los estudiosos del Alzheimer más respetados, cuyo trabajo guía el discurso científico, se refirieron repetidamente a estos estudios fraudulentos para respaldar sus propias ideas.

Piller también ha publicado un artículo en *Statnews* [4] donde describe como se fue difundiendo la teoría del β -amiloide para explicar la enfermedad de Alzheimer y orientar la búsqueda de tratamientos para dicha enfermedad, y como se fue censurando a los científicos que cuestionaron esa teoría.

Hasta la fecha, ninguna de las hipótesis investigadas explica por sí sola la causa del Alzheimer [5], y solo recientemente se ha empezado a cuestionar la hipótesis del β -amiloide, que ha servido de base para numerosos proyectos de investigación que han costado miles de millones de dólares.

El hecho de que personas con gran cantidad de depósitos de β -amiloide no desarrollen demencia [6] refuerza la importancia de explorar otras hipótesis. Se ha dicho que el papel del β -amiloide podría ser más bien epifenoménico (*epifenómeno es un fenómeno accesorio que acompaña al fenómeno principal y que no tiene influencia sobre él; es decir, es un subproducto de un proceso, sin un rol causal relevante*).

Los medicamentos que se han aprobado recientemente para tratar la enfermedad de Alzheimer eliminan el amiloide con éxito, pero no mejoran significativamente la cognición ni ralentizan la velocidad del deterioro, y en algunos casos sus efectos secundarios empeoran la enfermedad de base. Además, cuando hay cambios positivos, son tan pequeños o sutiles que no se consideran clínicamente relevantes y ni los pacientes ni sus cuidadores los perciben.

Si la acumulación de β -amiloide no es la causa del Alzheimer sino una consecuencia de la enfermedad o una condición relacionada, pero sin un rol activo preponderante en su patogénesis, se desacredita la base científica sobre la que se justifica el desarrollo, aprobación [7] y comercialización de los fármacos antiamiloides para tratar el Alzheimer: Aduhelm (*aducanumab*), Leqembi (*lecanemab*) y Kisunla (*donanemab*).

Esto debería ser suficiente para cuestionar su valor terapéutico y detener la exposición de adultos mayores a los graves efectos adversos documentados tras el consumo de esos fármacos [8-11]: muerte, hemorragias e inflamación cerebral.

Por otra parte, lo ocurrido nos lleva a resaltar algunos aspectos regulatorios que deberían reformularse para proteger a los pacientes y evitar que se sometan a riesgos innecesarios.

Entre otras cosas se ha documentado la presencia de conflictos de interés [12] entre los miembros de uno de los comités asesores de la FDA y entre el personal de la FDA, así como falta de transparencia y de acceso a los datos de los ensayos clínicos, obstaculizando que grupos independientes y libres de conflictos de interés con la industria puedan verificar los resultados.

También se cuestiona que la FDA otorgara la aprobación acelerada (*fast track*) en base a una variable indirecta o subrogada, (la reducción de biomarcadores – la presencia de beta-amiloide-), sin evidencia sólida de su correlación con la evolución clínica de la enfermedad.

El detallado reportaje investigativo de Lenzer et al [13] describe múltiples violaciones de los principios éticos fundamentales durante la realización de los ensayos clínicos, como es la falta de equilibrio entre los riesgos y los posibles beneficios [dudosos], la falta de consentimiento verdaderamente informado cuando los participantes aceptaron participar en los ensayos, pues se omitieron algunos y/o se minimizaron posibles daños graves.

Adicionalmente, también se ha documentado que cuando han muerto pacientes en tratamiento con antiamiloides, tanto si estaban en ensayos clínicos como en tratamiento para el Alzheimer, no se han hecho autopsias o cuando se han hecho ni siquiera las familias han tenido acceso al resultado, lo cual impide acceder a conocimiento y entorpece el planteamiento de posibles nuevas hipótesis, retrasando el avance científico en esta materia.

Lo sucedido con la búsqueda de tratamientos para el Alzheimer subraya la necesidad de promover cambios regulatorios, para que esos entes que deben defender el interés público aseguren con vehemencia la proporcionalidad riesgo-beneficio de los tratamientos que autorizan, y la publicación íntegra y oportuna de los datos de los ensayos clínicos, incluyendo los de ensayos

clínicos negativos. Si expertos independientes hubieran tenido acceso a los resultados de los ensayos clínicos, habría mejorado la posibilidad de explorar otras hipótesis o de diseñar nuevos estudios que evitaran los riesgos y errores ya conocidos.

Desde el punto de vista de política pública, hay que tener en cuenta que estos fármacos antiamiloides, en EE UU, cuestan alrededor de US\$100.000 anuales por paciente (incluyendo infusión, imágenes y seguimiento), por lo que su uso a gran escala podría colapsar los presupuestos de la salud sin generar beneficios proporcionales, lo que tendría un impacto económico insostenible para los sistemas de salud y podría contribuir a que se desviarán fondos que se están utilizando en otras intervenciones más costo-efectivas.

Por último, las extrapolaciones del artículo de Lenzer et al [13] llaman la atención sobre las implicaciones para la salud pública de que se generalice el uso de estos medicamentos por millones de personas con deterioro cognitivo leve o en riesgo de padecerlo, pudiendo resultar en un número significativo de muertes o de personas con secuelas de efectos adversos graves, especialmente ante el crecimiento sostenido de la población envejecida y el aumento mundial de la expectativa de vida.

Referencias:

1. Piller, C. Fraud, Arrogance, and Tragedy in the Quest to Cure Alzheimer's. Editorial Simon & Schuster, 2025 <https://www.simonandschuster.com/books/Doctored/Charles-Piller/9781668031247>.
2. Kim, C. K., Lee, Y. R., Ong, L., Gold, M., Kalali, A., & Sarkar, J. Alzheimer's Disease: Key Insights from Two Decades of Clinical Trial Failures. Journal of Alzheimer S Disease. March 22, 2022; 87(1), 83–100. <https://doi.org/10.3233/jad-215699>
3. Salud y Fármacos. Documentos cuestionados respaldan varios fármacos. Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1) https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202505/55_do/
4. Piller, C. How the 'amyloid mafia' took over Alzheimer's research. One idea has driven Alzheimer's treatment but to whose benefit? Statnews, 11 de febrero de 2025 <https://www.statnews.com/2025/02/11/amyloid-hypothesis-alzheimers-research-lecanemab-aduhelm/>
5. Liu, P., Xie, Y., Meng, X., & Kang, J. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. Signal Transduction and Targeted Therapy. August 23, 2019; 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0063-8>
6. Peterson, M. Inside the plan to diagnose Alzheimer's in people with no memory problems ¾ and who stands to benefit. Los Angeles Times. February 14, 2024. <https://www.latimes.com/science/story/2024-02-14/inside-controversial-plan-to-diagnose-alzheimers-in-people-without-symptoms>
7. Liu, A., Kansteiner, F. Game on: Lilly's Alzheimer's drug Kisunla, a challenger to Biogen and Eisai's Leqembi, gains full FDA nod. Fierce Pharma. July 2, 2024. <https://www.fiercepharma.com/pharma/game-lillys-alzheimers-drug-kisunla-challenger-biogen-and-eisais-leqembi-gains-full-fda-nod>
8. Worst Pills, Best Pills. Donanemab [KISUNLA]: A Bad Choice for Alzheimer's Disease). Noviembre de 2024. Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1) https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202505/60_do/
9. Solopova, E., Romero-Fernandez, W., Harmsen, H., et al. (2023). Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. Nature Communications. December 12, 2023-b; 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43933-5>
10. Reish, N. J., Jamshidi, P., Stamm, B. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. New England Journal of Medicine. January 4, 2023; 388(5), 478–479. <https://doi.org/10.1056/nejmc2215148>
11. Tampi, R. R., Forester, B. P., & Agronin, M. (2021). Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. Drugs in Context. October 4, 2021; 10, 1–9. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-7-3>
12. Jeanne Lenzer. Donanemab: Conflicts of interest found in FDA committee that approved new Alzheimer's drug. BMJ 2024;386:q2010. Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27(4) https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202404/25_do/
13. Lenzer, J; Brownlee, S. The Deadly Secrets Behind "Breakthrough" Alzheimer's Drugs. The Lever, 28 de enero, 2025 <https://www.levernews.com/the-deadly-secrets-behind-breakthrough-alzheimers-drugs/>

Los oscuros secretos que se esconden tras los "innovadores" fármacos contra el Alzheimer

(The Deadly Secrets Behind "Breakthrough" Alzheimer's Drugs)

Jeanne Lenzer & Shannon Brownlee

The Lever, 28 de enero, 2025

<https://www.levernews.com/the-deadly-secrets-behind-breakthrough-alzheimers-drugs/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: cuestionados beneficios de fármacos antiamiloides para el Alzheimer, Aduhelm (*aducanumab*), Leqembi (*lecanemab*) y Kisunla (*donanemab*), conflictos de interés y otros fallos éticos en procedimientos de aprobación de fármacos para tratar el Alzheimer, muertes asociadas a medicamentos para tratar el Alzheimer, hemorragia cerebral relacionada con consumo de Leqembi, edema cerebral asociado con medicamentos para trata el Alzheimer

Los organismos reguladores aprobaron tratamientos controvertidos que provocaron un exceso de muertes, tenían una eficacia cuestionable y estaban afectados por conflictos de intereses.

Hace seis años, Genevieve Lane disfrutaba de una vida activa en Florida, hasta que empezó a olvidar los nombres de sus vecinos y en dónde ponía las llaves. A sus 76 años, pudo haberse encogido de hombros ante estos olvidos y considerarlos como meros signos de la edad, pero cuando empezó a tener momentos de confusión y a perderse de vez en cuando mientras paseaba, su compañera de piso y amiga de toda la vida, Vicki Holmes, le habló de un centro de investigación que quedaba cerca. Allí, un médico le diagnosticó Alzheimer en fase inicial y le habló de un estudio en el que se estaba probando un nuevo fármaco prometedor. Lane se inscribió, diciendo a su hija que quería disponer de más tiempo.

Poco después de empezar a recibir las infusiones dos veces al mes, ella y Holmes creyeron que su memoria iba mejorando. "Al principio, realmente pensamos que estaba funcionando", dijo Holmes. Pero Lane no tomaba el fármaco, sino que recibía el placebo: infusiones de solución salina. Cuando el ensayo concluyó al cabo de 18 meses, empezó a recibir el fármaco real, con el nombre comercial de Leqembi, como parte de la fase de extensión del estudio.

Seis semanas después, Lane estaba muerta.

La familia de Lane pidió una autopsia. "Creía que el fármaco había sido la causa de su muerte", dijo Yvonne Battaglia, su hija, a The Lever. "No confiaba en el fármaco ni en la empresa farmacéutica". Pero, tanto la empresa de investigación que había contratado la compañía farmacéutica, como el hospital donde murió, dijeron que no podían realizar la autopsia. Así que Battaglia y su familia contrataron a un neuropatólogo independiente.

El patólogo encontró el cerebro de Lane lleno de vasos sanguíneos rasgados, inflamación generalizada y zonas de células muertas. Una segunda autopsia, realizada en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, al que la familia donó el cerebro de Lane, confirmó la causa de la muerte: inflamación cerebral grave, probablemente causada por Leqembi [1].

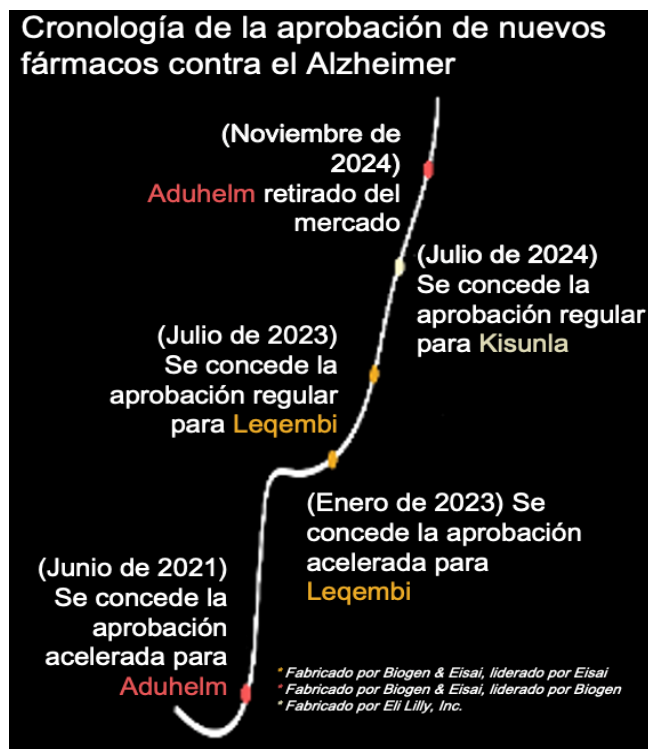
No fue la única paciente que sufrió daños mientras tomaba el fármaco. Aunque la empresa fabricante de Leqembi no informó ninguna muerte relacionada con el fármaco durante los 18 meses que duró el estudio, posteriormente, durante la fase de extensión del estudio, en el que participaron 714 pacientes que tomaron el fármaco, se produjeron cuatro muertes relacionadas con el mismo [2]. Y la muerte no fue el único resultado catastrófico. Durante el ensayo principal, al menos dos de los pacientes que empezaron con problemas leves de memoria quedaron discapacitados tras tomar el fármaco, incapaces de cuidar de sí mismos o de reconocer a sus familias [3]. El 22% de los pacientes que tomaron Leqembi sufrieron hemorragias o inflamaciones cerebrales, más del doble que el 10% de los que recibieron placebo [4].

No obstante, la FDA, que regula los productos médicos, aprobó el fármaco en 2023.

Leqembi es uno de los tres medicamentos contra el Alzheimer, todos son de la misma clase, y todos ellos se introdujeron con una extraña mezcla de escepticismo y algarabía en los últimos cuatro años. El predecesor de Leqembi, Aduhelm, comercializado en 2021, ya está fuera del mercado, tras los alegatos sobre un acuerdo secreto entre las empresas farmacéuticas y los organismos reguladores (los fabricantes dijeron que retiraron el fármaco por razones comerciales) [5, 6].

El tercer fármaco de esa clase, Kisunla, se aprobó en julio de 2024. En los estudios sobre Kisunla, los pacientes experimentaron lesiones cerebrales asociadas al fármaco en mayor proporción que con Leqembi [7, 8]. Sin embargo, ambos fármacos han sido aclamados por algunos médicos, ejecutivos del sector farmacéutico, y periodistas, como medicamentos "innovadores" que podrían "cambiar la evolución" de la enfermedad de Alzheimer [9, 10].

Pero ¿son realmente un gran avance?



Pocas enfermedades son tan funestas como el Alzheimer, que puede despojarnos lentamente de todo nuestro ser. Si la evolución de la enfermedad se pudiera modificar de forma significativa con medicamentos, algunos pacientes estarían sin duda dispuestos a asumir parte del riesgo, y la aprobación de un fármaco eficaz ofrecería a los pacientes y a sus familias más opciones para tratar la enfermedad.

Los fabricantes de Leqembi y Kisunla sostienen que los estudios de sus fármacos, y la consiguiente aprobación de éstos por la FDA, confirman que los posibles beneficios de los tratamientos superan sus riesgos.

Pero esta investigación ha revelado evidencia de que tanto los fabricantes de medicamentos como la FDA han minimizado los posibles daños de los medicamentos, mientras exageraban sus posibles beneficios.

The Lever, develó datos relacionados con la aprobación de Kisunla: cuando el fármaco se sometió por primera vez a revisión, la agencia rechazó su aprobación, señalando un "desequilibrio en las muertes", así como la falta de datos, debido a que la empresa había perdido el rastro de casi una cuarta parte de los pacientes que participaron en un estudio clave. La FDA dijo a la empresa que tendría que averiguar si estaban vivos o muertos [11].

The Lever también descubrió que tres de los cuatro asesores médicos de la FDA, que votaron a favor de Leqembi, tenían vínculos financieros con los fabricantes u otras empresas farmacéuticas. Es más, los datos de los ensayos clínicos muestran que los efectos de los fármacos sobre la cognición y otras funciones pueden ser menores de lo que los pacientes y sus cuidadores suelen ser capaces de percibir. Cuando empezaron a conocerse los mediocres resultados de los estudios, un grupo de

expertos convocado por una influyente organización de pacientes vinculada a los fabricantes de fármacos sugirió reducir el umbral para medir la eficacia de los medicamentos.

La administración Trump está enviando mensajes contradictorios sobre la reestructuración de la FDA y el proceso de aprobación de medicamentos. El nominado del presidente para secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos, Robert F. Kennedy Jr, quiere facilitar que tratamientos cuestionables lleguen al mercado, asegurando que la FDA está librando una "guerra contra la salud pública" al bloquear la aprobación de terapias que no han demostrado ser efectivas, como la hidroxicloroquina para prevenir la covid-19 [12, 13]. Sin embargo, Kennedy también ha promovido una regulación más estricta de las vacunas. Está previsto que la audiencia para su confirmación comience el miércoles [14, 15].

El 3 de enero, la FDA escribió en un correo electrónico que estaba trabajando en la respuesta a una consulta de The Lever sobre las críticas que afirman que el efecto de los nuevos medicamentos contra el Alzheimer es demasiado insignificante para que los pacientes y cuidadores lo perciban, y que los medicamentos conllevan "graves problemas de seguridad". Sin embargo, el 23 de enero, la agencia envió un correo electrónico a The Lever afirmando que el Departamento de Salud y Servicios Humanos "había establecido una pausa con los medios de comunicación para los asuntos que no estuvieran directamente relacionados con emergencias o que no fueran críticos para preservar la salud" [16].

La empresa farmacéutica japonesa Eisai, que desarrolló Leqembi en colaboración con la empresa biotecnológica estadounidense Biogen, declaró a The Lever que sus estudios demuestran que el fármaco es seguro y eficaz. La empresa citó el voto unánime de los asesores de la FDA a favor de aprobar Leqembi para justificar el "beneficio clínico" del fármaco y su "perfil beneficio-riesgo". Eli Lilly, el fabricante de Kisunla, dijo que su estudio demostró que la ralentización de la demencia se "lograba de forma fehaciente". La FDA también mantiene que los nuevos fármacos son "seguros y eficaces", como se explica en sus documentos de revisión [17].

A pesar de las aseveraciones que han hecho la agencia y los fabricantes, muchos neurólogos siguen dudando sobre si recetar o no los nuevos fármacos [18]. Madhav Thambisetty, antiguo investigador principal del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de los Institutos Nacionales de la Salud (quién ahora es director ejecutivo de medicina traslacional en neurociencia, en la empresa farmacéutica Novartis), nos dijo que pensaba que Leqembi podría ofrecer un beneficio modesto, pero que solo lo recetaría tras advertir a sus pacientes sobre lo que se sabe, y lo que no, acerca de sus efectos secundarios, que pueden ser graves. Cuando se le preguntó si recomendaría el fármaco si sus propios familiares desarrollasen Alzheimer, su respuesta fue tajante: "En absoluto".

Reshma Ramachandran, codirectora de la *Yale Collaboration for Regulatory Rigor, Integrity, and Transparency* (Colaboración de Yale por el rigor, la integridad y la transparencia en materia de regulación) y experta en análisis de ensayos clínicos, nos dijo que Leqembi y Kisunla "plantean graves riesgos de seguridad y, en el mejor de los casos, beneficios poco claros" y "están dando

falsas esperanzas a los pacientes y a sus médicos". Rudolph Castellani, profesor de neuropatología en la Northwestern University, nos dijo que le preocupa que los medicamentos se prescriban ampliamente, porque sus efectos tóxicos podrían resultar en "un desastre para la salud pública".

Los fármacos se deben administrar por vía intravenosa en lugar de tomarse en forma de píldora, lo que hasta ahora ha limitado su mercado. En el informe sobre los resultados económicos de noviembre de 2024, Eisai informó que unos 4.000 pacientes habían tomado Leqembi, y los hospitales estaban estableciendo centros de infusión para ofrecer el tratamiento a un mayor número de pacientes (la empresa se negó a publicar datos más recientes).

Un dato clave que los médicos y pacientes necesitan para valorar si merece la pena tomar estos medicamentos, es la tasa de efectos adversos graves que provocan. Los efectos adversos graves se definen como discapacidad permanente, necesidad de hospitalización o muerte. Según los fabricantes, los pacientes que tomaron Leqembi o Kisunla sufrieron efectos adversos graves durante los ensayos clínicos en mayor proporción que los que tomaron placebo.

Se calcula que entre cinco y siete millones de personas padecen deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, pero solo 1,28 millones han sido diagnosticadas [19, 20]. Incluso si solo los que han sido diagnosticados tomaran eventualmente uno de los fármacos, los datos revelados por The Lever sugieren que decenas de miles de pacientes podrían morir, quedar con lesiones graves o discapacitados.

Durante el ensayo clave de Leqembi, cinco pacientes sufrieron grandes hemorragias cerebrales (conocidas como "macrohemorragias"), en comparación con un solo paciente en el grupo placebo [21]. "Aunque la tasa de letalidad no sea mayor, el aumento de graves hemorragias cerebrales es preocupante", declaró a The Lever Steven Goodman, médico y profesor de epidemiología en la Universidad de Stanford y experto en diseño de ensayos clínicos. "Algunos de los efectos colaterales de los fármacos son tan graves como los síntomas del Alzheimer que los pacientes intentan evitar".

Actualmente, los fabricantes de fármacos aspiran a mercados aún mayores, ampliando el tratamiento a personas con síndrome de Down y a quienes no tienen ningún problema de memoria, pero podrían estar en riesgo de desarrollar Alzheimer [22, 23]. El precio de lista de Leqembi es de US\$26.500 al año, y el de Kisunla es de US\$32.000 [24, 25]. Si a esto se añade el costo no solo de los medicamentos, sino también de los análisis de sangre, las punciones lumbares y las pruebas de diagnóstico por imagen, se calcula que el precio total de Leqembi por paciente en EE UU asciende a US\$109.000 al año [26].

Una situación destinada al fracaso

El camino hacia los nuevos fármacos contra el Alzheimer se inició hace más de 30 años, cuando se desarrolló la teoría de que la enfermedad está causada principalmente por la acumulación de una proteína en el cerebro llamada beta amiloide. Aunque los depósitos de amiloide están presentes en el cerebro de los enfermos de Alzheimer, algunas personas con amiloide nunca llegan a sufrir demencia, y nadie ha demostrado rotundamente

que la proteína cause la enfermedad en lugar de ser una consecuencia de esta.

Los expertos llevan años criticando la llamada "hipótesis del amiloide" [27, 28]. Recientemente, las dudas sobre la teoría aumentaron cuando una investigación en curso, descrita en la revista *Science* en 2022, reveló que las imágenes técnicas utilizadas en el estudio clave en que se apoyaba la hipótesis habían sido alteradas [29, 30].

Al no contar con otras teorías, durante las últimas dos décadas, la industria farmacéutica ha invertido miles de millones de dólares en la investigación y el desarrollo de fármacos antiamiloides. Entre 2004 y 2021, las empresas se han centrado en al menos 23 de ellos, y todos han resultado inútiles o incluso peligrosos [31]. En algunos estudios, la cognición de los pacientes empeoró; en otros, sufrieron graves efectos colaterales, como convulsiones continuas, encefalitis y muerte [32-34].

Se comercializa Aduhelm, Leqembi y Kisunla. Estos fármacos emplean anticuerpos monoclonales para atacar al amiloide, de forma muy parecida a como el sistema inmunitario ataca a un virus. Los tres han demostrado ser muy eficaces para eliminar el amiloide del cerebro. Desgraciadamente, poco más se puede decir de ellos.

El primero de la clase, Aduhelm, fue codesarrollado por Biogen y Eisai. Biogen interrumpió sus dos estudios pivotaes con Aduhelm antes de tiempo, alegando "futilidad" [35]. En otras palabras, el fármaco no funcionó. Más tarde, la empresa volvió a analizar los mismos datos, esta vez con resultados contradictorios: un estudio mostró una ligera ralentización de la demencia; el otro, con un diseño casi idéntico, siguió arrojando resultados negativos: el fármaco no confirmó beneficio alguno para los pacientes.

Enterrados en las casi 1.000 páginas de análisis realizados por la FDA sobre Aduhelm, había algunos resultados preocupantes. Cuando los revisores de la FDA compararon el grado de reducción del amiloide en la función cognitiva de los pacientes que tomaban los fármacos, no se observó ninguna correlación [36]. En otras palabras, los pacientes podían experimentar una reducción significativa del amiloide sin que disminuyera la pérdida de memoria.

En 2020, después de que Biogen presentara sus datos a la FDA, la agencia convocó una reunión del comité asesor, constituido por expertos externos. (Este tipo de reuniones se celebran cuando los resultados de un estudio son contradictorios o inciertos). Los funcionarios de la FDA comunicaron al grupo de revisores externos que el estudio con resultados negativos no era fiable, y les dijeron que se centraran en el estudio con resultados positivos, que mostraba cierta ralentización de la demencia. Billy Dunn, alto funcionario de neurociencia de la agencia, también les informó que la agencia no consideraría la eliminación del amiloide como base para la aprobación, diciendo: "No estamos usando el amiloide como sustituto de la eficacia" [37]. En su lugar, la FDA quería que los asesores evaluaran el efecto del fármaco en la ralentización de la demencia.

Los miembros del comité protestaron, porque los estudios tenían un diseño casi idéntico, y era irracional centrarse solo en el

estudio con resultados positivos [38]. Dieron al fármaco un decisivo pulgar hacia abajo (10 personas del comité de 11 personas dijeron que no había suficiente evidencia de la eficacia del fármaco; la undécima dijo que los estudios eran inciertos) [39].

A sugerencia de Dunn, Biogen solicitó la aprobación acelerada de Aduhelm, teniendo en cuenta su acción para eliminar el amiloide, en lugar de basarse en si realmente se había demostrado que ralentizaba la demencia [40].

Este fue precisamente el enfoque que Dunn había dicho a los asesores que la FDA no utilizaría. Por eso, cuando la agencia anunció a principios de 2021 que iba a desautorizar a sus asesores y conceder la aprobación basándose en la reducción del amiloide, tres de ellos dimitieron en señal de protesta [41]. Uno de ellos, Aaron Kesselheim, profesor de medicina en Harvard y uno de los principales expertos en el proceso de aprobación de medicamentos de la FDA, consideró que era "probablemente la peor decisión relacionada con la aprobación de medicamentos en la historia reciente de EE UU" [42].

El resultado fue un desastre de relaciones públicas para la FDA y el medicamento. La prensa descubrió una serie de cambios en el protocolo de la agencia, incluyendo un plan que Biogen bautizó como Proyecto Onyx, en el que sus científicos y directivos de la FDA, entre ellos Dunn, colaboraron para conseguir la aprobación del fármaco [43-45]. Una investigación del Congreso concluyó que Dunn mantenía una relación demasiado estrecha con Biogen y que la aprobación estaba "plagada de irregularidades" [46]. Algunos hospitales importantes se negaron a suministrar Aduhelm a los pacientes y, a principios de 2024, Biogen anunció que suspendería el medicamento [47, 48].

Cuando el siguiente fármaco de esta clase, Leqembi, se sometió a revisión en 2022, se parecía a Aduhelm en muchos aspectos. Ambos fármacos fueron desarrollados por Biogen y Eisai (en el caso de Leqembi, Eisai asumió el papel principal). Al igual que Aduhelm, el primer ensayo clínico de Leqembi no logró confirmar que los pacientes que tomaban el fármaco obtuvieran mejores resultados que los que tomaban placebo, según la prueba cognitiva principal que realizó la empresa [49]. Eisai utilizó los efectos colaterales, incluyendo la eliminación del amiloide, para solicitar la aprobación acelerada, y la FDA aprobó el fármaco en enero de 2023, basándose en los resultados en solo 152 pacientes.

Al mismo tiempo, había evidencia de que el fármaco causaba daños graves. La FDA detectó complicaciones asociadas al Leqembi, complicaciones a las que la empresa restó importancia o no se habían incluido en su resumen de "efectos adversos". La FDA observó que Eisai no había informado que el medicamento había causado síntomas de inflamación cerebral en dos pacientes (uno sufrió una convulsión) y omitió dos casos de hemorragias cerebrales [50].

Conflictos de intereses

Antes de que un segundo estudio de mayor alcance sobre Leqembi fuera sometido a revisión, la FDA sustituyó a su comité asesor de 11 miembros, que estaba formado en su mayoría por médicos académicos independientes que habían rechazado Aduhelm. El nuevo comité asesor, compuesto por seis miembros,

incluía a cuatro médicos, un bioestadístico y un representante de los pacientes.

Según el análisis de The Lever, tres de los cuatro asesores médicos tenían conflictos de interés de tipo financieros con Biogen (el socio de Eisai en el desarrollo de Leqembi), lo que incluía haber recibido de la empresa honorarios de consultoría, honorarios por conferencias y financiación para investigación [51]. Un cuarto asesor era el director ejecutivo de un consorcio de desarrollo de fármacos, cuyos miembros incluían a Eisai, Biogen y Eli Lilly. El consorcio recibe financiación de los fabricantes de medicamentos y asegura que uno de sus éxitos fue "impulsar avances cruciales" para la aprobación de Aduhelm y Leqembi [52].



Las normas de la FDA exigen que, en la medida de lo posible, los asesores no tengan vínculos con las empresas farmacéuticas. Aunque sus vínculos financieros no son necesariamente indicio de mala conducta, los estudios han demostrado que los investigadores y médicos con tales conexiones tienen más probabilidades de ver a sus fármacos con buenos ojos, que los expertos que no tienen conflictos de intereses [53].

Dado que el panel asesor recién constituido dio el visto bueno unánime a Leqembi, no hubo ningún espectáculo de dimisiones públicas cuando fue aprobado por la FDA, y el fármaco no fue sometido al mismo escrutinio de la prensa que recibió Aduhelm [54]. De hecho, la cobertura fue festiva. La revista Time nombró al fármaco como uno de los "mejores inventos de 2023" [55].

En una conferencia de prensa celebrada el 7 de marzo de 2024, Eisai anunció un plan coordinado para impulsar las ventas de Leqembi, que incluía el anuncio del lanzamiento de un nuevo análisis de sangre para detectar la enfermedad de Alzheimer, que

permitiría identificar rápidamente a más pacientes [56]. El análisis de sangre, junto con el desarrollo de una versión inyectable del fármaco que los pacientes pudieran utilizar en casa, podía ayudar a trasladar el tratamiento a manos de los proveedores de atención primaria.

Pero el mayor aumento de las ventas podía venir de los resultados de un ensayo clínico que trata con Leqembi a personas que no tienen problemas de memoria, pero que podían estar en riesgo de desarrollar la enfermedad por tener una predisposición genética o signos de depósitos amiloides en el cerebro. En la rueda de prensa, la empresa estimó que su posible mercado podría duplicarse hasta alcanzar los 6 millones de clientes para 2032, si la FDA aprobaba Leqembi para este uso "preclínico" [57].

Pero los riesgos y efectos de Leqembi (al igual que los de Kisunla, que también fue muy elogiado cuando salió al mercado el verano pasado), son muy similares a los de Aduhelm, que ya no se comercializa [58].

"Todos los nuevos fármacos contra el Alzheimer —Aduhelm, Leqembi y Kisunla— son esencialmente iguales", declaró a The Lever George Perry, profesor de neurociencia de la Universidad de Texas en San Antonio y redactor jefe del Journal of Alzheimer's Disease (Revista de la Enfermedad de Alzheimer). "Utilizan el mismo mecanismo y han demostrado tener la misma eficacia insignificante y provocar daños graves".

"Tóxicos y potencialmente letales"

En 2019, una mujer de unos 60 años, llamada Monique, vivía con su marido Richard en las afueras de París cuando su preocupación por la pérdida de memoria la llevó a consultar a un neurólogo. (Richard pidió a The Lever que usara solo sus nombres de pila.) Ella y el neurólogo hablaron sobre un ensayo clínico con Leqembi, y ella se inscribió. Tras la undécima infusión del fármaco, Monique fue trasladada al hospital por sufrir una serie de convulsiones que pusieron en peligro su vida, y que su neurólogo determinó que se debían a una inflamación cerebral relacionada con Leqembi [59].

Una serie de problemas nuevos siguieron a las convulsiones, manteniendo a Monique en el hospital durante meses. Cuando su familia pudo verla, "estaba delirando, alucinando, tirando de su equipo médico, con las piernas y brazos atados a las barandas de la cama, sufriendo, sin reconocernos" recuerda Richard. Una vez en casa, Monique fue decayendo rápidamente hacia la demencia. Los pocos momentos en que ahora está lúcida son difíciles, pero de un modo distinto, dice Richard, porque ella entrevé la realidad de su estado.

Cinco meses después del ingreso de Monique en el hospital, otra parisina, Nicolle de 70 años, acudió a urgencias tras haber perdido la mitad de la visión en cada ojo. Una tomografía computarizada mostró una hemorragia cerebral masiva [60]. Ella también formó parte del estudio Leqembi y estuvo recibiendo el fármaco. En 18 meses, había pasado de un deterioro cognitivo leve a una demencia avanzada, un proceso que normalmente puede durar hasta una década [61]. Hoy, su hija Céline Marzin dice que su madre rara vez reconoce a la familia. "Está en su propio mundo", nos dijo Marzin. "Y no hay nadie que pueda entrar".

Tanto la inflamación como la hemorragia que sufrieron Monique y Nicolle son el resultado de la acción de los fármacos, según Castellani, de Northwestern University. El exceso de amiloide en el cerebro suele estar en las paredes de los vasos sanguíneos y, cuando se elimina, "puede ser como arrancar la costra de una herida", explica. Los vasos sanguíneos se rompen y se inflaman, lo que provoca inflamación y hemorragias cerebrales. En los casos graves, los vasos sanguíneos dañados empiezan a morir. En palabras de Castellani, "la conclusión es que se trata de una droga tóxica que puede ser mortal".

Muchos pacientes que toman estos fármacos sufren hemorragias cerebrales más pequeñas y menos inflamación que Monique y Nicolle. Los fabricantes afirman que suelen "resolverse" o aliviarse por sí solas. Algunos no causan síntomas. Pero nadie conoce las consecuencias a largo plazo de estos incidentes (por ejemplo, si pueden acelerar la progresión de la demencia), especialmente cuando se producen repetidamente. Para saberlo con certeza, los expertos afirman que los investigadores que no reciben remuneración de las empresas necesitan información sobre pacientes que hayan sufrido hemorragias e inflamaciones cerebrales.

Cuando Thambisetty aún trabajaba en el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, él y otros investigadores pidieron a Eisai que facilitara información sobre estas complicaciones, pero no tuvieron éxito [62]. La empresa afirmó que no facilitaría los datos de los pacientes mientras el fármaco se encontrara en fase de revisión regulatoria a escala mundial. Pero ese es "exactamente el momento en que se necesitan los datos", dijo Perry, del Journal of Alzheimer's Disease (Revista de la Enfermedad de Alzheimer). Sin ellos, los organismos reguladores no pueden revisar los análisis de fuentes independientes.

Incluso hay incertidumbre en lo que respecta a la prevalencia del posible efecto colateral más grave de Leqembi, la muerte. En diciembre de 2022, Eisai publicó los resultados de su ensayo clínico clave de Leqembi en The New England Journal of Medicine, en el que los autores afirmaban: "Los investigadores no consideraron que hubiera muertes relacionadas con el fármaco" [63]. Y añadían: "Se requieren ensayos más largos para determinar la eficacia y la seguridad de [Leqembi] en la enfermedad de Alzheimer temprana".

Pero para Eisai, hacer una investigación más exhaustiva de las complicaciones del fármaco no parecía ser una prioridad; la empresa no informó de la realización de autopsias a los seis fallecidos durante la fase principal del estudio, en la que 898 participantes tomaron el fármaco [64]. Omitir una autopsia es habitual cuando la causa de la muerte no tiene una relación clara con el fármaco en cuestión, pero hacerla es muy importante cuando un fármaco puede dañar repentinamente el cerebro, y cuando la muerte podría atribuirse incorrectamente a algo distinto del fármaco.

Según Bryce Vissel, jefe del programa de neurociencia y medicina regenerativa del Hospital St. Vincent de Sidney, "sin una autopsia, no hay forma de excluir la posibilidad de que el fármaco contribuyera o incluso causara las muertes". (Eisai no pregunta habitualmente a las familias si desean una autopsia

cuando fallece un paciente, pero afirma que solicita copias de cualquier informe de autopsia realizado por patólogos independientes).

Poco después de que finalizara la fase principal del ensayo, aparecieron los resultados de las autopsias de dos pacientes que murieron mientras tomaban Leqembi durante la fase de extensión del estudio. Ambas implicaron al fármaco.

Una de las pacientes era Genevieve Lane, la mujer de Florida que murió seis semanas después de comenzar las infusiones del fármaco. Un equipo de médicos de la Universidad de Vanderbilt dirigido por el neurólogo Matthew Schrag, profesor adjunto de neurología realizó su autopsia. Él y 11 colegas publicaron sus hallazgos en la revista médica *Nature Communications*, documentando la inflamación y la hemorragia, efectos conocidos del fármaco [65]. El artículo incluía imágenes y un vídeo de los vasos sanguíneos del cerebro de Lane.

Schrag envió sus conclusiones a Eisai y solicitó información adicional, pero señaló que la respuesta de la empresa "fue muy lenta" y no llegó a tiempo. Basándose en los documentos que Eisai presentó a la FDA, la agencia declaró que "no se podían sacar conclusiones firmes" sobre la causa de la muerte de Lane, porque la empresa dijo a los organismos reguladores que no había podido obtener "documentos críticos que corroboraran los hallazgos [del equipo de Schrag]".

En un correo electrónico a The Lever, Eisai tildó a las conclusiones de Schrag sobre la autopsia como una "opinión". Cuando se le preguntó qué medidas había tomado la empresa para confirmar o refutar los hallazgos, un portavoz de Eisai respondió: "Por lo general, no interactuamos directamente con investigadores independientes, ya que no queremos estar en posición de influir en su opinión o sesgarla".

Los resultados de otra autopsia, realizada a Jean Terrien, una mujer atlética de 65 años que murió a finales de 2022, sugiere que el fármaco estuvo relacionado con su muerte [66]. Terrien fue trasladada a una sala de urgencias de Chicago, confusa e incapaz de hablar. Cuando murió, cuatro días después, Castellani, el neuropatólogo de Northwestern, realizó la autopsia e informó que había muerto por hemorragias cerebrales extensas similares a las de Lane.

Eisai también se refirió a los resultados de la autopsia de Castellani como una "opinión", sugiriendo que Terrien murió de un accidente cerebrovascular y una hemorragia en el cerebro causada por un anticoagulante utilizado para tratar una supuesta embolia cerebral. Según Castellani, "no tuvo una embolia cerebral típica, sino algo parecido a una embolia" causada por los efectos secundarios del Leqembi. Dijo a The Lever que su muerte fue el resultado de una serie de acontecimientos desencadenados por el fármaco, y añadió: "Si no se le hubiera administrado Leqembi, no habría tenido el evento parecido a la embolia cerebral que hizo que los médicos la trataran con un anticoagulante".

En mayo de 2024, Eisai informó que cuatro de las nueve muertes que ocurrieron durante la fase de extensión estuvieron "posiblemente" relacionadas con el fármaco [67].

También murieron pacientes durante los ensayos con Kisunla, el medicamento más reciente contra el Alzheimer. La agencia observó un "desequilibrio" en las muertes: 17 pacientes (2,7%) que tomaban Kisunla murieron durante los ensayos clínicos, en comparación con 10 (1,4%) que tomaban placebo. Además, se descubrió que Eli Lilly había dejado de hacer el seguimiento de 391 pacientes que abandonaron el ensayo, de entre los 1.736 participantes. Los participantes en ensayos clínicos suelen abandonar los ensayos cuando sufren efectos colaterales, y algunos mueren más tarde [69]. No incluir esos casos de deserción en el análisis de los datos puede hacer que un medicamento parezca más seguro y eficaz de lo que es [70].

La FDA rechazó el primer intento de la empresa de obtener la aprobación para Kisunla, alegando la gran cantidad de datos que faltaban, y le ordenó que localizara a los pacientes que no se incluyeron [71, 72].

Para ello, Eli Lilly recurrió a un proveedor externo no identificado, que investigó a los pacientes que faltaban. El proveedor localizó a la mitad de ellos e informó de dos muertes adicionales entre los participantes que tomaron Kisunla, y otras cinco entre los pacientes que tomaron placebo [73]. Los resultados redujeron en cierta medida la diferencia de muertes entre los dos grupos (la mortalidad fue del 2,5% con Kisunla y del 1,9% con el placebo) [74, 75]. Sin embargo, varios expertos señalaron a The Lever que la falta de transparencia sobre el proveedor externo y sus métodos imposibilita que los investigadores independientes evalúen la confiabilidad de los nuevos datos [76].

Referencias

1. Solopova, E., Romero-Fernandez, W., Harmsen, H., et al. (2023). Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. *Nature Communications*. December 12, 2023; 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43933-5>
2. Honig, L. S., Sabbagh, M. N., Van Dyck, C. H., et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. May 10, 2024. <https://alzres.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13195-024-01441-8.pdf>
3. Villain, N., Planche, V., Levy, R., et al. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. Elsevier. December 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537872200738X>
4. Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. November 29, 2022; 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
5. U.S. House of Representatives. The High Price OF Aduhelm's Approval: An Investigation into FDA's Atypical Review Process and Biogen's Aggressive Launch Plans. Internet Archive. December 2022. https://web.archive.org/web/20230106224518/https://democrats-energycommerce.house.gov/sites/democrats.energycommerce.house.gov/files/documents/Final%20Aduhelm%20Report_12.29.22.pdf
6. Aducanumab to be discontinued as Alzheimer's treatment. Alzheimer's Association. (n.d.). <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/aducanumab>
7. Office of the Commissioner. FDA roundup: July 2, 2024. U.S. Food and Drug Administration. July 2, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-july-2-2024>
8. Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA Network*. July 17, 2023. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807533>
9. Bruckner, M. "First breakthrough" therapy for early onset Alzheimer's gets FDA approval. CBS News. July 11, 2023. <https://www.cbsnews.com/detroit/news/first-breakthrough-therapy-for-early-onset-alzheimers-gets-fda-approval/>
10. <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-dementia-navigating-treatment-options-ts.pdf> No es accesible
11. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food and Drug Administration. June 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
12. Kennedy, Robert F Jr. FDA's war on public health is about to end. This includes its aggressive suppression of psychedelics, peptides, stem cells, raw milk. [Tweet]. X. October 25, 2024. <https://x.com/RobertKennedyJr/status/1849925311586238737>
13. Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine. World Health Organization. April 23, 2025. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-hydroxychloroquine](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-hydroxychloroquine)
14. The Vaccine Safety Project — video. Children's Health Defense. (n.d.). <https://childrenshealthdefense.org/members-only/vaccine-safety-project-video/>
15. Hearing to consider the nomination of Robert F. Kennedy, Jr., of California, to be Secretary of Health and Human Services. The United States Senate Committee on Finance. January 29, 2025. <https://www.finance.senate.gov/hearings/hearingto-consider-the-nomination-of-robert-f-kennedy-jr-of-california-to-be-secretary-of-health-and-human-services>
16. Rosenbloom, T., Mandavilli, A., Stolberg, S. G. Trump Administration Temporarily Mutes Federal Health Officials. January 22, 2025. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2025/01/22/health/trump-health-communications.html>
17. Drug Approval package: LEQEMBI. U.S. Food And Drug Administration. (n.d.). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761269Orig1s000TOC.cfm
18. Doraiswamy, P. M., & Schneider, L. S. Survey: Neurologists split on prescribing new Alzheimer's treatments. *STAT*. July 28, 2024. <https://www.statnews.com/2024/07/28/survey-shows-neurologists-split-prescribing-anti-amyloid-therapies/>
19. Tahami Monfared, A. A., Hummel, N., Chandak, A. et al. Prevalence Estimation Of Dementia/Alzheimer's Disease Using Health And Retirement Study Database In The United States. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. (n.d.). <https://www.jpreventionalzheimers.com/9271-prevalence-estimation-of-dementia-alzheimers-disease-using-health-and-retirement-study-database-in-the-united-states.html>
20. Spargo, D., Zur, R., Lin, P. Estimating prevalence of early symptomatic Alzheimer's disease in the United States. *PubMed Central*. October 19, 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10682565/pdf/DAD2-15-e12497.pdf>
21. Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. November 29, 2022-b; 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
22. Lecanemab effectively targets amyloid plaques in people with Down syndrome, study finds. *News-Medical*. August 19, 2024. <https://www.news-medical.net/news/20240819/Lecanemab-effectively-targets-amyloid-plaques-in-people-with-Down-syndrome-study-finds.aspx>
23. ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05026866?cond=Alzheimer%27s&intr=donanemab&rank=3>
24. Eisai's Approach To U.S. Pricing For Leqembi™ (Lecanemab), A Treatment For Early Alzheimer's Disease, Sets Forth Our Concept Of "Societal Value Of Medicine" In Relation To "Price Of

- Medicine". January 7, 2023. <https://www.eisai.com/news/2023/news202302.html>
25. Liu, A. Kansteiner, F. Game on: Lilly's Alzheimer's drug Kisunla, a challenger to Biogen and Eisai's Leqembi, gains full FDA nod. Fierce Pharma. July 2, 2024. <https://www.fiercepharma.com/pharma/game-lillys-alzheimers-drug-kisunla-challenger-biogen-and-eisais-leqembi-gains-full-fda-nod>
 26. Lecanemab for Early Alzheimer's Disease. Institute for Clinical and Economic Review. April 17, 2023. https://icer.org/wp-content/uploads/2024/10/ICER_Alzheimers-Disease_Final-Report_For-Publication_100324.pdf
 27. Liu, P., Xie, Y., Meng, X., & Kang, J. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. Signal Transduction and Targeted Therapy. August 23, 2019; 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0063-8>
 28. Perry, G., Nunomura, A., Raina, A. K., et al. Amyloid- β junkies. The Lancet. February 26, 2000. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(05\)72173-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(05)72173-5.pdf)
 29. Piller, C. Blots on a Field?. Science. July 21, 2022. <https://www.science.org/content/article/potential-fabrication-research-images-threatens-key-theory-alzheimers-disease>
 30. Piller, C. U.S. levels fraud indictment at CUNY scientist who helped Alzheimer's drug developer. Science. June 28, 2024. <https://www.science.org/content/article/u-s-levels-fraud-indictment-cuny-scientist-who-helped-alzheimer-s-drug-developer>
 31. Kim, C. K., Lee, Y. R., Ong, L., Gold, M., Kalali, A., & Sarkar, J. Alzheimer's Disease: Key Insights from Two Decades of Clinical Trial Failures. Journal of Alzheimer S Disease. March 22, 2022; 87(1), 83–100. <https://doi.org/10.3233/jad-215699>
 32. Egan, M. F., Kost, J., Tariot, P. N. Randomized trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. May 3, 2018; 378(18), 1691–1703. <https://doi.org/10.1056/nejmoal1706441>
 33. Withington, C. G., & Turner, R. S. Amyloid-Related imaging abnormalities with anti-amyloid antibodies for the treatment of dementia due to Alzheimer's disease. Frontiers in Neurology. March 22, 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.862369>
 34. Patton, R. L., Kalback, W. M., Esh, C. L., Kokjohn, T. A. et al. Amyloid-B peptide remnants in AN-1792-Immunized Alzheimer's Disease patients. American Journal of Pathology. September 2006; 169(3), 1048–1063. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060269>
 35. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. The Lancet. December 3, 2022. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02480-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02480-1/fulltext)
 36. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review and Evaluation. Clinical Studies. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000StatR_Redacted.pdf
 37. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting. Internet Archive. November 6, 2020. <https://web.archive.org/web/20240131224052/https://www.fda.gov/media/145691/download>
 38. Tampi, R. R., Forester, B. P., & Agronin, M. (2021). Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. Drugs in Context. October 4, 2021; 10, 1–9. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-7-3>
 39. Beasley, D., Maddipati, M. Combative U.S. FDA panel votes against Biogen Alzheimer's drug. Reuters. November 7, 2020. <https://www.reuters.com/article/business/combative-us-fda-panel-votes-against-biogen-alzheimers-drug-idUSKBN27N080/>
 40. Feuerstein, A., Herper, M., & Garde, D. Inside 'Project Onyx': How Biogen used an FDA back channel to win approval of its polarizing Alzheimer's drug. STAT. July 31, 2023. <https://www.statnews.com/2021/06/29/biogen-fda-alzheimers-drug-approval-aduhelm-project-onyx/>
 41. Belluck, P., Robbins, R. Three F.D.A. Advisers Resign Over Agency's Approval of Alzheimer's Drug. The New York Times. June 10, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/06/10/health/aduhelm-fda-resign-alzheimers.html>
 42. Sirota, D. PODCAST: The whistleblower who exposed an FDA scandal. The Lever. July 2, 2021. <https://www.levernews.com/podcast-the-whistleblower-who-exposed-an-fda-scandal/>
 43. Belluck, P., Kaplan, S., Robbins, R. How an Unproven Alzheimer's Drug Got Approved. The New York Times. July 19, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/07/19/health/alzheimers-drug-aduhelm-fda.html>
 44. Feuerstein, A., Herper, M., & Garde, D. Inside 'Project Onyx': How Biogen used an FDA back channel to win approval of its polarizing Alzheimer's drug. STAT. July 31, 2023-b. <https://www.statnews.com/2021/06/29/biogen-fda-alzheimers-drug-approval-aduhelm-project-onyx/>
 45. Feuerstein, A., Herper, M., & Garde, D. Inside 'Project Onyx': How Biogen used an FDA back channel to win approval of its polarizing Alzheimer's drug. STAT. July 31, 2023-c. <https://www.statnews.com/2021/06/29/biogen-fda-alzheimers-drug-approval-aduhelm-project-onyx/>
 46. U.S. House of Representatives. The High Price OF Aduhelm's Approval: An Investigation into FDA's Atypical Review Process and Biogen's Aggressive Launch Plans. Internet Archive. December 2022. <https://web.archive.org/web/20240413193656/https://oversightdemocrats.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/2022-12-29.COR%20&%20E&C%20Joint%20Staff%20Report%20re.%20Aduhelm.pdf>
 47. Belluck, P. Cleveland Clinic and Mount Sinai Won't Administer Aduhelm to Patients. The New York Times. September 2, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/07/14/health/cleveland-clinic-aduhelm.html>
 48. Biogen to realign resources for Alzheimer's Disease franchise. Biogen. January 31, 2024. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>
 49. Swanson, C. J., Zhang, Y., Dhadda, S., et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. Alzheimer S Research & Therapy. April 17, 2021; 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>
 50. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 761269orig1s000. Clinical Review(s). March 8, 2019. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761269Orig1s000MedR.pdf
 51. Biogen and Eisai amend collaboration agreements on Alzheimer's disease treatments | Biogen. March 14, 2022. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-amend-collaboration-agreements-alzheimers>
 52. Critical Path Institute - Annual Report - 2022-2023. Critical Path Institute. 2023. https://media.c-path.org/wp-content/uploads/20240427171827/Annual_report_2023.pdf
 53. Bekelman, J.E., Li, Y., Gross, C. P. Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research. JAMA Network. January 22, 2003. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/195843>
 54. Shrunk FDA Advisory Committee is unanimous: Leqembi Works. ALZFORUM. June 9, 2023. <https://www.alzforum.org/news/community-news/shrunk-fda-advisory-committee-unanimous-leqembi-works>
 55. Park, A. A promising treatment for Alzheimer's. Time. October 24, 2023. <https://time.com/collection/best-inventions-2023/6326918/eisai-biogen-leqembi/>

56. Press Conference 2024. Eisai. March 7, 2024. https://www.eisai.com/ir/library/presentations/pdf/e4523_240307.pdf
57. Press Conference 2024. Eisai. March 7, 2024-b. https://www.eisai.com/ir/library/presentations/pdf/e4523_240307.pdf
58. Liu, A., Kansteiner, F. Game on: Lilly's Alzheimer's drug Kisunla, a challenger to Biogen and Eisai's Leqembi, gains full FDA nod. Fierce Pharma. July 2, 2024. <https://www.fiercepharma.com/pharma/game-lillys-alzheimers-drug-kisunla-challenger-biogen-and-eisais-leqembi-gains-full-fda-nod>
59. Villain, N., Planche, V., Levy, R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. Elsevier. December 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537872200738X>
60. Villain, N., Planche, V., Levy, R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. Elsevier. December 2022-b. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537872200738X>
61. Vermunt, L., Sikkes, S. A., Van Den Hout, A., et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. Alzheimer S & Dementia. June 1, 2019; 15(7), 888–898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>
62. Thambisetty, M., Howard, R. Conveying Risks of Harm in Alzheimer Disease by Amyloid Lowering. JAMA, May 6, 2024; 2024;331(23):1985–1986. doi:10.1001/jama.2024.7548
63. Van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. November 29, 2022-c; 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
64. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169264/download>
65. Solopova, E., Romero-Fernandez, W., Harmsen, H., et al. (2023). Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. Nature Communications. December 12, 2023-b; 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43933-5>
66. Reish, N. J., Jamshidi, P., Stamm, B. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. New England Journal of Medicine. January 4, 2023; 388(5), 478–479. <https://doi.org/10.1056/nejmc2215148>
67. Honig, L. S., Sabbagh, M. N., Christopher H. Van Dyck, C. H. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. Alzheimer's Research & Therapy. 2024. <https://alzres.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13195-024-01441-8.pdf>
68. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 10, 2024-b. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
69. Kim, J., Kim, M. G., Lim, K. M. Participation in and withdrawal from cancer clinical trials: A survey of clinical research coordinators. Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing. January 1, 2022. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9096735/>
70. Bell, M. L., Kenward, M. G., Fairclough, D. L., & Horton, N. J. Differential dropout and bias in randomised controlled trials: when it matters and when it may not. BMJ. January 21, 2013; 346(jan21 1), e8668. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8668>
71. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 761248orig1s000 Other Action Letters. Food and Drug Administration. (n.d.). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761248Orig1s000OtherActionLtrs.pdf
72. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 10, 2024-c. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
73. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. U.S. Food And Drug Administration. June 10, 2024-d. <https://www.fda.gov/media/179166/download>
74. Lenzer, J., & Brownlee, S. Donanemab: Conflicts of interest found in FDA committee that approved new Alzheimer's drug. BMJ. September 25, 2024; q2010. <https://doi.org/10.1136/bmj.q2010>
75. Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. JAMA Network. July 17, 2023-b. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807533>

La FDA amonesta a una CRO de la India

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: estudios de bioequivalencia realizados por la empresa Raptim Research se tienen que repetir, modificación de la calificación de equivalencia terapéutica en el Libro Naranja, estudios de bioequivalencia in vitro podrían haber sido falsificados. CRO

La FDA ha notificado a los patrocinadores de solicitudes de nuevos medicamentos genéricos (ANDA) que los estudios de bioequivalencia (BE) in vitro realizados por Raptim Research, una organización de investigación por contrato (CRO) india, podrían haber sido falsificados, y que se tienen que repetir los estudios realizados por la empresa que se utilizaron para respaldar la aprobación de sus medicamentos [1].

Según Regulatory News [2] la FDA llegó a esta conclusión tras realizar varias inspecciones, de monitoreo rutinario y por causa, de los ANDA que incluyeron datos del centro de Raptim en Navi Mumbai, India, entre 2019 y 2023. La carta de la FDA del 6 de agosto de 2024 planteó "preocupaciones significativas" sobre los estudios de la empresa, incluyendo la posibilidad de que se

hubieran falsificado datos. La respuesta de la empresa no abordó adecuadamente las preocupaciones sobre la integridad de los datos, lo que llevó a la FDA a emitir una carta sin título el 27 de marzo.

La FDA anunció que modificará la calificación de equivalencia terapéutica que aparece en su Libro Naranja para los Productos Farmacéuticos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica (ANDA) que se aprobaron en base a datos de bioequivalencia realizados por Raptim, y los calificara como BX. Un medicamento con calificación BX se puede recetar, pero no se recomienda que las farmacias los utilicen automáticamente como sustituto del medicamento de marca. Esto indica que los datos revisados por la agencia son insuficientes para determinar la equivalencia terapéutica del producto genérico con su producto de marca [2].

Las empresas de genéricos tendrán que revisar los proyectos de investigación que incluyan estudios de Raptim y encontrar una

nueva organización de investigación por contrato, lo que podría retrasar la presentación de solicitudes ante la agencia. La medida de la FDA refleja la creciente presión a la que está sometida para erradicar los problemas de seguridad en la cadena de suministro farmacéutico, especialmente aquellos que involucran a fabricantes extranjeros que representan una proporción cada vez mayor de medicamentos e ingredientes activos. El Congreso ha criticado con frecuencia las supervisiones de la FDA en India, donde se fabrica una gran parte del suministro estadounidense de medicamentos genéricos [3].

La FDA rara vez se dirige a las organizaciones de investigación por contrato de esta manera. El año pasado, siguiendo los pasos de la EMA, la FDA informó a las farmacéuticas que los estudios realizados por Synapse Labs, otra organización de investigación por contrato con sede en India, tenían que volverse a hacer por problemas en la integridad de los datos [3].

En 2021, la FDA informó a un número incalculable de compañías farmacéuticas que algunos de sus ensayos clínicos tenían que rehacerse debido a graves problemas en los datos suministrados por dos empresas de la India que realizan estudios para la industria farmacéutica: Synchron Research Services y Panexcell Clinical Lab. Al año siguiente, la EMA recomendó suspender la autorización de comercialización de docenas de genéricos probados por Synchron [3].

Hace nueve años, la FDA alertó a las farmacéuticas que no aceptaría las solicitudes de comercialización basadas en datos de ensayos clínicos preparados por Semler Research, otra

organización de investigación por contrato con sede en India, debido a problemas con la integridad de los datos. La medida se produjo poco después de que la Organización Mundial de la Salud emitiera un aviso de preocupación por las mismas razones [3].

Otras empresas también han instado a la EMA a actuar. En 2017, la agencia recomendó suspender más de 300 medicamentos que estaban a la venta o en revisión por problemas con los datos generados por Micro Therapeutic Research Labs. Dos años antes, la Unión Europea suspendió cientos de medicamentos autorizados en base a estudios "defectuosos" realizados por GVK Biosciences, ahora Aragen Life Sciences [3].

Referencia

1. FDA. FDA to pharmaceutical companies: Certain studies conducted by Raptim Research Pvt. Ltd. are unacceptable. 28 de marzo de 2025 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-pharmaceutical-companies-certain-studies-conducted-raptim-research-pvt-ltd-are-unacceptable>
2. Joanne S. Eglovitch. FDA uncovers 'significant' data integrity concerns at Indian CRO. Regulatory News | 02 April 2025 | Joanne S. Eglovitch. <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2025/4/FDA-uncovers-%E2%80%98significant-data-integrity-concerns>
3. Ed Silverman. FDA tells drugmakers to redo studies run by a contract research firm due to data integrity issues. Agency inspectors found 'objectionable conditions' and concluded Raptim Research falsified data. Statnews, April 4, 2025 <https://www.statnews.com/pharmalot/2025/04/04/fda-research-cro-raptim-india-data/>

¡Si no estás indignado, no estás prestando atención! El impactante abandono de los ensayos clínicos financiados por USAID
(If you're not outraged, you're not paying attention! The Shocking Abandonment of Ongoing USAID-Funded Clinical Trials)

Robert Steinbrook, M.D.

Health Letter, 1 de marzo de 2025

<https://www.citizen.org/news/public-citizens-health-letter/>

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: intento de cierre de la Agencia para el Desarrollo Internacional (USAID), suspensión de ensayos clínicos financiados por USAID, abandono de ensayos de tratamientos contra el cólera, malaria, tuberculosis y VIH patrocinados por USAID, consecuencias a largo plazo de la interrupción de la investigación

En febrero de 2025, como parte del intento de la administración Trump de cerrar la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), se suspendieron abruptamente los ensayos clínicos financiados por la agencia, poniendo en peligro a los participantes, así como la integridad de la investigación.

Según informó el New York Times, se congelaron más de 30 estudios que ya habían inscrito a voluntarios, incluyendo ensayos de tratamientos contra la malaria, el cólera, la tuberculosis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Algunos de los ensayos contaban con miles de participantes.

Detener los ensayos clínicos en curso, cuando la decisión no obedece a razones científicas, es una flagrante violación de la ética de la investigación clínica y desafía el sentido común. Cuando los ensayos se detienen antes de tiempo, suele ser por

una razón válida, como que el fármaco o dispositivo médico en estudio sea más eficaz de lo previsto, claramente ineficaz o perjudicial. Detener un ensayo debido a la retirada repentina de la financiación por parte de un gobierno era, hasta ahora, algo inaudito.

EE UU es signatario de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que establece los principios éticos para la investigación con participantes humanos [1]. Los investigadores tienen obligaciones éticas y deben cuidar a los participantes humanos en la investigación, lo que incluye prestarles la atención necesaria durante todo el ensayo, garantizar su acceso a la atención médica, monitorear su seguridad y la publicación oportuna de los resultados para que la información impulse el conocimiento médico.

Un investigador estadounidense que tuvo que suspender un estudio en el que se habían inscrito 11 personas embarazadas en Lesoto declaró a la revista Science:

“Me siento avergonzado porque algunas personas aceptaron trabajar conmigo y las han estafado. ... Firmaron un acuerdo por el cual les proporcionaríamos ecografías, análisis para descartar

la sífilis y otras pruebas, y les dijimos que daríamos seguimiento a sus bebés durante seis meses y... hemos incumplido ese contrato”.

En un artículo de opinión, dos bioeticistas de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins escribieron:

“Decirle a un investigador médico que debe abandonar abruptamente a los participantes en el estudio es como decirle a un cirujano que no puede tratar a un paciente con una infección posoperatoria derivada de una cirugía realizada la semana previa. Todos los códigos de ética médica lo prohíben. Por razones obvias”.

Cuando un estudio se interrumpe de forma prematura, independientemente del motivo, hay que hacerlo de forma controlada. Los requisitos incluyen explicar a los voluntarios el motivo de la finalización prematura del estudio, proporcionar atención médica adecuada y, potencialmente, el suministro del tratamiento de investigación u otras opciones terapéuticas, y hay que retirar cualquier dispositivo médico en investigación que pueda haberse colocado en los participantes.

A finales de febrero, había demandas en curso para restaurar la financiación de USAID, incluyendo la de los ensayos clínicos suspendidos. Sin embargo, el resultado de los litigios y las consecuencias a largo plazo de la interrupción de la investigación siguen siendo inciertos. Incluso si algunos de los ensayos clínicos pudieran salvarse, el mero hecho de que se abandonaran a mitad de camino es terrible y podría socavar la confianza en la investigación médica. Aunque espero que los funcionarios de la administración Trump aprendan de este grave error, no estoy seguro de que lo hagan.

Nota de Salud y Fármacos. Un artículo publicado en el New York Times nos lleva a reflexionar sobre las repercusiones de la decisión de la administración Trump de interrumpir los estudios financiados por USAID en otros países y en el avance científico. Para muchos, ha quedado claro que no pueden confiar en EE UU, y temen que esto afecte la capacidad de sus centros de investigación para seguir trabajando en sus comunidades. Investigadores en Sudáfrica dijeron que ganarse la confianza de la gente, especialmente de la población negra, fue difícil, porque el apartheid realizó experimentos médicos con personas negras durante los años del dominio blanco [2].

Es difícil saber el número total de ensayos suspendidos o cuántas personas se ven afectadas, debido a que la rápida demolición de USAID ha borrado el registro público. Además del sitio web desactivado, la agencia ya no cuenta con un departamento de comunicaciones, y la orden de suspensión de labores prohíbe que se hagan declaraciones públicas sobre lo sucedido.

Las órdenes de suspensión afectan a proyectos de investigación que debían responder preguntas importantes sobre los tratamientos del VIH o la tuberculosis, donde la retirada inmediata de medicamentos no solo elimina tratamientos que podrían salvar vidas, sino que también corre el riesgo de exacerbar o crear cepas resistentes a los medicamentos, pudiendo dejar a los participantes en peores condiciones que si no hubieran participado en el estudio y generar riesgos adicionales e inaceptables para el resto de la comunidad [3].

La "pausa" también ha impactado a los estudios con dispositivos experimentales que hay que monitorear, para ver cómo afectan el bienestar del participante y decidir el momento oportuno en que se deben retirar [3].

El Times identificó más de 30 estudios congelados que ya contaban con voluntarios bajo la supervisión de investigadores [2], entre los que se incluyen estudios sobre:

- el tratamiento de la malaria en niños menores de 5 años en Mozambique
- el tratamiento del cólera en Bangladesh
- un método de detección y tratamiento del cáncer de cuello uterino en Malawi
- el tratamiento de la tuberculosis en niños y adolescentes en Perú y Sudáfrica
- el apoyo nutricional para niños en Etiopía
- las intervenciones para el desarrollo infantil temprano en Camboya
- las maneras de apoyar a las mujeres embarazadas y lactantes para reducir la desnutrición en Jordania
- una tecnología de vacuna de ARNm para el VIH en Sudáfrica

En Inglaterra, unas 100 personas habían recibido una vacuna experimental contra la malaria en dos ensayos clínicos, pero si desarrollan una reacción adversa ya no tienen a quién acudir. Ahora, si dicha vacuna les causara una reacción adversa ya no tienen acceso al personal del ensayo clínico, y se había previsto darles seguimiento durante dos años para evaluar la seguridad de la vacuna. La malaria sigue siendo una de las principales causas de muerte infantil a nivel mundial; 600.000 personas murieron a causa de la enfermedad en 2023. La vacuna actual protege a los niños contra aproximadamente un tercio de los casos de malaria [2].

Una científica que trabajó en el ensayo manifestó esperanza en que los socios de la Universidad de Oxford, donde se estaba llevando a cabo el estudio, estuvieran reorganizando al personal para poder responder si algún participante se enferma. Pero fue despedida la semana pasada y ya no tiene acceso a información sobre el ensayo. Habló bajo condición de anonimato por temor a poner en peligro sus posibilidades de trabajar en investigaciones sobre la malaria que EE UU pudiera realizar en el futuro [2].

Si la orden de suspensión de trabajos se hubiera dado a finales de este año, los voluntarios recién vacunados podrían haber estado en una situación aún más precaria. Estaba previsto infectarlos deliberadamente con malaria para comprobar si la vacuna experimental los protegía de la enfermedad [2].

La Dra. Sharon Hillier, profesora de enfermedades infecciosas en la Universidad de Pittsburgh dirigió hasta esta semana un ensayo de cinco años y US\$125 millones financiado por USAID para

evaluar la seguridad y eficacia de seis nuevos productos para la prevención del VIH. Estos incluían inyecciones bimensuales, insertos vaginales de disolución rápida y anillos vaginales. Con el estudio suspendido, ella y sus colegas no pueden procesar muestras biológicas, analizar los datos que ya habían recopilado, ni comunicar los hallazgos ni a los participantes ni a las agencias gubernamentales de los países donde se realizaron los ensayos, como exige la Declaración de Helsinki [2].

"Hemos traicionado la confianza de los ministerios de salud y las agencias reguladoras de los países donde trabajábamos, así como la de las mujeres que aceptaron participar en nuestros estudios, a quienes se les dijo que serían atendidas", declaró la Dra. Hillier. "Nunca he visto algo así en mis 40 años de investigación internacional. Es poco ético, peligroso e imprudente" [2].

Incluso los ensayos que no fueron financiados total o parcialmente por USAID se han visto afectados por el caos, porque utilizaban infraestructura médica o de desarrollo apoyada por la agencia que ya no está operativa. Los cierres también tienen consecuencias comerciales. Muchos de esos ensayos se realizaron en colaboración con compañías farmacéuticas estadounidenses, que probaban productos que esperaban vender en el extranjero [2].

Otro ensayo relacionado con el VIH, llamado CATALYST, cuenta con miles de voluntarios en cinco países que prueban un fármaco inyectable llamado *cabotegravir* de acción prolongada. Ahora, los participantes no tendrán suficiente *cabotegravir* para detener una nueva infección, pero sí habrá suficiente en sus sistemas como para que, si contrajeran el virus, este pudiera mutar fácilmente y volverse resistente a los fármacos, afirmó el Dr. Kenneth Ngunjiri, presidente electo de la Sociedad Internacional del SIDA [2].

Dos bioeticistas publicaron un artículo en Statnews en el que dicen que como mínimo habría que hacer las siguientes dos cosas [3].

En primer lugar, mientras se resuelve el destino de USAID en los tribunales, se debe continuar la financiación de los centros de investigación clínica para garantizar que los que están

participando en estudios no corran riesgos médicos, y para garantizar que se cumplen los códigos éticos profesionales más básicos. Si es necesario detener un estudio, el cierre debe ser seguro, gradual y responsable.

Esto implica retirar los dispositivos médicos experimentales de los cuerpos de los participantes cuando ya no se pueda seguir monitoreando su seguridad. Significa identificar una manera de continuar proporcionando un suministro razonable de tratamientos de investigación o identificar opciones de tratamiento alternativo para los participantes que han estado recibiendo la atención médica necesaria durante el estudio. También significa explicarles que el proyecto de investigación para el cual generosamente donaron su tiempo y su cuerpo se ha interrumpido abruptamente.

En segundo lugar, los profesionales médicos que cumplieron con sus obligaciones éticas con los participantes en la investigación, según lo exigen las regulaciones federales de EE UU, así como con los códigos de ética profesionales e internacionales, deben tener la seguridad de que no habrá repercusiones para ellos ni para sus instituciones por adherirse a estas reglas y normas mientras los programas se van eliminando gradualmente, incluso si dicho comportamiento parece estar en conflicto con la orden de suspensión de actividades.

Referencia

1. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA. 2025;333(1):71–74. doi:10.1001/jama.2024.21972 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2825290>
2. Stephanie Nolen. Abandoned in the Middle of Clinical Trials, Because of a Trump Order. The stop-work order on U.S.A.I.D.-funded research has left thousands of people with experimental drugs and devices in their bodies, with no access to monitoring or care. NYT, Feb. 6, 2025 <https://www.nytimes.com/2025/02/06/health/usa-id-clinical-trials-funding-trump.html>
3. Ruth R. Faden, Nancy Kass. The abrupt end of USAID-funded clinical trials is profoundly unethical. It's also dangerous to the health of thousands of trial participants. Statnews Feb. 16, 2025 <https://www.statnews.com/2025/02/16/usa-id-shutdown-stop-work-order-clinical-trials-ethics/>

El acceso a tratamientos para enfermedades raras cuando concluye el ensayo clínico en EE UU

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: dificultades de pacientes con enfermedades raras para acceder a medicamentos al concluir ensayos clínicos, Ravicti (*fenilbutirato de glicerol*) útil para epilepsia causada por mutaciones en los genes STXBPI y SLC6A1, alternativas a Ravicti: Pheburane y Olpruva sin evidencia de efectividad contra formas raras de epilepsia

Un artículo publicado en Statnews describe las dificultades que enfrentan los pacientes que residen en EE UU y tienen enfermedades raras para acceder a los medicamentos una vez concluido el ensayo clínico [1].

El artículo que resumimos describe los problemas que una familia ha tenido que afrontar para que su hijo tenga acceso al

tratamiento de una forma rara de epilepsia. Tristán, de 12 años, había estado recibiendo un tratamiento experimental que le ayudó a controlar las convulsiones a través de un ensayo clínico desde 2022, pero ahora parece que, por razones comerciales, la empresa podría no tener interés en registrar el medicamento, con lo que su seguro médico es poco probable que lo cubra. Las compañías de seguros no tienen obligación de cubrir los medicamentos que se recetan fuera de indicación, y son renuentes a cubrirlos cuando su precio es elevado.

El medicamento que ha demostrado ser útil para tratar esta forma rara de epilepsia se llama Ravicti (*fenilbutirato de glicerol*), que está aprobado para tratar los problemas del ciclo de la urea. Sin embargo, hace varios años, un par de estudios sugirieron que

también podría ser útil para combatir formas raras de epilepsia causadas por mutaciones en dos genes: STXBP1 y SLC6A1. Se estima que en EE UU hay entre varios cientos y unos pocos miles de personas que padecen esta enfermedad.

Ravicti puede costar hasta US\$863.000 al año, dependiendo de las dosis y los descuentos. Esto supera con creces el costo de otros tratamientos aprobados para la epilepsia, aunque podrían no ser tan efectivos, por lo que la mayoría de las aseguradoras se han mostrado reacias a cubrirlo, y solo unas pocas familias han podido obtener recetas fuera de indicación.

Para lograr la cobertura de este medicamento para tratar la epilepsia, dos organizaciones sin ánimo de lucro patrocinaron un ensayo clínico. El medicamento fue proporcionado gratuitamente por su fabricante, Horizon Therapeutics, que posteriormente fue adquirido por Amgen.

El trabajo clínico involucró a un número muy reducido de niños, un total de 20, divididos equitativamente en grupos según la mutación genética. Los hallazgos indicaron que el fármaco era seguro y bien tolerado, y reducía las convulsiones causadas por ambas mutaciones. Sin embargo, esto no solucionó el problema. Como resultado de un litigio de patentes que se resolvió hace varios años, a finales de este año podría estar disponible una versión genérica de este producto para tratar los trastornos del ciclo de la urea. Consecuentemente, hay pocos incentivos para que Amgen, que ha proporcionado alrededor de US\$1,5 millones en medicamentos gratuitos para los estudios, solicite a la FDA la autorización para comercializar el fármaco para formas raras de epilepsia.

Amgen, por su parte, se ha negado a proporcionar acceso gratuito al fármaco después de fin de año, y el acuerdo solo se aplicó al pequeño número de niños que participaron en el estudio.

Estas decisiones no son inusuales, dijo Barbara Goodman, directora de Cures Within Reach, una organización sin fines de lucro que financia ensayos clínicos de prueba de concepto para el reposicionamiento de medicamentos y dispositivos, o para apoyar el uso fuera de indicación. En su experiencia, las

compañías suelen ser recelosas ante situaciones que involucran el uso fuera de indicación, porque no se les permite promover dicha prescripción y no quieren infringir la ley. Además, realizar pruebas suficientes para demostrar que un tratamiento existente puede combatir una enfermedad rara es un proceso largo y costoso.

"Hay otro inconveniente. Normalmente, la posibilidad de que un medicamento genérico de menor costo esté disponible sería una buena noticia. Pero en este caso, existe la preocupación de que, incluso si se lanza un genérico al mercado, el precio no sea lo suficientemente bajo como para convencer a las aseguradoras de cubrir la prescripción fuera de indicación. Una versión genérica que cueste, digamos, US\$450.000, podría ser lo suficientemente cara como para disuadir a las aseguradoras".

Desde que comenzó el estudio, la FDA ha aprobado otros dos medicamentos similares para tratar los trastornos del ciclo de la urea y, en teoría, podrían servir como alternativas a Ravicti, se trata de Pheburane y Olpruva, aunque no hay evidencia de que puedan combatir las formas raras de epilepsia. Estos medicamentos son más económicos que Ravicti, pero siguen siendo caros. Dependiendo del peso del niño, que es lo que determina la dosis, Olpruva podría costar entre US\$173.000 y US\$277.000 al año. Pheburane podría costar anualmente entre US\$190.000 y US\$304.000, estos son precios al por mayor, antes de aplicar los descuentos a las aseguradoras.

Ahora, el objetivo es conseguir que la publicación sobre el ensayo clínico en el que participó Tristán, que demuestra la efectividad de Ravicti para tratar las formas raras de epilepsia, se incluya en los compendios que recopilan estudios e información científica sobre medicamentos, que se utilizan como guías de tratamiento y, en ocasiones, para el reembolso de seguros. De lograrlo, podría abrir la puerta a que más aseguradoras cubran el tratamiento.

Fuente Original

1. Ed Silverman. What happens when a rare disease drug seems to work, but the health care system doesn't? Statnews, 5 de febrero de 2025 <https://www.statnews.com/pharmalot/2025/02/05/amgen-epilepsy-insurance-medicines-patent-generics-mutations-genes/>

Ensayos Clínicos Cuestionados

Ensayos que tratan lo que debe observarse: SWOG 2308, un estudio de *mosunetuzumab-axgb* en el linfoma folicular asintomático de baja carga tumoral (*Trials that treat what should be observed: SWOG 2308, a study of mosunetuzumab-axgb in asymptomatic low tumor burden follicular lymphoma*)

Kim MS, Prasad V. J

Cancer Policy, 2025;43:100560. doi: 10.1016/j.jcpo.2025.100560. Epub 2025 Jan 31.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213538325000049>

Traducido y comentado por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: anticuerpos biespecíficos, nuevo tratamiento para linfoma folicular indolente, *mosunetuzumab-axgb* aprobado para Linfoma folicular asintomático de baja carga tumoral, SWOG 2308 ensayo clínico cuestionado, Lunsumio aprobado para Linfoma Folicular (LF) asintomático de baja carga tumoral

Aspectos importantes

- *Mosunetuzumab-axgb*, un activador biespecífico de células T CD3 dirigido a CD20, aprobado para el linfoma folicular refractario en recaída.
- El S2308 es un estudio de fase III que compara *mosunetuzumab-axgb* con *rituximab* en el linfoma folicular asintomático que no ha sido previamente tratado.

- El tratamiento estándar para el linfoma folicular asintomático es la vigilancia activa, ya que no se ha demostrado que aporte beneficios de supervivencia global.
- Dado los criterios de selección de pacientes, el S2308 podría incluir casos de enfermedad más indolente que otros estudios históricos.
- Usar como criterio de valoración primario la supervivencia libre de progresión y no incluir resultados sobre la calidad de vida es inadecuado.

Resumen

El estudio S2308 compara *rituximab*, que no es el tratamiento de referencia, con *mosunetuzumab-axgb*, un activador de células T CD3 dirigido a CD20, el primero en su clase y con efectos secundarios a largo plazo desconocidos, en una población heterogénea de pacientes, una quinta parte de los cuales no necesita tratamiento durante al menos 10 años.

El tratamiento del Linfoma Folicular (LF) asintomático de baja carga tumoral es la vigilancia activa, y ningún tratamiento ha demostrado una mejoría en la supervivencia global tras un seguimiento a largo plazo. Más allá de las limitaciones del diseño del estudio, que serviría de base para la aprobación regulatoria, los grupos cooperativos que reciben financiación federal no deberían realizar este ensayo.

Los centros de estudio están ubicados en EE UU y en su mayoría cuentan con clínicas de oncología en la comunidad, lo que supone el riesgo de incluir a pacientes de muy bajo riesgo, que tienen mayor probabilidad de verse perjudicados por cualquier tratamiento.

Comentario de Salud y Fármacos a partir de la información presentada en este artículo.

En el artículo original se especifica que, en el momento de la aprobación, el fármaco *mosunetuzumab-axgb* había demostrado una impresionante tasa de respuesta del 80 % en linfomas previamente tratados; sin embargo, se desconecía si podía aumentar la supervivencia o mejorar la calidad de vida. Su aprobación regular dependía de estudios posteriores a su comercialización.

El 1 de octubre de 2024, el Grupo Oncológico del Suroeste (SWOG), un grupo cooperativo financiado por el gobierno estadounidense, inició la inscripción de pacientes en el ensayo clínico S2308. El ensayo S2308 incluye una población con Linfoma Folicular (LF) grado 1 a 3A y baja carga tumoral, que tradicionalmente se ha manejado con vigilancia activa. El criterio de valoración primario es la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años. Los objetivos secundarios incluyen la tasa de respuesta (TR) a las 40 semanas y la supervivencia global (SG). Existen diversas inquietudes respecto a los participantes incluidos, el diseño del ensayo y la gobernanza de este estudio.

Históricamente, estudios como el NCT00112931 [1] y otros ensayos [2], han demostrado que en pacientes con LF avanzado, asintomático y de baja carga tumoral, la vigilancia activa ("*watch and wait*"), comparado con tratamientos inmediatos (como

quimioterapia o *rituximab*), evita toxicidad y exposición innecesaria al tratamiento (sobret ratamiento).

El estudio NCT00112931 [1] fue un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) multinacional que comparó *rituximab* versus la vigilancia activa ("*watch and wait*") en pacientes con Linfoma Folicular (LF) asintomático, de baja carga tumoral y avanzado (grados 1, 2, 3A y estadios II, III o IV).

El objetivo de este ECA [1] fue determinar si el tratamiento temprano con *rituximab* ofrecía beneficios clínicos frente a la vigilancia activa. El estudio asignó aleatoriamente, entre octubre del 2004 y marzo del 2009, a 379 pacientes de 118 centros del Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, Turquía y Polonia en: a) vigilancia activa, b) inducción con *rituximab* durante 4 semanas, o c) inducción con *rituximab* seguida de mantenimiento con *rituximab* (un programa de mantenimiento de 12 infusiones adicionales a la inducción, administradas a intervalos de 2 meses durante 2 años).

En el NCT00112931 [1], los pacientes del grupo de inducción con *rituximab* no mostraron mejoras en su calidad de vida en comparación con el grupo de vigilancia activa, y se informaron 18 eventos adversos graves en los grupos de *rituximab* (cuatro en el grupo de inducción de *rituximab* y 14 en el grupo de mantenimiento de *rituximab*), 12 de los cuales eran de grado 3 o 4. Estos resultados se han utilizado ampliamente para confirmar la práctica actual.

Existen razones para creer que el ECA S2308 incluye participantes con LF más indolente que estudios previos, incluyendo las siguientes:

1. Inclusión de pacientes con LF estadio I que rechazan radioterapia. El LF estadio I (localizado), suele tener un curso más lento y supervivencias prolongadas sin progresión, incluso sin tratamiento. Ampliar el espectro de inclusión a un grupo que podría tener evolución más benigna, sesga el estudio hacia una población con menor riesgo de progresión y reduce la capacidad de detectar el beneficio clínico real del tratamiento activo.
2. Mayor precisión diagnóstica y exclusión de linfomas agresivos mediante PET-CT (Tomografía por Emisión de Positrones). El uso extendido de PET-CT para estadificación en EE UU, permite discriminar mejor los linfomas más agresivos, los cuales pudieron haber sido incluidos por error en estudios anteriores [1, 2]. Al reducir la heterogeneidad de la población estudiada eliminando casos más agresivos, predominan linfomas verdaderamente indolentes.
3. Este sobrediagnóstico (*overdiagnosis*), promueve la inclusión de pacientes que tal vez nunca habrían requerido tratamiento, exacerbando el riesgo de sobret ratamiento (*overtreatment*) en el ECA S2308. El aumento del diagnóstico incidental de LF por hallazgos imagenológicos no relacionados, como adenopatías asintomáticas en mamografías, tomografías u otros estudios, resulta en el diagnóstico de linfomas asintomáticos, sin necesidad clínica inmediata de tratamiento.

Esto induce a pensar que se sobremedicará a pacientes que deberían someterse a vigilancia activa.

Por otra parte, la seguridad del *mosunetuzumab-axgb* no está bien caracterizada. El requisito post comercialización del fármaco incluye un análisis de seguridad para caracterizar con mayor precisión la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas neurológicas, hematológicas, linfocitosis hemofagocítica y neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial, con una fecha de finalización del estudio de junio de 2025.

Además, la supervivencia libre de progresión, que es el criterio de valoración primario, no es suficiente para demostrar un beneficio clínico y el estudio no incluye medidas para documentar el impacto del medicamento en la calidad de vida. Esto es especialmente importante cuando ninguna intervención, ni siquiera el *rituximab*, ha demostrado un beneficio en la supervivencia global en comparación con la vigilancia activa en el seguimiento a largo plazo.

Preocupa la ausencia de indicadores de calidad de vida en el estudio, especialmente porque muchos pacientes experimentan incomodidad con la vigilancia activa, y uno de los motivos para evaluar el tratamiento en esta población es precisamente la preferencia del paciente. En este sentido, resulta necesario cuestionar si la respuesta adecuada a la ansiedad del paciente es intensificar el tratamiento en personas asintomáticas, muchas de las cuales podrían no requerir intervención durante más de una década.

Preocupa también la probabilidad de que el ECA S2308 sirva de base para solicitar la aprobación regulatoria que ampliará la indicación clínica de *mosunetuzumab-axgb* para el LF y, por lo

tanto, debería ser financiado por el patrocinador de la industria (Genentech, Inc.)

Los recursos y esfuerzos de los grupos cooperativos deberían concentrarse en responder preguntas clínicas relevantes para la salud pública, priorizando intervenciones que impacten enfermedades prevalentes y con necesidad terapéutica insatisfecha.

No es justificable destinar tiempo y fondos públicos al desarrollo de moléculas para patologías de baja frecuencia, escasa carga de enfermedad o que, como en el caso del LF asintomático de baja carga tumoral, no requieren tratamiento inmediato mientras representa un beneficio económico a la industria farmacéutica.

Referencias:

1. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, Warden J, Stevens L, Pocock CF, Miall F, Cunningham D, Davies J, Jack A, Stephens R, Walewski J, Ferhanoglu B, Bradstock K, Linch DC. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24602760.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70027-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70027-0/fulltext)
2. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, Marcus RE, Jelliffe A, Vaughan G, Hudson, Linch DC; British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):516-22. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14110-4. PMID: 12932382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12932382/>

Un nuevo y costoso fármaco contra el cáncer versus placebo: *cabozantinib* para tumores neuroendocrinos. Cómo los ensayos financiados por los NIH pueden defraudar a los pacientes y a los pagadores (*A new, costly cancer drug vs placebo; Cabozantinib in neuroendocrine tumors; How NIH funded trials can fail patients and payers*)

Vinay Prasad

Sensible Medicine, 17 de febrero de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: nuevo medicamento para tumores neuroendocrinos, *cabozantinib* medicamento costoso y tóxico, irregularidades en el diseño del ensayo clínico *cabozantinib*, fallos éticos del ECA *cabozantinib* en asignación de personas a control con placebo

El estudio que comentaremos hoy es un ensayo sobre el cáncer. El ensayo tiene problemas relacionados con el grupo control, aleatorización sesgada (2:1), el abandono y los criterios de valoración.

En el ensayo publicado esta semana en el *New England Journal of Medicine* [1], investigadores de Harvard inscribieron a pacientes que se estaban muriendo por un TNE, Tumor Neuroendocrino (que es lo que ocasionó la muerte de Steve Jobs), y los asignaron aleatoriamente a recibir un medicamento de marca costoso y tóxico, o un placebo (pastilla de azúcar).

A continuación, algunos datos sobre el estudio:

1. Fue financiado por el Instituto Nacional del Cáncer.

2. Asignó aleatoriamente a pacientes con tumor neuroendocrino (pancreático y extrapancreático) a *cabozantinib* 60 mg o placebo.

3. La proporción de aleatorización fue de 2:1.

4. Los pacientes habían recibido tratamiento previo con algunos fármacos, pero la mayoría no había recibido todos los medicamentos que podrían haber recibido.

5. En 2020, los investigadores permitieron el cruce de pacientes inicialmente asignados al grupo de control al grupo *cabozantinib*.

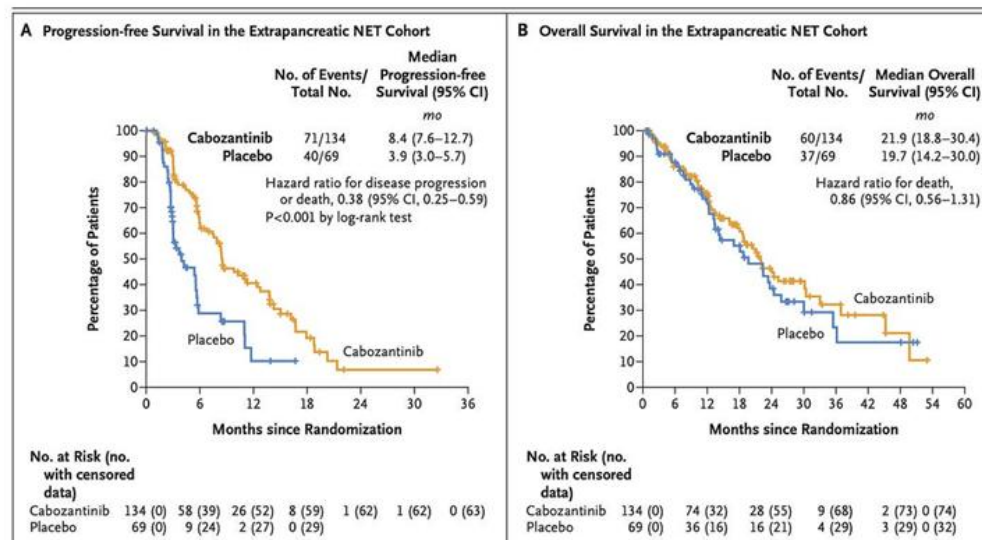
6. En 2023, los investigadores abandonaron la evaluación central de los scanners para hacerlos localmente (Volveré a este tema).

7. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión; el impacto en la supervivencia global (SG) fue nulo.

CARACTERÍSTICA	Cohorte *TNE Extrapaneático		Cohorte *TNE Pancrático	
	Cabozantinib N=134	Placebo N=69	Cabozantinib N=64	Placebo N=31
Terapia sistémica previa	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Análogos de Somatostatina	125 (93)	64 (93)	63 (98)	30 (97)
**Lu-177 dotatate	80 (60)	41 (59)	38 (59)	18 (58)
Everolimus	96 (72)	44 (64)	51 (80)	25 (81)
Temozolamida con o sin capecitabina	43 (32)	20 (29)	43 (67)	16 (52)
Cisplatino o carboplatino más etopósido	11 (8)	8 (12)	NA	NA
Sunitinib	NA	NA	18 (28)	7 (22)

Fuente: Tomado, traducido y adaptado por Salud y Fármacos a partir de los datos del estudio [NCT03375320](#). Los datos presentados corresponden a un fragmento de la Tabla 1. Línea base de las características de los pacientes, del estudio original Chan J, et al. N Engl J Med 2025;392:653-665.

*TNE: Tumor Neuroendocrino **Lu-177 dotatate: Lutecio-177 oxodotreótido



Nota de Salud y Fármacos: Este estudio [[NCT03375320](#)] incluyó a pacientes de 18 años o más con tumor neuroendocrino bien o moderadamente diferenciados, localmente avanzados o metastásicos, confirmados histológicamente, de origen extrapancreático (o pancreático), y con grados tumorales 1-3 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (donde 3 indica tumores con mayor índice de proliferación). No fueron elegibles los pacientes con carcinoma neuroendocrino poco diferenciado ni aquellos con carcinoma neuroendocrino de alto grado que no especificaba el estado de diferenciación. Gráficos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global (cohorte TNE extrapancreático) tomado del artículo del Dr. Prasad. La sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en TNE están fuertemente determinadas por el grado de diferenciación tumoral. Mientras que los TNE grado 1 (bien diferenciados y menor tasa de proliferación celular) suelen tener una evolución crónica y buena respuesta a terapias dirigidas, los TNE grado 3 (mal diferenciados y mayor tasa de proliferación celular), requieren abordajes más agresivos y tienen un pronóstico limitado. La correcta clasificación histológica y molecular es esencial en oncología para guiar el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Este estudio presenta varios problemas:

1. Usar placebo como control es inapropiado. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado de un medicamento contra el cáncer, el nuevo medicamento se debe comparar con el mejor tratamiento estándar disponible. Si no existe un tratamiento estándar, se puede usar placebo. Sin embargo, no se puede usar placebo si existen alternativas probadas o bien aceptadas.

Los pacientes que reciben, por ejemplo, *everolimus*, y presentan progresión de la enfermedad deben recibir Lu-Dotatate y no placebo. Los pacientes que reciben ambos, deben recibir quimioterapia y no placebo. La evidencia existente sugiere que el grupo control no es ético.

- a. NETTER 1 (el ensayo que validó Lu-Dotatate) no excluyó a pacientes que habían usado previamente un inhibidor de la tirosina quinasa, y conlleva un beneficio en la supervivencia.

Tratamientos previos	N (%)	N (%)
Cirugía	93 (80)	93 (82)
Resección tumoral	90 (78)	93 (82)
Ablación tumoral	6 (5)	11 (10)
Terapia dirigida	19 (16)	17 (15)
Embolización	18 (16)	13 (12)
Quimioterapia	11 (9)	14 (12)
Interferón	8 (7)	7 (6)
Inhibidor de angiogénesis	6 (5)	2 (2)
Radioterapia (radiación de haz externo)	4 (3)	6 (5)
PRRT (Terapia con radionúclidos dirigida a receptores)	1 (1)	0 (0)
Fármacos en investigación	1 (1)	1 (1)
¹³¹ I-MIBG (Metayodobenzilguanidina marcada con yodo-131)	0 (0)	2 (2)

Fuente: Tomado, traducido y adaptado por Salud y Fármacos a partir del artículo del Dr. Prasad [<https://www.sensible-med.com/p/a-new-costly-cancer-drug-vs-placebo>], sobre el estudio original Chan J, et al. N Engl J Med 2025;392:653-665.

Nota de Salud y Fármacos: El uso de interferón es cada vez más reducido por su toxicidad sistémica y debido a la disponibilidad de terapias más eficaces y menos tóxicas.

- a. *Sunitinib* cuenta con datos que respaldan su uso post quimioterapia en pacientes con tumor neuroendocrino pancreático.

b. Es práctica clínica estándar secuenciar estos agentes. Si estos mismos investigadores me permitieran revisar sus historias clínicas, les garantizo que nunca administran un fármaco y
- luego asignan a un paciente apto y elegible para el ensayo a recibir los mejores servicios de apoyo o a cuidados paliativos.

c. Los pacientes de este mismo estudio solo recibieron tratamientos alternativos cuando empeoró su enfermedad, presumiblemente cuando estaban más frágiles y toleraban peor los fármacos. Si no hubieran perdido el tiempo con placebo, esta cifra podría ser mucho mayor.

Tabla Suplementaria 5. Terapia antineoplásica posterior, recibida por pacientes inscritos en la cohorte de Tumores Neuroendocrinos (NET, por su sigla en inglés) pancreáticos

Tipo de terapia	Cabozantinib (N=49)	Placebo (N=29)
	N (%)	N (%)
Cruce a <i>cabozantinib</i>	NA	12 (41)
Quimioterapia citotóxica	10 (20)	0
Terapia con radionúclidos dirigida a receptores (PRRT)	6 (12)	2 (7)
* <i>Anti-VEGFR TKI</i>	4 (8)	3 (10)
Terapia dirigida al hígado	2 (4)	0
Radiación	1 (2)	0
Otras	2 (4)	1 (3)

Fuente: Tomado, traducido y adaptado por Salud y Fármacos a partir de los datos del estudio [NCT03375320](#). Los datos presentados corresponden a un fragmento del apéndice, *Supplementary Table 5: Subsequent Anti-cancer Therapy Received by Patients Enrolled in the Pancreatic NET Cohort*, del estudio original Chan J, et al. N Engl J Med 2025;392:653-665.

* *Anti-VEGFR TKI*: Inhibidor tirosina quinasa dirigido contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (Inhibidor de tirosina quinasa anti-VEGFR, por su sigla en inglés *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*).

e. Los autores distorsionan la evidencia en la discusión

Se decidió utilizar placebo porque no se ha establecido la eficacia de la terapia en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados cuya enfermedad ha empeorado después del tratamiento con Lu-Dotatate o con terapias dirigidas (o ambos). Si bien *everolimus*, *sunitinib* y *Lu-177 dotatate* son terapias aprobadas, los ensayos de fase III que evalúan estos tratamientos incluyeron principalmente a pacientes que no habían recibido terapias moleculares

dirigidas o terapia con radionúclidos del receptor de péptidos. Además, el placebo fue elegido como control porque los pacientes podrían haber recibido todas las terapias disponibles antes de su inscripción en el ensayo.

Hay más evidencia que apoya el uso secuencial de estos productos que para otras intervenciones oncológicas ampliamente aceptadas, como la cirugía de Whipple (sin ECA), la cistoprostatectomía radical en el cáncer de vejiga (sin ECA),

etc. En dos casos, contamos con datos aleatorizados que demuestran que estos agentes (Sutent/dotatate) funcionan incluso con tratamiento previo. Además, estoy convencido que al igual que yo, todos los autores secuencian rutinariamente estos agentes al tratar a los pacientes que no forman parte de un ensayo clínico. Considero que su afirmación es engañosa.

2. La modificación al protocolo para cambiar de la revisión central a la local es sospechosa, y supongo que esto es lo que ocurrió. *Cabozantinib* 60 mg es un fármaco tóxico. Es fácil que los pacientes y los médicos sepan si están tomando la pastilla de azúcar o el fármaco tóxico (efectos secundarios). Cuando lo sepan, se molestarán si toman la pastilla de azúcar y buscarán maneras de abandonar el tratamiento prematuramente.

En 2020, los autores permitieron el cruce a *cabozantinib*. Después de eso, imagínese que usted es el médico: sabe que si declara que el paciente ha empeorado (según su lectura), puede cambiar de la pastilla de azúcar al fármaco. Así que lo podría hacer, incluso antes de alcanzar el 120% de progresión. Usted podría decir 117%, 120%, por ejemplo. Pero si la revisión de los escaners se hace de forma centralizada, el paciente se consideraría como "sin progresión" y tendría que ser censurado por completo, lo que representaría una gran pérdida de datos. Así que la única manera de corregir esto es descartar la revisión centralizada, como hicieron. Supongo que eso fue lo que pasó. La revisión centralizada tuvo que desaparecer porque hubiera resultado en una censura masiva. Dado que los autores fueron deshonestos con el grupo control, sospecho que están ocultando algo.

3. La aleatorización 2:1 reduce la potencia estadística, lo que significa que se necesitan más participantes que con una proporción de 1:1, pero se realiza porque los investigadores creen que acelera la inscripción (hace que el ensayo sea más atractivo u ofrece a las personas una mejor oportunidad de obtener el fármaco experimental). Sin embargo, trabajos previos de mi equipo han demostrado que no aumenta la inscripción [2]. Dado que no acelera la inscripción, siempre es ineficiente.

4. La supervivencia libre de progresión no mide lo que es realmente importante, sino un criterio de valoración indirecto que en la mayoría de los entornos metastásicos tiene una mala correlación con la supervivencia global (SG). También tiene una mala correlación con la calidad de vida [3].

5. Es incorrecto incorporar el cruce a un fármaco experimental que no ha demostrado aportar beneficios. Expliqué esto en un ensayo anterior [4]. De hecho, dificulta saber si *cabozantinib* mejora la supervivencia, esto enturbia las aguas. Supongo que *cabozantinib* empeora la supervivencia en comparación con las alternativas reales. Es decir, este es un ensayo poco común en el que ambos grupos se ven afectados.

6. El NIH financió este ensayo

Aquí está la parte más deplorable del estudio. Este ensayo está financiado al 100% por ustedes, los contribuyentes. Este es un estudio financiado por los NIH.

En las últimas semanas, mucha gente ha lamentado las pausas o interrupciones en la financiación de los NIH. Dicen que los ensayos clínicos sobre el cáncer podrían detenerse si hay recortes en este ámbito.

Pero lo que no dicen es que muchos ensayos clínicos oncológicos son poco éticos, incluyendo los realizados por nuestro gobierno. Este ensayo clínico privó a pacientes con cáncer en fase terminal de terapias que en la práctica clínica siempre se administran y que, en ocasiones, cuentan con el apoyo de ensayos aleatorizados. Privó a estos pacientes de estos medicamentos para lograr un éxito en la supervivencia libre de progresión con un fármaco de marca.

El *cabozantinib* 60 mg es un fármaco extremadamente tóxico. No se lo desearía ni a mi peor enemigo. Además, nadie en este estudio se cura tomando este fármaco. Este ensayo me parece un ejemplo clásico de cómo los investigadores están más interesados en sus propias carreras que en el bienestar de sus pacientes con cáncer.

¿Cómo podemos defender el *status quo* en oncología? ¿Cómo podemos defender los ensayos clínicos financiados con fondos públicos que son extremadamente negligentes? En mi opinión, las reformas al Instituto Nacional del Cáncer no solo están justificadas, sino que son necesarias. Y quienes temen que no encontremos curas están siendo deshonestos, al igual que estos autores son deshonestos sobre la idoneidad del control con placebo. Hay muchos ejemplos de ensayos oncológicos poco éticos financiados por el gobierno y gastos desacertados.

Tenemos la obligación de hacerlo mejor, se lo debemos a los pacientes y a los contribuyentes.

Comentario de Salud y Fármacos:

Las críticas expresadas por el Dr. Prasad al diseño y la ética del estudio CABINET - NCT03375320 [1], que evaluó la eficacia de *cabozantinib* en pacientes con Tumores Neuroendocrinos (TNE) avanzados, deben tener eco. El uso de placebo como control en pacientes con una enfermedad maligna avanzada cuando existen tratamientos aprobados y utilizados en la práctica clínica con esa indicación, contraviene principios éticos fundamentales, pese a la implementación del diseño de cruce (*crossover*), porque, además de las fallas descritas con este aspecto, permitió a los pacientes en el grupo placebo recibir el tratamiento activo de forma tardía, tras la progresión de la enfermedad.

Por otra parte, en TNE de crecimiento lento, la supervivencia global puede no ser un criterio de valoración práctico, debido a que se requiere un tiempo prolongado para observar diferencias significativas.

Respecto al cambio de evaluación central a evaluación local, la preocupación del Dr. Prasad sobre el posible sesgo en la determinación de la progresión es válida, dado que los efectos adversos notables asociados a *cabozantinib* podrían haber comprometido el enmascaramiento de la asignación del tratamiento.

Aunque los autores del estudio señalaron que no se observó un deterioro clínicamente significativo en la calidad de vida, entre el 62 % y el 65 % de los pacientes tratados con *cabozantinib* experimentaron eventos adversos de grado 3 o superior.

No obstante, se informó que la revisión central independiente se empleó para la evaluación primaria de la supervivencia libre de progresión, mientras que las evaluaciones locales se utilizaron para análisis secundarios y para decisiones clínicas, incluyendo la controversial implementación del cruce de tratamiento (*crossover*), sin desconocer que pudo ser un intento por mitigar uno de los problemas del estudio.

Las críticas planteadas por el Dr. Prasad resaltan la necesidad de extremar el rigor metodológico de los ECA y asegurar que los diseños sean sólidos y minimicen posibles sesgos. También destacamos la necesidad de garantizar que los participantes no se vean privados de tratamientos efectivos y que se respeten los principios de la Declaración de Helsinki, comunicando claramente las justificaciones para las decisiones del diseño del estudio, como la elección del grupo control y los métodos de evaluación.

Salud y Fármacos coincide con la opinión de cierre del Dr. Prasad: *“Tenemos la obligación de hacerlo mejor, se lo debemos a los pacientes y a los contribuyentes”*... obligación que es de todos, médicos, investigadores, agencias reguladoras, integrantes de los comités de ética en investigación, familiares de pacientes y la sociedad civil en general, que contribuye y que debería permanecer activa y movilizarse en busca de mejores condiciones para los participantes de ECA, quienes ya tienen bastante con el azar de enfrentarse a una enfermedad maligna.

Estas consideraciones son fundamentales para mantener la confianza de la población en la investigación médica y para velar porque los recursos públicos se utilicen de manera eficiente para mejorar la salud y para que futuros ensayos clínicos continúen evaluando cuidadosamente factores que equilibren la necesidad de obtener datos clínicos robustos con la protección de los derechos y el mayor bienestar posible para los participantes.

Referencias:

1. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Ou FS, Dueck AC, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B, Trikalinos NA, Tawfik B, Raj N, Shaheen S, Vijayvergia N, Dasari A, Strosberg JR, Kohn EC, Kulke MH, O'Reilly EM, Meyerhardt JA. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13;392(7):653-665. doi: 10.1056/NEJMoa2403991. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39282913; PMCID: PMC11821447. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403991>
2. Jenei K, Haslam A, Olivier T, et al. What drives cancer clinical trial accrual? An empirical analysis of studies leading to FDA authorisation (2015–2020). *BMJ Open* 2022;12:e064458. doi:10.1136/bmjopen-2022-064458
3. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1586–1596. doi:10.1001/jamainternmed.2018.471
4. Haslam A, Prasad V. When is crossover desirable in cancer drug trials and when is it problematic? *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1079-1081. doi: 10.1093/annonc/mdy116. PMID: 29648572; PMCID: PMC5961160.

Vacuna contra el VRS durante el embarazo: ¿Vale la pena correr el riesgo?

(RSV vaccine in pregnancy - is it a risk worth taking?)

Maryanne Demasi, Peter Selley,

Maryanne Demasi, 23 de marzo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: riesgos de la vacuna contra el VRS durante el embarazo, ensayo MATISSE diseñado sin un placebo verdaderamente inerte, mujeres vacunadas con Abrysvo y aumento del riesgo de parto prematuro, lactancia materna puede reducir la probabilidad de infecciones graves por VSR

El embarazo es un momento de inmensa responsabilidad, se acompaña de un montón de recomendaciones: qué comer, qué evitar, qué suplementos tomar.

La lista es interminable, y con cada intervención médica nueva, se dice a las futuras madres que todo es para proteger a su bebé.

Ahora, se ha añadido una nueva vacuna materna: Abrysvo, la vacuna contra el VSR de Pfizer, diseñada para proteger a los recién nacidos contra el virus sincitial respiratorio (VSR).

Los organismos reguladores del Reino Unido, EE UU y Australia la han aprobado, las autoridades sanitarias la han avalado y los gobiernos la están financiando.

Pero, ¿qué tan sólida es la evidencia que respalda esta vacuna? ¿Y realmente compensa los posibles daños?

Entendiendo el VSR y Abrysvo

El VSR es un virus respiratorio frecuente que ocasionalmente puede causar una infección pulmonar grave en bebés, pero en países de altos ingresos, las tasas de mortalidad se mantienen bajas.

Abrysvo es una vacuna de subunidades proteicas diseñada para generar anticuerpos maternos que se transfieren al feto en el útero, proporcionando inmunidad pasiva después del nacimiento.

La vacuna contiene proteínas F de prefusión del VSR recombinantes, producidas mediante tecnología de ADN recombinante en líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO) modificadas genéticamente.

La justificación parece sólida. Sin embargo, un análisis más detallado de los datos de los ensayos clínicos plantea interrogantes, no solo sobre su eficacia, sino también sobre su seguridad, especialmente el riesgo de parto prematuro.

Datos del ensayo bajo la lupa

El ensayo MATISSE de fase 3 de Pfizer incluyó a más de 7.000 mujeres embarazadas de entre 24 y 36 semanas de gestación en 18 países. La mitad recibió Abrysvo; la otra mitad, un placebo.

Los resultados se publicaron en dos análisis clave: un informe provisional en el *New England Journal of Medicine* (2023) [1] y un informe final en *Obstetrics & Gynecology* (2025) [2].

Después de seis meses, la vacuna demostró una reducción del 69% en el riesgo relativo de casos graves de VSR que requirieron oxígeno u hospitalización. En términos absolutos, esto se tradujo en una modesta reducción del riesgo absoluto del 1,2 %, lo que significa que 83 mujeres necesitarían vacunarse para prevenir un solo caso de VSR grave.

Pero el hallazgo más alarmante fue el aumento de partos prematuros.

Las mujeres vacunadas experimentaron un aumento del 21% en el riesgo relativo de parto prematuro en comparación con las que recibieron un placebo.

En términos absolutos, fue equiparable a un aumento absoluto del 1% (5,7 % en el grupo de la vacuna frente al 4,7 % en el grupo placebo). A pesar de ello, el comité asesor de la FDA descartó la diferencia como "no significativa".

Una limitación importante fue que el ensayo no contó con la potencia estadística adecuada para detectar eventos adversos poco frecuentes, pero graves.

Para agravar las preocupaciones, el ensayo no empleó un placebo inerte. En cambio, el comparador contenía todos los excipientes de la vacuna, excepto el antígeno del VSR, incluyendo *trometamol*, *sacarosa* y *polisorbato 80*.

Esto plantea la posibilidad de que el propio placebo haya inducido efectos fisiológicos, lo que podría ocultar reacciones adversas específicas de la vacuna.

La suspensión del ensayo clínico de GSK: ¿una advertencia ignorada?

Pfizer no es la única empresa farmacéutica que está desarrollando una vacuna contra el VSR para embarazadas.

El ensayo clínico de la vacuna contra el VSR de GSK, estructuralmente similar, se suspendió prematuramente en 2022 debido a problemas de seguridad [3].

Los nacimientos prematuros aumentaron un 37 % y la tasa de muertes neonatales se duplicó en las mujeres vacunadas en comparación con el grupo placebo.

Un panel de seguridad independiente suspendió el ensayo. Mientras tanto, Pfizer continuó con su ensayo clínico sin informar a los participantes del ensayo MATISSE sobre estos riesgos [4], generando dudas sobre la ética del consentimiento informado.

Aprobación acelerada y brechas en los datos de seguridad

La FDA otorgó a Abrysvo la designación de "Terapia Innovadora" en 2022 [5], lo que significa que se sometió a un proceso de aprobación acelerado que exige menos información sobre su seguridad.

Si bien esta vía acelerada permite el acceso más rápido a nuevos tratamientos, también evita las rigurosas evaluaciones de seguridad a largo plazo que tradicionalmente se requieren para las vacunas administradas durante el embarazo.

Persisten varias brechas de información:

- Pocos estudios preclínicos en animales gestantes.
- Ausencia de seguimiento a largo plazo de lactantes expuestos a la vacuna in útero.
- Insuficiente poder estadístico para detectar eventos adversos raros pero graves.

Muchos pensaron que el ensayo clínico abandonado por GSK habría sido una señal de alerta para los reguladores de la FDA, pero en cambio, Abrysvo se comercializó de forma apresurada, una apuesta arriesgada que podría tener graves consecuencias a largo plazo.

Emergen señales de seguridad tras la comercialización

Un estudio preimpreso de la Universidad de Ottawa (mayo de 2024) analizó los informes del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) de EE UU y descubrió que el parto prematuro fue el evento adverso notificado con mayor frecuencia tras la vacunación contra el VSR durante el embarazo [6].

De los 77 incidentes notificados, 42 se debieron a partos prematuros, con una mediana de inicio de tan solo tres días después de la vacunación; dos tercios ocurrieron durante la primera semana.

Aunque los informes del VAERS no sirven para establecer causalidad, la asociación temporal concuerda con las señales de los ensayos clínicos y justifica una mayor investigación.

La problemática historia de la seguridad de la vacuna contra el VSR

Las preocupaciones por la seguridad de la vacuna contra el VSR no son nuevas.

En la década de 1960, la vacuna contra el VSR inactivada con formalina de Pfizer acabó en desastre: el 80% de los receptores fueron hospitalizados y dos bebés murieron debido a la enfermedad respiratoria agravada asociada a la vacuna (ERVA) [7].

Más recientemente, el ensayo clínico de la vacuna de ARNm contra el VSR de Moderna, de 2024, en bebés se suspendió a nivel mundial debido a que el grupo vacunado mostró tasas alarmantemente más altas de enfermedad grave por VRS en comparación con el grupo placebo [8].

Sopesando los beneficios y los daños

Los reguladores argumentan que los beneficios de Abrysvo superan los daños. Sin embargo, los datos disponibles sugieren un panorama menos alentador:

- Una modesta reducción absoluta del 1,2 % en los casos graves de VSR.

- Un preocupante aumento absoluto del 1% en los nacimientos prematuros.
- Un ensayo diseñado sin un placebo verdaderamente inerte.
- Un ensayo sin la potencia suficiente para detectar eventos adversos poco frecuentes pero graves.

Dadas estas incertidumbres, la pregunta persiste: ¿es esta vacuna realmente la opción correcta para las mujeres embarazadas?

Una decisión que merece ser analizada

Para los futuros padres, la decisión de vacunar debe basarse en evidencia clara y transparente.

Sin embargo, las preocupaciones no resueltas en torno a los partos prematuros, las muertes neonatales y la falta de datos de seguridad a largo plazo dificultan justificar el uso generalizado de Abrysvo durante el embarazo.

Los organismos reguladores han tomado decisiones, a pesar de estas incertidumbres. Pero ¿debería esperarse que las mujeres embarazadas asuman el riesgo cuando gran parte de los datos siguen siendo inciertos?

Como mínimo, antes de tomar su decisión, merecen tener toda la información, consentimiento informado y el máximo nivel de seguridad.

Al sopesar sus opciones, las mujeres embarazadas también deben considerar que se ha demostrado que la lactancia materna reduce significativamente el riesgo de enfermedad por VSR en los bebés.

Las investigaciones sugieren que la lactancia materna puede reducir casi a la mitad la probabilidad de infecciones graves por VSR, lo que proporciona un medio de protección natural y eficaz sin los posibles daños asociados con la vacunación contra el VSR [9].

Hasta que surjan evidencias más sólidas, la precaución no solo es razonable, sino esencial.

Referencias

1. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs

- H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang LM, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018474.
2. Simões Eric AF, Pahud Barbara A, Madhi, Shabir A. et al.. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. *Obstetrics & Gynecology* 145(2):p 157-167, February 2025. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000005816
3. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, Swamy GK, Webster P, Dormitzer PR. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med*. 2024 Mar 14;390(11):1009-1021. doi: 10.1056/NEJMoa2305478. PMID: 38477988.
4. Boytchev H. Concerns over informed consent for pregnant women in Pfizer's RSV vaccine trial *BMJ* 2023; 383 :p2620 doi:10.1136/bmj.p2620
5. Pfizer. Pfizer Granted FDA Breakthrough Therapy Designation for Respiratory Syncytial Virus Vaccine Candidate for the Prevention of RSV in Older Adults. March 24, 2022 <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-granted-fda-breakthrough-therapy-designation-0>
6. Alami A, Pérez-Lloret S, Mattison DR. Safety surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) vaccine among pregnant individuals: a real-world pharmacovigilance study using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *BMJ Open*. 2025 Apr 5;15(4):e087850. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087850. PMID: 40187782; PMCID: PMC11973799.
7. Polack FP, Alvarez-Paggi D, Libster R, Caballero MT, Blair RV, Hijano DR, de la Iglesia Niveyro PX, Menendez DR, Gladwell W, Avendano LM, Velozo L, Wanek A, Bergel E, Prince GA, Kleeberger SR, Johnson J, Pociask D, Kolls JK. Fatal enhanced respiratory syncytial virus disease in toddlers. *Sci Transl Med*. 2021 Oct 20;13(616):eabj7843. doi: 10.1126/scitranslmed.abj7843. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669442; PMCID: PMC10712289.
8. Demasi, MA, Moderna's mRNA vaccine against RSV takes a tumble. The latest trial data demonstrates the dangerous speed of innovation. Maryanne Demasi, Dec 11, 2024 <https://blog.maryannedemasi.com/p/modernas-mrna-vaccine-against-rsv>
9. Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, et al. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. *BMJ Global Health* 2023;8:e009693. doi:10.1136/bmjgh-2022-00969

Un ámbito en el que puedes modificar las normas en tu beneficio: los ensayos clínicos. Porqué cambiar el criterio de valoración primario "objetivo" de un ensayo se considera cuestionable. (*One Arena Where You Can Bend the Rules to Your Advantage: Clinical Trials.Why changing the primary endpoint "target" of a trial is considered a questionable research practice*).

Sahar Van Waalwijk

The Drug Development Letter, 18 de enero de 2025

<https://www.drugdevletter.com/p/one-arena-where-you-can-bend-the>

Resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: cambiar el criterio primario de valoración de un ensayo es cuestionable, fallos éticos en la modificación de normas de los ensayos clínicos, ensayo QUANTUM-First alteró criterios primarios de valoración

El ensayo QUANTUM-First [1] es un buen ejemplo de un ensayo clínico en el que se alteraron los criterios primarios de valoración, no una sino dos veces. Si se hubiera mantenido el criterio de valoración original, se habría considerado un ensayo negativo.

Este ensayo, se realizó entre el 27 de septiembre de 2016 y el 14 de agosto de 2019, se inscribieron 539 pacientes con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Aguda con mutación FLT3, tipo Duplicación Interna en Tándem positivo (AML, FLT3-ITD, por su sigla en inglés) y se aleatorizaron para recibir *quizartinib* o placebo. El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de eventos (SLE), y la supervivencia global (SG) fue uno de los criterios de valoración secundarios. Esto quiere decir que los datos de SG solo se analizarían si la SLE era positiva.

El 7 de abril de 2020, al año de haber reclutado al último paciente, el criterio de valoración primario del estudio se modificó repentinamente a dos criterios de valoración primarios: SLE y SG.

Tras analizar estos cambios, la FDA indicó que la definición de SLE de la agencia era diferente y más estricta. Posteriormente, el 28 de octubre de 2020, el criterio de valoración primario se volvió a modificar, dejando a la SG como único criterio de valoración primario. Sorprendentemente, la SG se convirtió en el único criterio de valoración positivo del estudio.

Preguntas sin respuesta y aprobación regulatoria

La EMA, en su informe de evaluación [2] plantea inquietudes sobre las incertidumbres de este estudio, ya que:

“El criterio de valoración secundario clave, la SLE, según la definición de la FDA, no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de *quizartinib* y placebo ($p = 0,24$)”. Además, “La diferencia en la supervivencia global entre *quizartinib* y placebo no está respaldada por otros criterios secundarios; las tasas de remisión completa (RC), remisión completa con negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) FLT3-ITD, y remisión completa compuesta (RCc) con negatividad de EMR FLT3-ITD, fueron similares entre los brazos de tratamiento”.

A primera vista, podría pensar: “¿Realmente importa? ¿No es la supervivencia global el objetivo final?”. Y tiene razón: la SG es, de hecho, el criterio de valoración de referencia. Pero estos otros criterios de valoración proporcionan información crucial sobre la actividad biológica del compuesto y su capacidad para controlar la enfermedad a un nivel molecular más profundo. Los resultados negativos en estos criterios de valoración secundarios generan dudas sobre cómo el fármaco realmente mejora la supervivencia, ya que no parece erradicar la enfermedad con mayor eficacia que el placebo.

Varias preguntas siguen sin respuesta*, pero tanto la FDA como la EMA autorizaron el *quizartinib* en 2023.

Los cambios en los criterios de valoración primarios son demasiado frecuentes.

El caso de *quizartinib* no es único. Un análisis transversal de 755 estudios oncológicos de fase 3 reveló que los criterios de valoración primarios se modificaron en el 19% de los ensayos tras el inicio del ensayo [3]. Menos de un tercio analizó dichos cambios en los artículos publicados. No sorprende que los cambios en los criterios de valoración primarios parecieran estar asociados de forma independiente con la positividad del ensayo.

Otro estudio de Richters et al. [4], que analizó 38 ensayos aleatorizados con inmunoterapia, reveló que el 63% de los ensayos modificaron al menos un aspecto de su criterio de valoración primario. En 6 de 38 ensayos, la evaluación de los protocolos se vio obstaculizada por que se habían editado las secciones relacionadas con los criterios primarios de valoración o por la falta de acceso a los protocolos originales.

Florez et al. [3] sugieren que las revistas deberían exigir la publicación de los protocolos y las enmiendas, así como la divulgación obligatoria de cualquier cambio en los criterios de valoración junto con los motivos de dichos cambios. Esto es importante para garantizar a todos los afectados (los participantes del ensayo, el público y los competidores que realizan un ensayo justo) que se mantiene la imparcialidad.

Para garantizar que los resultados sean científicamente válidos, los investigadores deberían ceñirse a un criterio de valoración primario validado.

Notas al pie:

* Varias preguntas siguen sin respuesta con respecto al ensayo QUANTUM-First. ¿Podrían los desequilibrios entre los dos grupos del estudio —como las mayores tasas de interrupción por eventos adversos en el grupo tratado con *quizartinib*— o las diferencias en los tratamientos concomitantes que recibieron los pacientes, haber contribuido a una ventaja artificial en la supervivencia observada?

Estas son preguntas importantes, especialmente considerando la limitada solidez estadística de la evidencia para la supervivencia global ($p = 0,03$). La EMA señala que «no se registraron todas las terapias posteriores (no protocolizadas) para todos los pacientes» y que «durante el seguimiento de la supervivencia global, además de recibir terapias ya aprobadas para la LMA (Nota: La *midostaurina* recibió la aprobación en EE UU siete meses después del inicio de QUANTUM-First y la UE la aprobó 12 meses después) y el trasplante de células madre hematopoyéticas, los pacientes del estudio también podrían haber participado en un ensayo clínico nuevo con otro fármaco en investigación y/o recibido tratamientos que podrían no estar disponibles para todos los pacientes en Europa».

Comentario de Salud y Fármacos: Modificar el desenlace o criterio de valoración primario después del inicio de un ensayo clínico (especialmente tras observar datos preliminares), puede introducir sesgo, inflar falsos positivos y/o comprometer la validez científica del estudio. Por eso es una práctica que suele considerarse “cuestionable en investigación” (QRP, por sus siglas en inglés).

Referencias

1. Erba, Harry P et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 401, Issue 10388, 1571 – 1583
2. EMA. Assessment report Vanflyta. International non-proprietary name: quizartinib. Procedure No. EMEA/H/C/005910/0000. EMA, 14 de septiembre de 2023
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-296-Vanflyta-quizartinib.pdf>

3. Florez MA, Jaoude JA, Patel RR, et al. Incidence of Primary End Point Changes Among Active Cancer Phase 3 Randomized Clinical Trials. JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2313819. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.13819

4. Richters A, Yildirim H, Booth CM, Vera Badillo FE, Kiemeny LALM, Aben KKH. Changes to Primary End Points in Randomized Clinical Trials on Immune Checkpoint Inhibitors in Urothelial, Renal Cell, and Lung Cancers: A Systematic Review. JAMA Oncol. 2023;9(8):1144–1147. doi:10.1001/jamaoncol.2023.1374

BioNTech suspende los ensayos clínicos de la vacuna contra la malaria

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: suspenden vacuna contra la malaria, FDA ordenó suspensión del ensayo clínico de vacuna ARNm contra malaria, vacuna de BioNTech (BNT165e) contra malaria es suspendida

La FDA ordenó la suspensión del ensayo clínico con la vacuna de ARNm contra la malaria de BioNTech (BNT165e), y la empresa ha respondido adecuadamente. Se trataba de un estudio de fase 1/2a que se estaba realizando en cinco centros de EE UU. Había comenzado a finales de 2023 y se esperaba que finalizara en septiembre de este año [1].

El ensayo de fase I/II (NCT06069544) ha inscrito a 177 voluntarios sanos en un ensayo para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética (FC) de su vacuna de ARNm contra la malaria por *P. falciparum* en adultos sanos sin antecedentes de malaria. BioNTech describe la vacuna como una combinación de dos vacunas de ARNm distintas, BNT165c y BNT165d [2].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2023 se produjeron alrededor de 263 millones de casos de malaria y 597.000 muertes. Los casos se distribuyeron en 83 países, pero el 94% de ellos ocurrieron en África, donde también se registró el

95% de las muertes por malaria. De estas muertes, aproximadamente el 76% son niños [2].

BioNTech anunció en noviembre 2024 la finalización de un estudio de fase 1 de un candidato vacuna diferente contra la malaria [1].

En el ámbito de las vacunas contra la malaria, Novartis y Medicines for Malaria Venture (MMV) han informado datos positivos en el ensayo clínico de fase II/III CALINA de Coartem. Mientras tanto, la OMS ha instado a los países a comprometerse en la lucha contra las enfermedades tropicales desatendidas, después de que la agencia perdiera su principal fuente de financiación en EE UU [2].

Referencias

1. Lei Lei Wu. FDA puts BioNTech's malaria vaccine on clinical hold. Endpoints, 5 de marzo de 2025. <https://endpts.com/fda-puts-biontechs-malaria-vaccine-on-clinical-hold/>
2. Joshua Silverwood. FDA puts clinical hold on BioNTech's malaria vaccine trial. Clinical Trials Arena, March 5, 2025 <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/fda-puts-clinical-hold-on-biontechs-malaria-vaccine-trial/>

Se suspende el ensayo con la vacuna de Moderna contra el norovirus por evento adverso

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: suspenden vacuna contra norovirus, FDA suspendió ensayo clínico de vacuna de Moderna contra norovirus, vacuna de Moderna (ARNm-1403) contra norovirus es suspendida por evento adverso neurológico

Según informa FierceBiotech [1], la FDA ha suspendido un ensayo clínico de la vacuna contra el norovirus de Moderna en EE UU, debido a que se ha reportado un caso de trastorno neurológico. A continuación, lo más destacado de la noticia.

El estudio de fase 3 evalúa la candidata a vacuna, denominada ARNm-1403, durante dos temporadas de norovirus. El ensayo ya cuenta con todos los participantes del hemisferio norte (el primer paciente recibió la dosis el pasado septiembre) y Moderna se prepara para la inscripción de participantes para la otra temporada de norovirus en el hemisferio sur.

Se pretende reclutar a unos 20.000 participantes de 60 años o más, así como a 5.000 participantes de entre 18 y 59 años. El objetivo del ensayo es evaluar la capacidad de ARNm-1403 para proteger a los adultos contra la gastroenteritis aguda por norovirus de moderada a grave, especialmente al grupo de mayor edad, que presenta mayor riesgo de complicaciones graves,

incluida la hospitalización. Sin embargo, Moderna anunció en el informe de resultados del cuarto trimestre publicado esta mañana que la FDA suspendió el ensayo clínico tras el reporte de un único evento adverso relacionado con el síndrome de Guillain-Barré.

El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno autoinmune poco común, en el que el sistema inmunitario ataca los nervios, que se ha presentado como efecto secundario en ensayos clínicos de vacunas contra el VSR, como Abrysvo de Pfizer y Arexvy de GSK.

El único caso de síndrome de Guillain-Barré en el ensayo ARNm-1403 está siendo investigado, según informó Moderna en el comunicado del 14 de febrero.

"La compañía no prevé que tenga un impacto en el cronograma de resultados de eficacia del estudio, ya que se ha completado la inscripción en el hemisferio norte", añadió Moderna. "El calendario de resultados de la fase 3 dependerá de la acumulación de casos". El presidente de Moderna, el Dr. Stephen Hoge dijo en una llamada con inversores esta mañana que " [el

SGB] se observa generalmente en adultos mayores (aproximadamente uno o dos casos por cada 100.000 personas al año) y, dado que en los últimos dos años hemos inscrito a poco más de 250.000 pacientes en diferentes estudios, no sería sorprendente ver casos en nuestros ensayos clínicos".

"En relación con este caso, cuando lo identificamos, decidimos pausar nuestras actividades y actualizar la documentación del estudio", dijo Hoge, y añadió "realmente no esperamos ningún impacto en la realización del estudio ni en el cronograma de resultados sobre la eficacia". "Por nuestra parte, se trata

simplemente de ser prudentes y transparentes, y de asegurarnos de priorizar la seguridad del paciente", enfatizó.

Diseñado para proteger contra múltiples genotipos de norovirus, el mRNA-1403 de Moderna es una formulación trivalente que contiene ARNm codificado para partículas similares al virus.

Fuente Original:

1. Waldrom, J. Moderna's norovirus vaccine trial placed on FDA hold over reported case of Guillain-Barré syndrome. Fierce biotech, Feb 14, 2025. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/modernas-norovirus-vaccine-placed-fda-hold-over-case-guillain-barre>

Comités de Ética en Investigación

Procedimientos escritos para el Comité de Ética en Investigación: Guía para instituciones y CEI

(Institutional Review Board (IRB) Written Procedures: Guidance for Institutions and IRBs)

FDA, febrero 2025

<https://www.fda.gov/media/185365/download>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: Guía procedimental para instituciones y comités de ética en investigación (CEI), postura actual para la Protección de la Investigación en Seres Humanos (OHRP)

Esta guía representa la postura actual de la Oficina para la Protección de la Investigación en Seres Humanos (OHRP) y la FDA sobre este tema. Esta guía no crea ni confiere ningún derecho a ninguna persona, ni es vinculante para la OHRP, la FDA ni el público.

Puede utilizar otra estrategia, siempre que cumpla con los requisitos de las leyes y regulaciones aplicables. Si desea consultar sobre un enfoque alternativo, comuníquese con el personal correspondiente de la OHRP o la FDA responsable de la implementación de esta guía. Si no puede identificar al personal correspondiente de la OHRP o la FDA, llame al número que aparece en la segunda página del título de esta guía.

Diez años después del Reglamento 536/2014: reflexión ética sobre el papel de los Comités de Ética en Italia.

(Ten years after Regulation 536/2014: ethical reflection on the role of Ethics Committees in Italy).

Mannelli C, Floridia G, Gainotti S, Riva L, Petrini C.

Ann Ist Super Sanita. 2025;61(1):82-86. doi: 10.4415/ANN_25_01_10. PMID: 40106325.

https://www.iss.it/documents/20126/0/ANN_25_01_10.pdf (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: Reflexión ética sobre Comités de Ética en Investigación (CEI), Reglamento (UE) 536/2014

Resumen

Desde su institución, los Comités de Ética (CE) que se dedican a la evaluación ética de los protocolos de investigación han tenido la función de encontrar el delicado equilibrio entre proteger los derechos de los participantes en la investigación y evitar obstaculizar el progreso científico.

En Europa, con el tiempo, estos organismos han evolucionado de forma significativa en respuesta al dinamismo del marco regulatorio, que culminó en el Reglamento (UE) 536/2014, que se ha estado aplicando plenamente desde 2022.

Este documento se centra en lo sucedido en Italia una década después de la adopción del Reglamento (2014-2024), y su objetivo proveer información sobre el grado en que la evolución del marco normativo pertinente ha afectado al espacio de reflexión de los CE durante el proceso de revisión ética de los ensayos clínicos, que es esencial para proteger los derechos de los participantes en la investigación.

Aunque se centra en el escenario italiano, el análisis es relevante para el contexto europeo más amplio, ya que el Reglamento es único y los desarrollos en un solo Estado miembro pueden afectar a los demás.

Las diferentes percepciones del valor de un estadístico, desde “crucial” hasta “no necesario para el 99,9% de las aplicaciones”: un estudio nacional de comités de ética de investigación en seres humanos (*The varying perceptions of a statistician's value, from “critical” to “not needed for 99.9% of applications”: A national study of human research ethics committees*)

Barnett A, White N, Collyer T. (2025, January 30).

https://doi.org/10.31219/osf.io/u423k_v1

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: percepciones del valor de un estadístico, estudio nacional de comités de ética de investigación en seres humanos, composición de los CEI, estadísticos y CEI

Resumen

Actualmente, gran parte de la investigación médica y sanitaria se desperdicia porque el diseño o análisis de estudio es inadecuado. Los diseños de los estudios se podrían mejorar mediante una revisión experta realizada por un estadístico cualificado.

El proceso de revisión ética es una etapa ideal para este aporte; sin embargo, desconocemos cuántos comités de ética en Australia tienen acceso a un estadístico cualificado. Para responder a esta pregunta, contactamos a todos los comités de ética de investigación en seres humanos de Australia. El 60 % de los comités tenía acceso a un estadístico cualificado, ya sea como miembro titular o como no miembro al que se podía consultar cuando fuera necesario, pero este porcentaje se redujo al 35% tras considerar las cualificaciones en estadística.

Muchos comités recurren a investigadores con un nivel elevado de conocimientos numéricos en lugar de contar con estadísticos

cualificados, ya que consideran que la experiencia en investigación y la formación estadística avanzada son equivalentes. Los comités sin acceso a estadísticos tendían a delegar la responsabilidad del diseño del estudio en otros, como investigadores, patrocinadores de ensayos e instituciones.

Algunos presidentes de comités consideraban que la formación estadística era esencial para el trabajo del comité. Sin embargo, también existía la creencia común de que la revisión estadística solo era aplicable a algunos diseños de estudio y que los estudios "simples" o "pequeños" no requerían revisión.

Encontramos una sorprendente variación en la práctica y las actitudes hacia el uso de estadísticos en los comités de ética de la investigación. El elevado número actual de estudios de investigación que reciben aprobación sin revisión estadística corre el riesgo de aprobar estudios que, en el mejor de los casos, desperdiciarán recursos y, en el peor, causarán daños porque la evidencia recabada no tendrá la calidad deseada.

Políticas, Regulación, Registro y Difusión de Resultados

Regulación internacional para los ensayos clínicos en el embarazo: el acercamiento de la ICH a la protección materno-fetal y el acceso equitativo a la innovación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: equidad en el acceso a medicamentos seguros y eficaces para mujeres embarazadas, garantizar la protección de los derechos humanos en la investigación clínica, inclusión de mujeres embarazadas en investigación clínica de forma segura

El Consejo Internacional para la Armonización (ICH, *International Council for Harmonisation*) de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano reconoció la necesidad crítica de desarrollar una nueva guía (E21) centrada en la investigación clínica durante el embarazo. Este proceso surge ante la escasez de datos clínicos relevantes para mujeres embarazadas y el riesgo de que se las excluya injustificadamente de los ensayos clínicos.

El documento enfatiza la responsabilidad ética y científica de incluir a las mujeres embarazadas en la investigación clínica de forma segura y con una justificación adecuada. Las autoridades reguladoras y las partes interesadas de la ICH identificaron obstáculos estructurales, éticos, jurídicos y científicos que restringen la participación de embarazadas en ensayos clínicos.

El desarrollo de la guía E21 tiene como objetivo abordar estas barreras y ofrecer principios armonizados que promuevan estudios éticamente responsables y científicamente sólidos. Estos principios permitirán obtener evidencia sobre la seguridad y

eficacia de medicamentos en mujeres embarazadas, sin comprometer la protección del feto ni de la madre.

El documento E21 subraya que los beneficios potenciales de los ensayos clínicos deben justificar la exposición materno-fetal a un medicamento experimental. La guía propuesta establecerá requisitos para la recopilación, evaluación y gestión del riesgo-beneficio, así como estrategias para la obtención de consentimiento informado en contextos complejos. También promoverá enfoques metodológicos adaptados al embarazo y fomentará el desarrollo de evidencia a lo largo del ciclo de vida del producto farmacéutico.

Con esta iniciativa, la ICH quiere fortalecer la confianza pública, apoyar la equidad en el acceso a medicamentos seguros y eficaces para las mujeres embarazadas y garantizar la protección de los derechos humanos en la investigación clínica. La guía también facilitará la toma de decisiones regulatorias coherentes entre las autoridades participantes y ofrecerá orientación clara a patrocinadores, investigadores y comités de ética.

El Comité de Gestión de la ICH aprobó el documento conceptual final de la ICH E21 [1] en junio de 2023. Del 18 al 20 de marzo de 2025 se llevó a cabo la conferencia DIA Europe 2025 en Basilea, Suiza. En este evento anual, organizado por la *Drug*

Information Association (DIA) se habló de la innovación en Ensayos Clínicos en mujeres embarazadas, se mencionó que el trabajo sobre la ICH E21 continuará durante el 2025, y que el grupo de trabajo del ICH que desarrolla la guía planea celebrar una reunión presencial para abordar el tema.

Nueva versión de la guía E6(R3) del ICH establece estándares globales para estudios clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: nueva guía del Consejo Internacional para la Armonización sobre estudios clínicos, estándares globales para ensayos clínicos, nuevas disposiciones sobre gobernanza de datos de estudios clínicos

Resumen:

El Consejo Internacional para la Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano adoptó oficialmente la guía E6(R3), cuyo objetivo es armonizar el proceso de implementación de los estudios clínicos. Esta versión alcanzó la Etapa 4 del proceso del ICH, lo que significa que está lista para ser implementada por las autoridades regulatorias.

El documento, que fue publicado para consulta pública en mayo de 2023, incluye los principios fundamentales para la realización de ensayos clínicos y define las responsabilidades de los comités de ética.

Entre los cambios respecto al borrador anterior se destacan las nuevas disposiciones sobre la gobernanza de datos, incluyendo secciones sobre la conservación, acceso y destrucción de la información del estudio. También se agregaron subsecciones relacionadas con los sistemas informáticos, abordando aspectos como seguridad, validación, gestión de usuarios y soporte técnico.

Otros contenidos clave de la guía abordan los requisitos para los investigadores, la interacción con comités de ética y las autoridades regulatorias, el diseño de los ensayos por parte de los patrocinadores y el manejo de los datos generados.

El documento incluye tres apéndices que detallan la información requerida en el folleto del investigador, el protocolo del ensayo

Fuente original:

1. International Council for Harmonisation (ICH). Final Concept Paper E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials. Dated 26 May 2023. Endorsed by the Management Committee on 11 June 2023.
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAproved.pdf

clínico y sus enmiendas, y los registros esenciales para la ejecución del estudio.

Acceso a la versión final 2025 en inglés de la Guía actualizada:
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf

Fuente original:

- Joanne S. Eglovitch. ICH adopts E6(R3) guideline on good clinical practices. Regulatory News, 14 January 2025
[https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/ich-adopts-e6\(r3\)-guideline-on-good-clinical-pract](https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/ich-adopts-e6(r3)-guideline-on-good-clinical-pract)

Nota de Salud y Fármacos. La ICH también ha publicado una [presentación introductoria de entrenamiento \[1\]](#).

Como toda investigación con participantes humanos, los ensayos clínicos deben además adherirse a las [Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos del CIOMS \[2\]](#). Visite esta [infografía](#) de la OPS [3] para aclarar la diferencia entre la supervisión ética y la supervisión regulatoria de la investigación.

Referencias

1. ICH. Good Clinical Practice – ICH E6(R3). Step 4 document – to be implemented. 23 January 2025
https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH_E6%28R3%29_Step%204_Presentation_2025_0123.pdf
2. CIOMS, OPS. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 2017.
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>
3. OPS. Infografía: La supervisión de la investigación
<https://www.paho.org/es/documentos/infografia-supervision-investigacion>

Las agencias de salud recomiendan buenas prácticas para usar criterios de valoración indirectos o subrogados (Health agencies recommend best practices for using surrogate endpoints)

Joanne S. Eglovitch

Regulatory News, 24 de enero de 2025

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/health-agencies-recommend-best-practices-for-using>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)*

Un consorcio de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA, por sus siglas en inglés) publicó un informe técnico para ayudar a los fabricantes farmacéuticos a ofrecer mejores datos sobre el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados para demostrar la eficacia de los medicamentos. El objetivo es mejorar las decisiones de las HTA teniendo en cuenta la eficacia a largo plazo.

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE) elaboró el documento junto con otros miembros del grupo de trabajo: la Agencia de Medicamentos de Canadá (CDA-AMC), el Instituto para la Revisión Clínica y Económica (ICER) de EE UU, el Departamento de Salud y Atención para Mayores de Australia, el Instituto Nacional de Atención Médica (ZIN) de los Países Bajos, el Instituto de

Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia y Rubix Health de EE UU.

El informe explicó que ya se han publicado orientaciones metodológicas sobre el uso de criterios indirectos o subrogados para apoyar la toma de decisiones. Sin embargo, los niveles de detalle varían y hay poca guía sobre cómo emplearlos en modelos económicos. Este informe busca cubrir esas lagunas.

Un criterio de valoración indirecto o subrogado es un biomarcador que puede reemplazar un resultado clínico directo y predecir razonablemente los beneficios de un fármaco, sobre todo cuando resulta difícil medir el resultado clínico. Por ejemplo, la reducción de la presión arterial puede servir como criterio indirecto para la prevención de accidentes cerebrovasculares con un medicamento antihipertensivo.

La Agencia de Medicamentos de Canadá advirtió que, cuando los fabricantes presentan criterios indirectos o subrogados en sus solicitudes de reembolso, sus comités a veces no tienen suficiente evidencia para aprobarlo.

Los comités necesitan entender la relación entre los efectos a corto plazo y los resultados a largo plazo para predecir con precisión el impacto de los nuevos medicamentos en la salud.

El informe analizó cuatro áreas clave:

1. Los estándares regulatorios para validar criterios indirectos o subrogados.
2. Los métodos estadísticos publicados para dicha validación.

3. Los criterios establecidos por las agencias HTA.

4. Cómo las evaluaciones HTA previas abordaron el tema.

Tras responder a estas cuestiones, los autores ofrecieron recomendaciones para considerar el uso de criterios indirectos o subrogados. Estas recomendaciones pretenden fortalecer las mejores prácticas actuales para construir modelos:

- Las agencias HTA deberían alinear sus definiciones de criterios indirectos o subrogados con enfoques de medicina basada en evidencia, como los propuestos por el grupo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).
- Cuando los desarrolladores de tecnología planifican la generación de evidencia deberían coordinar con los organismos reguladores y las HTA desde el inicio, para asegurar que los resultados seleccionados cumplan con sus expectativas.
- Los fabricantes farmacéuticos deberían utilizar un lenguaje claro y no técnico al presentar evidencia sobre una relación con el criterio de valoración indirecto y sobre su uso en el modelo económico.
- El modelo debería estar diseñado para incorporar nueva información sobre la relación con la medida indirecta a medida que esta se vaya generando.

Brasil. El acceso post ensayo en la intersección entre la ética de la investigación y la asignación de recursos

(*Post-trial access in the intersection between research ethics and resource allocation*)

Wang DWL

Journal of Medical Ethics, 23 March 2025. doi: 10.1136/jme-2024-110620

<https://jme.bmj.com/content/medethics/early/2025/03/22/jme-2024-110620.full.pdf> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: ética en investigación y asignación de recursos, patrocinadores deben proporcionar la tecnología probada hasta que esté disponible en el Sistema Nacional de Salud

Resumen

En 2024, una nueva legislación introdujo cambios significativos en las normas, procedimientos e instituciones que rigen la ética de la investigación en Brasil. Uno de sus objetivos era limitar las obligaciones de los patrocinadores en materia de acceso post ensayo (PTA). Sin embargo, un veto presidencial debilitó esta reforma. Este veto mantuvo la obligación indefinida de los patrocinadores de proporcionar la intervención probada hasta que esté disponible en el Sistema Nacional de Salud.

En Brasil, donde los tribunales suelen ordenar la financiación pública de tratamientos no incluidos en las listas y protocolos del

sistema de salud, una reducción sustancial de las obligaciones de los patrocinadores en materia de PTA probablemente incrementaría los litigios para obtener financiación estatal para PTA. Esta dinámica añade un eslabón adicional de complejidad al análisis ético de la regulación del PTA en Brasil, ya que se debe considerar su impacto distributivo en el sistema de salud pública.

Por lo tanto, cualquier argumento para reducir las obligaciones de los patrocinadores en materia de PTA debe ir más allá de simplemente demostrar que estos no tienen una obligación ética con los participantes de proporcionarles acceso indefinido a la intervención probada o que dicha obligación desincentiva la investigación. También debe presentar argumentos convincentes de que corresponde al Estado, en lugar de a los patrocinadores, asumir la responsabilidad de financiar la PTA.

Ecuador. **MSP presentó normativa para regular ensayos clínicos en Ecuador**

Ministerio de Salud, 3 de febrero de 2025

<https://www.salud.gob.ec/msp-presento-normativa-para-regular-ensayos-clinicos-en-ecuador/>**Tags: normativa para regular ensayos clínicos en Ecuador, Acuerdo Ministerial Nro. 00069-2024 para regular ensayos clínicos**

La Dirección Nacional de Investigación en Salud del Ministerio de Salud Pública (MSP) presentó el “Reglamento para la Regulación de Ensayos Clínicos con Medicamentos y Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal de Uso Humano”. El evento oficial fue organizado con apoyo de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS).

Este cuerpo normativo, mediante Acuerdo Ministerial Nro. 00069-2024, fue trabajado para fortalecer la regulación de los ensayos clínicos que se ejecuten en Ecuador, a fin de incrementar la investigación clínica y fomentar el acceso a medicinas y nuevas tecnologías sanitarias.

La necesidad de la supervisión y control de los ensayos clínicos es indispensable para mejorar las labores de respuesta de la Autoridad Sanitaria Nacional en conjunto con la Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA).

El ministro de Salud Pública, Antonio Naranjo, resaltó la importancia de contar con un sistema de gobernanza que esté encargado de potenciar las tareas de investigación, en

concordancia y articulación junto a la academia, comités de ética de investigación, la industria y la OPS/OMS.

«El Reglamento que hoy presentamos tiene una base desde 2017 (...) este ha sido perfeccionado con mesas de trabajo donde han participado varias áreas de la ciencia», precisó el ministro Antonio Naranjo. Este reglamento se convierte en un hito para la salud pública del país en el desarrollo y acceso a nuevas tecnologías y a mejorar los servicios individuales y colectivos de la población.

Para Sonia Quezada, representante de la OPS/OMS en Ecuador, los estudios clínicos deben estar impulsados con base a las necesidades y evidencias en salud. Al mismo tiempo, dijo que este cuerpo normativo será de gran aporte para el país.

«Este reglamento surge como respuesta del marco normativo para la supervisión y control de los ensayos clínicos. Además, tiene el propósito de fortalecer esta regulación y la investigación», explicó Sonia Quezada, representante de la OPS/OMS.

Finalmente, Diego Quiroga, rector de la USFQ, aplaudió esta iniciativa al reconocer que es un reto para la universidad en temas de estudio de biodiversidad. “Con este reglamento se abre una gran cantidad de oportunidades para el estudio natural de los medicamentos», expresó.

El Salvador. **¿Avance en salud o riesgo para los salvadoreños por proyecto de Ley de Ensayos Clínicos?**

Abigail Parada

El Salvador.com, 4 de marzo de 2025

<https://www.elsalvador.com/noticias/nacional/avance-o-riesgo-ley-de-ensayos-clinicos/1203988/2025/>**Tags: vacíos del proyecto de Ley de Ensayos Clínicos en El Salvador, flexibilidad para la experimentación con fármacos sin garantizar estándares de bioética y supervisión, crean “Ley de Ensayos Clínicos con Productos Regulados” en El Salvador,**

Especialistas ofrecieron un análisis para El Diario de hoy sobre cómo la nueva regulación deja entrever vacíos perjudiciales para la salud de los salvadoreños y la esperanza de abrir paso a las investigaciones locales.

El Salvador ¿podría convertirse en un paraíso para las farmacéuticas? Recientemente la Comisión de Salud, Agricultura y Medio Ambiente de la Asamblea Legislativa dio un paso importante al emitir un dictamen favorable para la creación de la “Ley de Ensayos Clínicos con Productos Regulados”, dicha normativa busca establecer un marco regulatorio para la realización de [estudios científicos](#) [1] con medicamentos, suplementos nutricionales, otros productos farmacéuticos, dispositivos y equipos médicos, terapias avanzadas, otras tecnologías sanitarias y productos cosméticos de uso humano.

Al igual que en otros proyectos las autoridades no han solicitado el análisis de científicos y expertos en el tema, sin ofrecer mucha información relacionada a la iniciativa, limitándose a señalar que

esta ley permitirá impulsar la investigación médica en el país, sin detallar si se asignará un fondo para estas actividades.

El superintendente de la Regulación Sanitaria, Noé García, destacó que esta ley hará “más atractivo” al país para la instalación de centros de investigación, lo que podría impulsar el desarrollo científico y médico.

Algunos de los legisladores han planteado esta medida como una oportunidad para que la población pueda adquirir nuevos medicamentos.

La poca información disponible ha generado inquietud en diversos sectores, especialmente entre profesionales de la salud, quienes advierten sobre los riesgos.

Entre las principales preocupaciones se encuentra la posibilidad de que la normativa facilite la experimentación con fármacos sin garantizar estándares estrictos de bioética y supervisión.

¿Qué dice la ley?

El proyecto establece que los ensayos clínicos deberán ser regulados por la Superintendencia de Regulación Sanitaria, la cual tendrá la potestad de autorizar, supervisar y evaluar la aplicación de estos estudios en el país. Se señala que los

productos en fase experimental deberán cumplir con criterios de seguridad y eficacia antes de ser probados en humanos.

A pesar de estas disposiciones, expertos en salud pública han advertido sobre la falta de claridad en los mecanismos de protección para los voluntarios que participen en los ensayos clínicos, así como la necesidad de establecer sanciones estrictas en caso de irregularidades.

Además, cuestionan si el sistema de salud salvadoreño cuenta con los recursos humanos y técnicos para garantizar que estos estudios se realicen bajo los más altos estándares internacionales.

¿Avance o riesgo?

Mientras algunos ven en esta ley una oportunidad para modernizar el sector salud y permitir el acceso a tratamientos innovadores, otros temen que la normativa abra la puerta a prácticas poco éticas en la experimentación médica.

El presidente del Colegio Médico, Dr. Iván Solano Leiva, sostiene que esta es una oportunidad importante, ya que la aprobación de la ley podría definir un nuevo rumbo para la investigación médica en el país.

“Cómo muchas leyes que se han aprobado en este país, la letra es excelente, así debería hacerse la investigación con un comité nacional de ética y un comité local de investigación al interior de los hospitales”, señaló el infectólogo tras ser consultado por este medio.

Para el especialista esta no debe ser una oportunidad exclusivamente para la inversión de empresas extranjeras, sino, para ofrecer el espacio a los profesionales salvadoreños para desarrollar investigaciones con fondos gubernamentales.

“Desde el punto de vista médico de aquellos que hemos tenido experiencia en participar en ensayos clínicos a nivel internacional, esta es una ley necesaria, tomando en cuenta el poco financiamiento, la investigación se hace desde lo privado”, agregó.

Hasta 2021, El Salvador destinaba 0.16% del Producto Interno Bruto (PIB) a las actividades relacionadas al desarrollo e investigación, mientras que en países como EE UU se destinó 3.46% a los temas de investigación.

“Solo en países desarrollados que tienen una agenda bien definida, la investigación privada se equipara a la investigación del área pública en cuanto a fondos, pero en nuestros países subdesarrollados lo poco que se investiga es del área privada”, aclaró el especialista.

Para el presidente del Colegio Médico, el que los expertos salvadoreños en el futuro puedan acceder a fondos estatales para la investigación es clave en el tratamiento oportuno de enfermedades.

En la actualidad, si un especialista desea desarrollar una investigación debe formular todo el proyecto, pasar por una revisión de un comité de ética nacional, y posteriormente llevarlo al Instituto Nacional de la Salud, quienes dan el último aval, pero la persona interesada debe contar con los fondos para ejecutarlo.

Ante el incremento de las dudas entre la población, reflejada en redes sociales, el especialista señaló que se debe tener precaución con la información difundida en estas plataformas.

“Yo he visto opiniones en redes sociales en las cuales se empieza a hablar con una retórica como si fuéramos a hacer de conejillos de indias. Para lograr un conocimiento científico se necesita hacer estudios clínicos y precisamente se establecieron protocolos mundiales”, a los cuales se debe adherir el país, señaló Solano Leiva.

El presidente del Colegio Médico sostiene que las investigaciones podrán determinar qué fármacos son más viables para la salud de los salvadoreños, según su desempeño en el tratamiento de diferentes enfermedades.

“Es necesario, para la seguridad de los pacientes, que la Ley esté bien establecida. En el país hasta ahora no ha existido regulación para las investigaciones, pero nosotros nos regimos por los protocolos de investigación internacionales”, en las investigaciones realizadas sostuvo Solano.

Para el representante de la gremial también es importante conocer cuál es la agenda nacional de investigación propuesta por el Instituto Nacional de Salud para todos los interesados.

Los ensayos clínicos podrían ser una oportunidad para acercar nuevos tratamientos para pacientes oncológicos, afirmó el secretario del Sindicato de Médicos Trabajadores del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (SIMETRISSS), Rafael Aguirre.

“Lo que habría que plantear es el hecho de los efectos secundarios y qué va a suceder cuando ocurran efectos secundarios graves”, señaló Aguirre, debido a que los procesos a los que las personas pueden estar expuestas podrían generar más que ligeras molestias como un rash o inflamación en las encías.

En casos graves el especialista señaló que puede ocurrir insuficiencia hepática, cardíaca, renal, “algo que va a ser irreversible completamente y va a llevar al paciente a la muerte. Entonces, ¿qué va a suceder en estos casos?” cuestionó Aguirre.

Aunque el experto señaló que este tipo de prácticas está presente en otros países más desarrollados, es necesario ver cómo se ha creado un sistema de salarios; dependiendo del riesgo que corre el voluntario, este puede alcanzar los US\$4,000, así como las indemnizaciones adecuadas en caso de invalidez temporal, permanente o la muerte.

Hasta 2019 se encontraron registros de ensayos clínicos que pagaron hasta US\$6,000 en EE UU, dependiendo si era necesario que los voluntarios se mantuvieran bajo observación diaria por semanas.

El proyecto de Ley presentado en la Asamblea, en el capítulo II señala que entre las obligaciones de los investigadores se encuentra: “Garantizar que el sujeto que sufra daños o perjuicios como consecuencia de su participación en ensayos clínicos reciba tratamiento o indemnización, y en el caso de su fallecimiento que sus dependientes reciban una indemnización”.

Pero este apartado no menciona montos específicos en caso de daños a los participantes.

“Claro, los salarios nunca han sido tan fuertes como en otros países, aquí vienen pagando la mitad, uno o dos salarios mínimos a lo mucho. Entonces, realmente ese es el punto, cuál es el precio que se va a poner a la vida de nuestro pueblo. Porque obviamente las personas de escasos recursos van a probar, al sentir la posibilidad de alguna ganancia rápida a expensas de poner su vida en riesgo”, declaró el secretario de SIMETRIS.

El representante del sindicato externó su preocupación cuando las repercusiones en la salud de los salvadoreños se combinan con la falta de acceso a la información y el hermetismo gubernamental que se maneja en la actualidad.

Para los expertos no se está tomando el tiempo necesario para analizar todas las implicaciones que puede tener el proyecto de Ley, tomando en cuenta que la Asamblea Legislativa solo ha llamado al Instituto Nacional de Salud a ofrecer su postura sobre el tema, pero esta es una entidad dependiente del Estado y no se le abrió las puertas a organizaciones especializadas o científicas.

“La Ley que están queriendo aprobar deja muchas más dudas que respuestas, sobre todo porque no ha sido compartida con el mundo científico, pues solamente ha sido compartida con pocas personas las cuales no podemos decir que su participación ha sido objetiva o independiente, y por lo tanto hay un sesgo en ese caso”, concluyó Aguirre.

Referencia

1. Puede ver otras noticias sobre el mismo tema en este enlace <https://www.elsalvador.com/tag/investigacion-clinica/>

EE UU. El comité asesor en asuntos bioéticos para la salud humana deja de existir

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: Panel asesor sobre ética en investigación humana se disuelve

Un comité de expertos que asesora a la Oficina para la Protección de la Investigación en Humanos (OHRP) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) sobre cuestiones éticas y legales relacionadas con la investigación en salud (SACHRP, por sus siglas en inglés) ha sido disuelto, según informa STAT [1].

La OHRP supervisa más de 13,000 instituciones que realizan investigaciones con sujetos humanos con el apoyo del HHS en EE UU e internacionalmente. Además de hacer cumplir las regulaciones existentes, la OHRP ofrece guías y programas de educación a los Comités de Ética en Investigación.

Se esperaba que el SACHRP siguiera operando hasta octubre de 2026, pero un correo electrónico notificó a sus integrantes sobre el cese de sus labores a partir del 31 de marzo de 2025, como parte de la primera ola de despidos masivos de hasta 10,000 trabajadores del HHS.

El SACHRP se formó en 2003, y a lo largo de los años ha ofrecido asesoría sobre políticas, incluyendo procesos de consentimiento informado más transparentes, aumento de la participación de mujeres embarazadas en ensayos clínicos y el uso responsable de datos de salud anónimos por la inteligencia artificial. También ofreció guías para la investigación de medicamentos y vacunas durante la pandemia de covid-19.

Algunos opinan que muchos de los drásticos recortes de la actual administración tendrán la desafortunada consecuencia de restarle prioridad a la ética.

Fuente Original:

1. Megan Molteni y Ed Silverman. *Federal advisory panel on ethical, legal issues in human health research disbanded*. Statnews, April 3, 2025 <https://www.statnews.com/2025/04/03/hhs-advisory-committee-human-research-protections/>

EE UU. Informe al Congreso. decimosexta revisión del atraso en los requisitos y compromisos post comercialización

(Report to Congress. The Sixteenth Review of the Backlog of Postmarketing Requirements and Commitments)

FDA, enero 2025

<https://www.fda.gov/media/185134/download>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)*

Tags: Revisión de requisitos y compromisos post comercialización, Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2007 (Ley Pública 110-85)

Presentado de conformidad con la Sección 505(k) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (modificada por la Sección 921 del Título IX de la Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2007

Resumen Ejecutivo

El 27 de septiembre de 2007, el Presidente promulgó la Ley de Enmiendas a la FDA de 2007 (FDAAA) (Ley Pública 110-85).

Según el artículo 921 de esta ley, la FDA debe revisar anualmente la totalidad de los Requisitos Post Comercialización (PMR) y de los Compromisos Post Comercialización (PMC) pendientes para determinar cuáles requieren revisión o deben eliminarse.

La FDA ha realizado esta decimosexta revisión de las PMR y PMC que se habían acumulado y estaban pendientes, (es decir, aún no se han liberado [la FDA ha declarado innecesarios] o completado) desde la fecha de en que entro el vigor la FDAAA, que a efectos de la revisión del artículo 921 se consideran "casos acumulados".

Para esta revisión, la FDA identificó 1.636 PMR/PMC¹ (1.553 en el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos - CDER- y 83 en el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos -CBER-), que conforman “los casos acumulados” a los que se aplica la sección 921.

Los datos disponibles para la revisión de los “casos acumulados” de PMR y PMC cambian constantemente a medida que se revisan las solicitudes y se actualiza su estatus. Este decimosexto

informe anual muestra que, al 31 de diciembre de 2023, el CDER había completado la revisión requerida de 1.520 de los 1.553 PMR y PMC que se habían acumulado. Al 30 de septiembre de 2023, el CBER completó la revisión requerida de 77 de los 83 PMR y PMC “acumulados”.

La cantidad de PMR y PMC pendientes va disminuyendo cada año, a medida que los solicitantes completan estudios/ensayos y envían los informes finales, y la FDA revisa los informes finales y emite cartas de cumplimiento y liberación.

Europa. La EMA impulsa la aceleración de ensayos clínicos en la Unión Europea

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: aceleración de Ensayos Clínicos en Europa, calidad, eficiencia y agilidad de ensayos clínicos en la Unión Europea

La EMA, la Comisión Europea y los directores de las agencias nacionales de medicamentos (HMA, *Heads of Medicines Agencies*), presentaron su tercer plan de trabajo correspondiente al período 2025-2026 [1]. El objetivo central del plan es mejorar la calidad, eficiencia y agilidad de los ensayos clínicos en Europa mediante innovación regulatoria, tecnológica y de procesos, con el compromiso de fomentar un entorno de colaboración entre las múltiples partes interesadas.

El plan de trabajo consiste en cinco áreas funcionales principales, cada una con acciones prioritarias específicas.

1. Actividades transversales:

- Gobernanza para la Aceleración de Ensayos Clínicos en la Unión Europea (ACT EU, *Accelerating Clinical Trials in the European Union*), que incluye reuniones mensuales del grupo directivo y gestión conjunta por la EMA, HMA y la Comisión Europea.
- La Plataforma Multiactor (MSP) consiste en un foro anual y reuniones trimestrales para recabar las necesidades de los actores y canalizarlas hacia las autoridades reguladoras.
- Logros 2024: creación formal de la MSP y cierre del mapeo de gobernanza de los ensayos clínicos.

2. Operación del Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR, por sus siglas en inglés *Clinical Trials Regulation* - Regulación EU No. 536/2014)

- Apoyo a patrocinadores no comerciales con una red de servicios de asistencia y talleres específicos.
- Seguimiento de la implementación del CTR con reportes trimestrales, revisión de materiales de formación, e iniciativas para abordar dificultades identificadas.
- Seguridad en ensayos clínicos con el fortalecimiento de la farmacovigilancia mediante el grupo SAFE CT (*Joint Action 12 – Safe Clinical Trials*, del Programa para la salud de la UE), mesas redondas y formación especializada.

3. Diseño y conducción de ensayos clínicos de excelencia

- Modernización de las buenas prácticas clínicas con la implementación del ICH E6(R3), la actualización de las guías de la UE y talleres de formación.
- Asesoría consolidada con pilotos que faciliten el diálogo temprano entre patrocinadores y autoridades, y orienten a mejorar la calidad científica y regulatoria de los ensayos.
- Metodologías en ensayos clínicos coordinados con mayor rigor según las guías, y creación de herramientas para facilitar el acceso a las orientaciones vigentes.

4. Ensayos clínicos en emergencias de salud pública

- Facilitar los ensayos multinacionales cuando hay crisis sanitarias mediante la evaluación acelerada de solicitudes, colaboración entre agencias reguladoras y comités éticos nacionales, flexibilidades regulatorias derivadas de la experiencia con la pandemia y publicación de un paquete de solicitud simplificado y de recomendaciones operativas.

5. Actividades de soporte

- Comunicación: campañas anuales de sensibilización, boletines y actualización continua del portal ACT EU.
- Análisis de ensayos clínicos con el desarrollo de un mapa web de ensayos para facilitar el reclutamiento de pacientes y el diseño de futuras convocatorias de financiación pública.
- Diagnóstico de necesidades educativas para mejorar la formación en reguladores, en la academia y en pymes; desarrollo de currículos adaptados a cada grupo, metodologías innovadoras y áreas específicas.

En conclusión, el Plan ACT EU 2025-2026 fortalece la transformación del entorno de ensayos clínicos en la UE, promueve la eficiencia, la cooperación, la calidad y refuerza el papel de la UE como líder en investigación clínica. Así mismo, este Plan de acción mejora la respuesta frente a emergencias sanitarias con mayor inclusión de patrocinadores no comerciales y con la adopción de prácticas regulatorias modernas, basadas en la evidencia y el diálogo entre los diferentes actores.

Fuente Original:

European Commission (EC), European Medicines Agency (EMA) and Heads of Medicines Agencies (HMA). ACT EU workplan 2025 – 2026,

version 3. December 2024. https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/0f53c5bd-292f-4407-b891-6259f2d187aa_en

Europa. **Se lanza nuevo mapa de ensayos clínicos en la Unión Europea** (*New clinical trial map launched in the EU*)
European Medicines Agency, 3 de marzo de 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-clinical-trial-map-launched-eu>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)*

Tags: nuevo mapa de ensayos clínicos en la UE, Sistema de Información de Ensayos Clínicos, acceso a la investigación clínica

Un nuevo mapa de ensayos clínicos ya está disponible en el sitio web del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés) que es de libre acceso. Este mapa está diseñado para que pacientes y profesionales de la salud tengan acceso fácil y en tiempo real a información completa sobre los ensayos clínicos que se llevan a cabo en su área, facilitando así el acceso a la investigación clínica en la Unión Europea (UE).

El mapa se basa en la información pública contenida en el CTIS, y contribuye a mejorar la forma en que las personas utilizan el sistema y encuentran información sobre ensayos clínicos. Los usuarios pueden buscar ensayos en curso por área geográfica y por condición médica. La búsqueda admite consultas en lenguaje sencillo e incluye un sistema de autocorrección que ofrece sugerencias en caso de cometer errores ortográficos. Los resultados de búsqueda muestran los datos de contacto de los investigadores, permitiendo que el público se comunique directamente para obtener información sobre su posible participación en un ensayo clínico. La primera versión del mapa está disponible en inglés, pero en futuras actualizaciones se añadirán más idiomas de la UE.

La creación del mapa está incluida en el plan de trabajo 2025-2026 de la iniciativa Aceleración de Ensayos Clínicos en la Unión Europea (*Accelerating Clinical Trials in the European Union* o ACT EU). Esta iniciativa responde a las solicitudes de que el CTIS incluyera un panel de información sencillo y accesible para los pacientes, con el fin de ayudar a las partes interesadas, en especial a los pacientes, a encontrar ensayos clínicos de su interés en Europa. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) organizará un seminario web público el 7 de marzo de 2025, en el que se ofrecerá una demostración en vivo sobre el uso de todas sus funciones. La grabación de la sesión estará disponible para referencia futura.

El CTIS incluye una base de datos pública que pueden consultar los profesionales de la salud, los pacientes y los ciudadanos, con el objetivo de garantizar el alto nivel de transparencia previsto por el Reglamento de Ensayos Clínicos. La autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la UE/EEE, mientras que la EMA se encarga de mantener el CTIS. La Comisión Europea supervisa la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos

México. Cofepris busca convertir a México en centro de excelencia de investigación farmacéutica

Blanca Valadez

Milenio, 2 de febrero de 2025

<https://www.milenio.com/ciencia-y-salud/mexico-centro-excelencia-investigacion-farmaceutica-cofepris>

El gobierno de México, a través de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), convertirá a México en un centro de excelencia donde la industria farmacéutica internacional transferirá tecnología y desarrollará protocolos y ensayos clínicos sobre nuevas soluciones terapéuticas en áreas como la oncología y otras patologías, informó Sergio Iván Valdés-Ferrer, director de Proyectos de Investigación en Salud, de la Secretaría de Salud.

Además, explicó que el gobierno federal tiene proyectado reducir de un periodo de 12 o hasta 24 meses, a tan solo 40 días hábiles los permisos y trámites sobre investigación científica, así como homologar las buenas prácticas de autorización más expedita de medicamentos, insumos, dispositivos y diversos productos de salud.

A pregunta expresa sobre cuándo lograrán la meta de 40 días, Valdés-Ferrer respondió “el plan es que tiene que ser a más tardar en cinco años. La realidad, nosotros, lo vemos como algo que tiene que pasar en 2 años” para lo cual “estamos en pláticas con todo el sector regulatorio”.

Por el momento, detalló, “hay pláticas ya de muy alto nivel con la doctora Armida Zúñiga Estrada (comisionada Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios), y con el equipo de la Cofepris, y estamos viendo cuáles son los cuellos de botella. Hay muchos cuellos de botella que no solo es en lo legal, sino también en cuestiones organizativas. No teníamos, hasta el momento, suficientes evaluadores, entonces necesitamos más gente que revise la factibilidad técnica de los proyectos y ese es el más grande de los cuellos”.

En entrevista, Valdés-Ferrer refirió que dentro del proyecto de lograr que México se vuelva un centro de investigación internacional se mantienen conversaciones con Santiago Nieto Castillo, director general del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), incluyendo a las que tienen que ver con ciencia y tecnología, para que compartan bases de datos.

“Una de las propuestas que hicimos en los diálogos fue precisamente acelerar esto para que la industria gane credibilidad y vuelvan a invertir en México. Y si a nosotros no facilitamos

que se apruebe un medicamento y que entre rápidamente al pipeline de investigación médica, entonces ese producto se va a ir y va a fortalecer a otra población.

“El ejemplo claro es la vacuna de Pfizer de covid-19, que se probó en Argentina, ¿por qué? Porque en México era muy lento, no sé, ni siquiera si se hizo el intento. Entonces eso fue una buena enseñanza para todo el mundo.

“Tal vez no era el momento de mejorar porque teníamos otras prioridades desde la secretaría y la subsecretaría en ese momento, lo que necesitaban (en ese momento) era insumos, pero ahora que ya afortunadamente el covid está apagado, entonces lo que queremos es que esto no vuelva a pasar”, detalló.

México, como el resto del mundo, se está preparando para una nueva pandemia. “Sabemos que va a ocurrir, es natural, hay más gente moviéndose, más migración, más movimiento de carga, entonces va a haber otra pandemia, va a haber otros problemas y lo que queremos es que la siguiente nos agarre preparados en una situación en la que podamos hacer cualquier ensayo clínico que pueda favorecer a los mexicanos”, aseveró.

La Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIF) publicó un estudio donde establece que la industria farmacéutica invierte más de US\$140.000 millones a nivel global, pero en México ocupa el lugar número 21 en efectuar este tipo de protocolos, de hecho, en los últimos años ha invertido US\$340 millones cuando debería ser por lo menos de US\$500 millones.

“Son cientos de millones de dólares que podríamos captar al año y ya hemos visto interés de varias compañías, precisamente, porque estamos asegurando agilidad en los procesos”.

También se busca en este proceso de optimización y agilización de trámites que la Cofepris deje de ser una agencia local, con sus restricciones locales, para ser certificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un organismo a la par de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, entre otras.

“Que sea vista como un par, como un gemelo, para que lo que apruebe el Cofepris tenga relevancia global. Entonces, esto también nos va a funcionar como espejos, si algo se aprueba en la Agencia Europea, o en las agencias americanas o canadienses, nosotros asumamos que ya está aprobado. Y, si algo se aprueba en México, también haya reciprocidad. Esto va a facilitar que compañías que tienen representación en más de un país o que tienen ensayos clínicos en más de un país, más fácilmente se interesen en México”, apuntó.

El funcionario federal encargado de Proyectos de Investigación en Salud, de la Secretaría de Salud, instancia de nueva creación desde 2025, aseguró que todos los institutos nacionales y hospitales de alta especialidad tienen la infraestructura y la capacidad de atraer la investigación médica y científica transnacional.

“Todos tienen la capacidad. También los hospitales nacionales de referencia como el Hospital General de México, el Hospital Gea González, el Hospital Juárez y los del IMSS Bienestar y del IMSS ordinario, las UNEMES (Unidad de Especialidades Médicas) y los hospitales regionales de alta especialidad.

“Hay cosas que se necesitan mejorar para que no solo sean unos cuantos hospitales, sino que haya muchos más hospitales, por ejemplo, queremos que se haga más investigación en el primero y segundo nivel de atención, ahora los grandes proyectos se quedan en las grandes instituciones. Yo trabajaba antes en el Instituto Nacional de Nutrición, ahí se hacen grandes estudios, ahora lo que queremos también es que se lleven a cabo también a nivel comunitario. Habrá muchas cosas que vamos a entender si aterrizamos la investigación donde ocurren los problemas”, dijo.

Proyecto de corredor en el AIFA de desarrollo de vacunas

Sergio Iván Valdés-Ferrer, director de Proyectos de Investigación en Salud, de la Secretaría de Salud, también comentó que, aunque están en pláticas, se pretende construir con Pfizer y Moderna una planta cercana al Aeropuerto Internacional Felipe Ángeles destinada a hacer vacunas con ARN mensajero.

“La idea es no solamente vacunas contra covid, sino que el ARN mensajero tiene un potencial gigantesco en otras áreas, más allá de lo infeccioso, por ejemplo, en la oncología.

“Entonces queremos que se hagan vacunas en México, que se use la plataforma ARN mensajero para hacer biotecnológicos en los que participen consorcios gigantes, pero también el Gobierno de México, la academia pública y privada”, comentó.

Y es que el ARN mensajero, añadió, tiene el potencial de desarrollar inmunoterapias para ciertos cánceres.

“Salvó muchas vidas con covid y eso nos ayudó a entender mejor la tecnología del ARN mensajero. Además, eso nos permite sustituir tecnologías de vacunación, pues el ARN mensajero es una tecnología que es mucho más rápida y adaptable. Sin embargo, no sirve para todas las vacunas, no sirve para todo, hay vacunas que van a tener que seguir siendo de otros vectores, por ejemplo, de virus vivos atenuados, porque también generan respuesta.

“En este momento, en el año 2025, hay muy pocos centros con la capacidad de producir vacunas de ARN mensajero, y si lo podemos hacer en México, pues nos vamos a poner a la vanguardia”, agregó.

Sin embargo, aclaró, que se trata de un proyecto aún en proceso de consolidarse y se carece de una fecha para arrancar.

Dentro del Plan Nacional de Desarrollo 2025-2030 se encuentran también los parques industriales, que llevan un camino avanzado.

Nota: Acelerar el otorgamiento de registros sanitarios, la autorización de ensayos clínicos y de concesión de patentes para productos farmacéuticos fomenta el aumento de los precios de los medicamentos y agudiza la brecha en el acceso a medicamentos en los países latinoamericanos. No es claro cómo las medidas fortalecerían a la industria de medicamentos genéricos.

Regulación de ensayos clínicos en México: SSA establece nuevos criterios para investigaciones en humanos*El Ciudadano México*, 25 de marzo de 2025

<https://www.elciudadano.com/noticias-mexico/regulacion-de-ensayos-clinicos-en-mexico-ssa-establece-nuevos-criterios-para-investigaciones-en-humanos/03/25/>

Tags: nuevos criterios de México para investigaciones en humanos, Cofepris supervisará autorizaciones para investigaciones en humanos con plazos y requisitos estrictos

México implementa nuevos criterios para regular ensayos clínicos en humanos, priorizando enfermedades de alto impacto y la seguridad de los participantes. La Cofepris supervisará las autorizaciones con plazos y requisitos estrictos.

La Secretaría de Salud (SSA) ha establecido nuevos criterios para la autorización de protocolos de investigación en seres humanos, priorizando la seguridad y la transparencia en los ensayos clínicos.

A través de un acuerdo publicado en el Diario Oficial de la Federación (DOF), la dependencia definió un marco de reconocimiento para protocolos previamente aprobados por Autoridades Regulatorias Extranjeras (ARE), fortaleciendo la cooperación internacional en la evaluación de medicamentos y tratamientos.

Colaboración con agencias internacionales

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) tomará en cuenta investigaciones avaladas por organismos como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y Health Canada.

Este procedimiento, basado en prácticas regulatorias de confianza (Reliance), busca agilizar la evaluación de ensayos clínicos sin comprometer la seguridad de los participantes.

Enfoque en enfermedades de alto impacto

Los protocolos aceptados deberán estar en Fase III, etapa crucial para evaluar la eficacia y seguridad de nuevos tratamientos. Se priorizarán investigaciones en áreas como oncología, endocrinología, cardiología, neurología y gastroenterología, así como enfermedades de alto impacto en México, entre ellas diabetes, hipertensión y cáncer.

Además, los ensayos deberán enfocarse en medicamentos que no hayan sido retirados del mercado por problemas de seguridad o eficacia y que no cuenten con alertas sanitarias internacionales.

Plazos y supervisión estricta

Las solicitudes de autorización deberán presentarse a través de la plataforma digital DIGIPRIS, y la Cofepris tendrá un plazo máximo de 45 días para emitir su resolución. La autoridad sanitaria podrá requerir información adicional y suspender estudios en caso de detectar riesgos para la salud.

Este acuerdo entrará en vigor en 60 días hábiles tras su publicación en el DOF, marcando un paso importante para el fortalecimiento del marco regulatorio en México.

Reino Unido. Desafíos éticos y metodológicos en la implementación de ensayos clínicos sobre demencia en el Reino Unido*Salud y Fármacos**Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)*

Tags: acelerador de ensayos clínicos en demencia en Reino Unido, desafío de ensayos clínicos sobre demencia en el Reino Unido

El Reino Unido ha lanzado una iniciativa denominada *acelerador de ensayos clínicos en demencia*, cuyo objetivo es facilitar la realización de estudios comerciales al disponer de una cohorte previamente caracterizada y lista para ser contactada.

Esta cohorte, constituida a partir de estudios observacionales previos, pretende mejorar la eficiencia en el reclutamiento de los participantes, aunque no se ha comprobado su efectividad.

La creación de estas cohortes presenta importantes desafíos metodológicos y éticos. Entre ellos destacan las dificultades para estandarizar los datos recopilados en las cohortes originales, las complejidades del consentimiento informado para futuros contactos, la forma en que se comunica el riesgo a los participantes, y la equidad en la inclusión de personas diversas. El uso de fondos públicos para principalmente facilitar los estudios con fines comerciales, también genera inquietud.

Uno de los desafíos más relevantes es el consentimiento informado. Muchos de los participantes en las cohortes originales

quizás no autorizaron expresamente ser contactados nuevamente, ni el recibir nueva información sobre su estado de salud.

Recibir información diciendo que pertenecen a un grupo “en riesgo” o con “pre-demencia” puede conllevar la divulgación de datos clínicos delicados, como biomarcadores o hallazgos genéticos, que no siempre tienen validez o utilidad en la práctica clínica, además de las posibles implicaciones que tendría esta información para la salud mental de quienes reciban esa información. Para abordar esta situación, se ha propuesto que en los estudios sobre demencia se adopten procesos de consentimiento escalonado y el uso de protocolos validados de comunicación del riesgo.

Otro punto crítico es la representatividad. Muchas cohortes originales, integradas por voluntarios, no reflejan la diversidad de la población general, lo que puede limitar la validez, aplicabilidad y reproducibilidad de ensayos posteriores.

Finalmente, aunque las cohortes disponibles pueden agilizar la investigación clínica, existe el riesgo de que se privilegien ensayos comerciales. Por eso, se propone garantizar que estas plataformas también apoyen, e incluso prioricen, estudios del

sector público y organizaciones sin ánimo de lucro, maximizando así el beneficio social y la disminución de brechas en la inversión e investigación pública.

Fuente Original:

Milne R, Richard E, Brayne C. Challenges associated with the development of “trial ready cohorts” for dementia prevention trials BMJ 2025; 388:e080275 doi:10.1136/bmj-2024-080275. <https://www.bmj.com/content/388/bmj-2024-080275/rapid-responses>

Suiza. Actualización del documento de posición de Swissmedic y swissethics sobre los ensayos clínicos descentralizados (ECD) de medicamentos

(Update of the position paper of Swissmedic and swissethics on decentralised clinical trials (DCTs) of medicinal products)

Agencia Suiza para productos terapéuticos, Oct 2025

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/clinical-trials/clinical-trials-on-medicinal-products/publikationen.html>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: actualización documento de posición de Swissmedic y swissethics sobre ensayos clínicos descentralizados (ECD), Documento de posición sobre ensayos clínicos descentralizados (ECD) en Suiza

El documento de posición se ha modificado y actualizado exhaustivamente (nueva versión 3.1). Entre las novedades se incluye una comparación de la viabilidad de diversos elementos de los ensayos clínicos descentralizados (ECD) entre Suiza y los Estados miembros europeos.

A continuación, Salud y Fármacos resume los principales ítems del Documento de posición sobre ensayos clínicos descentralizados (ECD) con medicamentos en Suiza – Swissmedic y Swissethics, versión 3.1, febrero de 2025:

Swissmedic y Swissethics elaboraron una posición conjunta para regular y facilitar la realización de ECD con medicamentos en Suiza. El documento técnico interpreta el marco jurídico vigente y proporciona orientaciones regulatorias para patrocinadores, investigadores y proveedores de servicios implicados en ECD.

Los ECD trasladan parcialmente actividades del ensayo clínico desde el centro de investigación hacia el domicilio del participante mediante tecnologías digitales. Esto incluye la captación electrónica de participantes, el consentimiento informado remoto, la administración del medicamento en casa y la recopilación de datos mediante dispositivos móviles. Swissmedic y Swissethics promueven esta modalidad innovadora para aumentar la accesibilidad, reducir la carga del participante y mantener la integridad científica.

El marco legal aplicable incluye la Ley suiza sobre productos terapéuticos (TPA), la Ley sobre investigación en seres humanos (HRA) y la Ley de protección de datos (FADP), complementadas por las directrices internacionales ICH-GCP E6(R2)/E6(R3).

El documento establece criterios regulatorios fundamentales:

1. Las autoridades deben garantizar la seguridad, el cuidado óptimo y los derechos de los participantes.
2. Los patrocinadores deben validar dispositivos, asegurar el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación y distribución, y mantener mecanismos de monitoreo adaptados al diseño descentralizado.
3. Los investigadores deben ejercer vigilancia continua, revisar los datos generados remotamente y asegurar la adherencia a los protocolos, incluso al delegar tareas a personal externo.
4. Todas las actividades y datos deben cumplir los requisitos éticos, legales y de protección de datos, incluyendo el uso de consentimiento electrónico conforme a las nuevas ordenanzas vigentes desde noviembre de 2024.

Swissmedic y Swissethics definen condiciones específicas para la entrega del medicamento en casa, el uso de tecnologías certificadas, la verificación remota de datos fuente y el archivo de datos clínicos.

Swissmedic y Swissethics recomiendan una evaluación caso a caso de cada componente descentralizado propuesto, y promueven un enfoque armonizado con la Unión Europea y los lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización (ICH, *International Council for Harmonisation*).

En conclusión, el documento reafirma el compromiso de las autoridades suizas con la innovación regulatoria, la protección de los participantes y la generación de evidencia científica robusta en el contexto de ensayos clínicos modernos.

La EMA adopta una guía sobre los requisitos para los ensayos con terapia avanzada

(EMA adopts guideline on requirements for clinical-stage ATMPs)

Joanne S. Eglovitch

Regulatory News, 7 de febrero de 2025

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/2/ema-adopts-guideline-on-requirements-for-clinical>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: requisitos para los ATMP en fase clínica, EMA incluirá más información sobre desarrollo de productos de edición genética

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha adoptado recientemente una guía que describe los requisitos de calidad, clínicos y no clínicos para respaldar la solicitud de un ensayo

clínico de Medicamentos de Terapia Avanzada (TMTA) en investigación [1].

Esta guía revisa una versión preliminar publicada para consulta pública en marzo de 2024.

Esta guía multidisciplinar abarca el desarrollo de medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática, productos de ingeniería tisular y TMTA combinados.

La EMA realizó varias actualizaciones a las guías basándose en la opinión pública, como se indica en un resumen general de las respuestas [2].

Uno de los cambios consistió en la inclusión de una referencia a la guía E11 del Consejo Internacional de Armonización (ICH), que aborda la investigación clínica de medicamentos TMTA en la población pediátrica.

La EMA también declaró que la guía se actualizará para incluir más información sobre el desarrollo de productos de edición genética, a medida que se adquiera más experiencia en este ámbito, en respuesta a una solicitud de orientación adicional.

Se ha añadido una nueva referencia sobre los TMTA que combinan un dispositivo y fármaco en la introducción. El texto actualizado establece que «los TMTA combinados, que incorporan materiales clasificados como dispositivos médicos como parte integral del producto, incluyen uno o más dispositivos médicos (Reglamento (CE) n.º 1394/2007, art. 2 (d)). Esta combinación se puede aplicar tanto a medicamentos de base celular como a medicamentos de terapia génica».

Además, el nuevo texto de la introducción anima a los desarrolladores de productos a buscar asesoría temprana a nivel nacional o europeo para fundamentar el desarrollo de productos.

La EMA indicó que los promotores deben adoptar un enfoque basado en el riesgo al evaluar la calidad, los datos preclínicos y clínicos de estos productos. Esta evaluación de riesgos debe considerar el origen de las células, el tipo de vector o método utilizado para la modificación genética, el proceso de fabricación y el uso terapéutico específico del producto.

La guía señala que «un desarrollo de calidad insuficiente puede debilitar el uso de los datos de un ensayo clínico en el contexto de una solicitud de autorización de comercialización (por ejemplo, si el producto no se ha caracterizado adecuadamente). Un sistema de calidad deficiente también puede comprometer la aprobación del ensayo clínico si, en la presentación, se detectan deficiencias que pongan en riesgo la seguridad de los sujetos del ensayo y la solidez de los datos».

La guía entrará en vigor el 1 de julio de 2025.

Referencias

1. Committee for Advanced Therapies (CAT) of EMA. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. 20 January 2025, EMA/CAT/22473/2025
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials_en.pdf
2. EMA. Overview of comments received on 'Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials' (EMA/CAT/123573/2024) – second public consultation
https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials-ema-cat-123573-2024-second-public-consultation_en.pdf

EE UU. Guía sobre desviaciones del protocolo en investigación clínica: implicaciones regulatorias y estrategias de mitigación

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: implicaciones regulatorias de las desviaciones en investigación clínica, notificación y manejo de desviaciones del protocolo en ensayos clínicos, guía para patrocinadores, investigadores y comités de ética en investigación

El objetivo del borrador de la guía “Desviaciones del Protocolo para Investigaciones Clínicas de Medicamentos, Productos Biológicos y Dispositivos” (*Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices*) [1] que ha difundido la FDA es establecer criterios uniformes y procedimientos claros para la identificación, clasificación, notificación y manejo de desviaciones del protocolo durante la implementación de los ensayos clínicos, está dirigida a patrocinadores, investigadores y Comités de Ética en Investigación (CEI).

Definiciones de la ICH E3(R1) adoptadas por la FDA en el borrador de la guía:

1. Desviación del protocolo: cualquier modificación, divergencia o incumplimiento del diseño del estudio o de los procedimientos establecidos en el protocolo aprobado.
2. Desviación importante del protocolo: una subcategoría de desviaciones que puede comprometer significativamente la validez científica de los datos o afectar la seguridad, derechos o bienestar de los participantes.

Entre los ejemplos críticos de desviaciones importantes se incluyen omitir evaluaciones de seguridad o administrar el producto de investigación en forma incorrecta, el uso de tratamientos concomitantes prohibidos por el protocolo, incumplimiento de requisitos de consentimiento informado o confidencialidad, fallas en la aleatorización o inclusión de pacientes no elegibles, no recopilar datos esenciales para evaluar los criterios de valoración, y el desenmascaramiento indebido de la asignación al tratamiento.

La guía subraya que las desviaciones importantes pueden llevar a la FDA a determinar que un estudio no es adecuado ni está bien controlado, afectando tanto su aceptabilidad regulatoria como la protección de los sujetos humanos, en conformidad con los principios éticos internacionales.

En general, la guía enfatiza el diseño meticuloso del protocolo del ensayo clínico como medio para minimizar las desviaciones importantes del mismo. Específicamente, antes o durante el desarrollo del protocolo, los patrocinadores deben realizar una evaluación de riesgos para identificar los elementos del protocolo que pueden flexibilizarse (o incluso eliminarse por completo) para evitar la ocurrencia de desviaciones. En este sentido, se insta a los patrocinadores a capacitar a los investigadores en la detección y manejo de desviaciones importantes, a establecer sistemas diferenciados de reporte (urgente vs diferido), analizar cuantitativa y cualitativamente las desviaciones para evaluar su impacto y posible reclasificación, e incluir el análisis detallado de desviaciones en informes regulatorios.

El borrador de la guía describe las obligaciones de los patrocinadores, investigadores y Comités de Ética de

Investigación (CEI) en la monitorización, mitigación y notificación de las desviaciones del protocolo. Por ejemplo, es obligatorio que los investigadores notifiquen al patrocinador todas las desviaciones conocidas, especialmente las importantes, dentro de un plazo predefinido. Los patrocinadores deben informar a la FDA cuando las desviaciones contribuyan a eventos adversos y los CEI deben recibir informes de las desviaciones importantes, y los patrocinadores deben documentar y comunicar su análisis de las desviaciones en las solicitudes regulatorias.

Fuente Original:

Church, R; Gertner, H; Wilson, B and Eman Al-Hassan. FDA warns of “important” clinical trial protocol deviations. Hogan&Lovells, Jan 10, 2025

<https://www.hoganlovells.com/en/publications/fda-warns-of-important-clinical-trial-protocol-deviations>

Referencia

1. FDA. Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. Diciembre 2024.

<https://www.fda.gov/media/184745/download>

EE UU. Criterios preliminares de la FDA sobre el uso de Inteligencia Artificial en el desarrollo de medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: estándares iniciales para validar modelos de IA en decisiones regulatorias sobre fármacos, regulación de IA en ensayos clínicos, implicaciones del nuevo borrador guía de la FDA sobre IA en desarrollo de medicamentos

Resumen

La FDA ha emitido su primer borrador de guía de 20 páginas sobre el uso de la Inteligencia Artificial (IA) en el desarrollo de medicamentos y productos biológicos [1]. Esto en respuesta a que, desde 2016, la FDA ha recibido más de 500 solicitudes de comercialización que citan a la inteligencia artificial, especialmente en áreas como oncología, neurología y gastroenterología.

Según la industria, el interés de las agencias regulatorias ha aumentado notablemente en los últimos 18 meses. En septiembre de 2024, la EMA publicó un documento de reflexión sobre este tema [2].

El borrador de la FDA no aborda el uso de IA en fases tempranas de I+D, como la identificación y el diseño de moléculas o en la mejora de procesos operativos. Se centra en los modelos de IA que se han utilizado para generar datos que respalden decisiones regulatorias sobre la seguridad, eficacia o calidad de un fármaco. Entre estos usos se incluyen la sustitución de estudios toxicológicos en animales, el establecimiento de criterios de valoración de ensayos clínicos basados en IA, y el análisis automatizado de eventos adversos post comercialización.

La guía propone utilizar una estrategia basada en la evaluación en el riesgo de usar la IA en cada una de las aplicaciones, por ejemplo, elaborar modelos basados en IA para predecir qué participantes tienen bajo riesgo de sufrir reacciones adversas graves y se les puede permitir regresar a casa sin observación

hospitalaria, sería considerado de alto riesgo, ya que un error del modelo podría tener consecuencias clínicas graves y directas.

Ante estos riesgos, la FDA recomienda que los patrocinadores contacten tempranamente a la agencia y presenten planes detallados para validar la credibilidad de los modelos. Esto incluye especificar el algoritmo, las bases de datos utilizadas, su origen y representatividad respecto a la población objetivo. Tras detallar el proceso de entrenamiento, un plan puede describir cómo se evaluó el rendimiento del modelo con datos de pruebas independientes y cómo esos datos son adecuados para la tarea. También se subraya la necesidad de prevenir el sesgo algorítmico mediante el uso de datos robustos y representativos.

La FDA aclara que esta guía no describe criterios absolutos de aceptación, lo que implica que la agencia puede rechazar modelos incluso con planes detallados si se considera que su solidez no es proporcional al riesgo que implican. Este enfoque flexible ha sido interpretado por algunos expertos como una oportunidad, pero también como una fuente de incertidumbre para los desarrolladores.

El borrador estará abierto a comentarios públicos durante 90 días.

Reguladores y patrocinadores están en un proceso de aprendizaje conjunto sobre cómo integrar la IA en el ciclo de vida del desarrollo farmacéutico.

Fuente Original:

Palmer, K. FDA's new guidance on AI in drug development centers the risk introduced by the technology: The guidance is seen as the agency's attempt at regulatory clarity, a key barrier to greater AI use. Statnews, Jan 6, 2025.

<https://www.statnews.com/2025/01/06/artificial-intelligence-use-drug-development-fda-draft-guidance/>

Referencias

1. FDA. Considerations for the Use of Artificial Intelligence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. Enero 2025. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-artificial-intelligence-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological>
2. EMA. Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle. 9 de septiembre de 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle_en.pdf

EE UU. La FDA publica un borrador de guía sobre biopsias de tejido durante los ensayos clínicos

(FDA Issues Draft Guidance on Tissue Biopsies in Clinical Trials)

Precision Medicine, 8 de enero de 2025

<https://www.precisionmedicineonline.com/precision-oncology/fda-issues-draft-guidance-tissue-biopsies-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)*

Tags: borrador de guía sobre biopsias de tejido en ensayos clínicos, consideraciones para Inclusión de Biopsias en Ensayos Clínicos, Guía de la FDA para la Industria, Investigadores, Instituciones y Juntas de Ética Clínica sobre Biopsia de tejido

En el borrador de la guía publicada esta semana, la FDA afirmó que el beneficio de realizar una biopsia de tejido en un ensayo clínico puede superar los riesgos cuando se utiliza, por ejemplo, para inscribir pacientes según un biomarcador genómico u otros criterios.

Aun así, en el borrador de guía, la agencia insta a la industria, a los investigadores que realizan ensayos clínicos, a las instituciones y a los comités de ética en investigación que minimicen el riesgo de biopsias innecesarias y describió las consideraciones a tener cuenta cuando se pueden exigir biopsias de tejido y cuándo deberían ser opcionales, en el contexto de los ensayos clínicos de productos médicos en investigación, incluyendo aquellos respaldados por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU (HHS).

El documento se elaboró en colaboración de la Oficina para la Protección de la Investigación en Seres Humanos del HHS (OHRP), el Centro de Excelencia Oncológica (OCE, por su sigla en inglés), el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por su sigla en inglés), el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica, y la Oficina de Política y Programas Clínicos de la FDA.

Richard Pazdur, director de la OCE y director interino de la Oficina de Enfermedades Oncológicas del CDER dijo "Cuando se hacen ensayos clínicos, se suelen necesitar biopsias de tejido para determinar la elegibilidad o evaluar el efecto del producto médico que se estudia en el ensayo", declaró. "Este nuevo borrador de guía se basa en el continuo esfuerzo de la agencia para mejorar los ensayos clínicos, proporcionando recomendaciones para mejorar la seguridad para los participantes y promover la investigación clínica".

La guía anima a los investigadores que realizan ensayos clínicos a considerar el objetivo de la biopsia, el motivo de su inclusión en el protocolo y sus riesgos. Una biopsia puede ser razonable cuando no se puede obtener la información mediante métodos menos invasivos, como muestras de patología.

En ensayos con productos de medicina de precisión, por ejemplo, se puede requerir una biopsia para identificar a pacientes con cáncer HER2 positivo que probablemente se benefician de una

terapia dirigida a HER2. También se puede requerir para identificar a pacientes con cáncer de colon que no deberían participar en ensayos con ciertos antagonistas del EGFR, pues estos tienen mayor probabilidad de causar toxicidad en pacientes con mutaciones del gen KRAS.

La FDA también señaló que puede ser razonable realizar biopsias para evaluar el criterio de valoración primario o secundario de un ensayo clínico y la respuesta al tratamiento, y para establecer un estándar de base para una prueba diagnóstica. En estos casos, la agencia señala que el protocolo debe establecer claramente la justificación de la biopsia.

Por otro lado, las biopsias deben ser opcionales cuando sean se utilizan para evaluar criterios de valoración secundarios y exploratorios que no son clave, o si los investigadores planean almacenar muestras para investigaciones futuras no especificadas.

Los pacientes deben dar su consentimiento informado para cualquier biopsia y tienen el derecho a revocarlo. Los riesgos para el paciente deben minimizarse al máximo. La guía incluye disposiciones adicionales para la protección de los niños que participan en ensayos clínicos, para garantizar que la biopsia beneficie directamente al paciente o, de no ser así, que implique un riesgo mínimo.

El público tiene 60 días para presentar comentarios sobre el borrador de la guía.

Nota complementaria de Salud y Fármacos sobre las consideraciones del borrador de la FDA para menores de edad:

La guía regulatoria preliminar, titulada: "Consideraciones para la Inclusión de Biopsias de Tejido en Ensayos Clínicos: Guía para la Industria, Investigadores, Instituciones y Juntas de Ética Clínica" [1], establece criterios éticos y metodológicos para el uso de biopsias en ensayos clínicos, incluyendo directrices específicas para la inclusión de niños como participantes [2], destacando que cuando se pretende realizar una biopsia en población pediátrica, la intervención debe ser evaluada cuidadosamente para determinar si ofrece una perspectiva de beneficio directo para el niño, por ejemplo, contribuye a verificar la posible eficacia del producto en investigación.

En aquellos casos donde no exista beneficio terapéutico directo, los riesgos asociados al procedimiento deben estar estrictamente limitados a un "riesgo mínimo" o a un "incremento leve por encima del riesgo mínimo", conforme a los estándares

regulatorios en investigación con menores [2]. Además, si el riesgo se encuentra en ese rango, la biopsia debe estar justificada científicamente por la posibilidad razonable de generar conocimiento generalizable que sea de importancia crítica para comprender o tratar la condición del niño.

La guía establece también [1] que, en los niños, no se deben realizar biopsias de órganos internos de gran tamaño, a menos que el procedimiento sea parte de la atención clínica estándar del menor en el contexto del tratamiento de su enfermedad.

Respecto al consentimiento informado, la FDA indica que los padres o representantes legales deben recibir información clara sobre los riesgos físicos, el malestar asociado y los riesgos relacionados con la información derivada de los resultados de la

biopsia, y que los niños deben estar involucrados en el proceso de decisión mediante un proceso de asentimiento [2]. Este debe adaptarse a la edad, madurez y estado psicológico del menor, según lo determine el comité de ética en investigación correspondiente.

Referencias:

1. FDA. Considerations for Including Tissue Biopsies in Clinical Trials. January, 2025. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-including-tissue-biopsies-clinical-trials>
2. Hayes, E. FDA draft guidance outlines appropriate use of tissue biopsies in clinical trials. Regulatory News, January 20, 2025. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/fda-draft-guidance-outlines-appropriate-use-of-tis>

Reino Unido. **Formato y contenido de los planes de investigación pediátrica y otras solicitudes relacionadas en el Reino Unido** (*Format and content of paediatric investigation plans and related applications in the United Kingdom*)

MHRA

<https://www.gov.uk/government/publications/format-and-content-of-applications-for-agreement-or-modification-of-a-paediatric-investigation-plan/format-and-content-of-paediatric-investigation-plans-and-related-applications-in-the-united-kingdom-uk--2>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Objetivo de la guía. Esta guía proporciona información detallada sobre:

- El formato y el contenido de las solicitudes de aprobación o modificación de un plan de investigación pediátrica (PIP);
- Solicitudes de exención y aplazamiento;
- La forma en que se verificará la adherencia al Reglamento sobre Medicamentos de Uso Humano (RMH);
- Notificación de cambios, suspensiones e informes anuales;
- Publicación de la decisión de la MHRA;

Los requisitos legales para los PIP del Reino Unido se establecen en el Reglamento sobre Medicamentos de Uso Humano de 2012, modificado por el Reglamento sobre Medicamentos de Uso Humano (Enmienda, etc.) (Salida de la UE) de 2019 (RMH), incluyendo las disposiciones transitorias (véanse, en particular, los reglamentos 50A a 50D).

Este documento debe leerse junto con:

- Guía sobre los procedimientos para los PIP del Reino Unido, disponible en este enlace <https://www.gov.uk/guidance/procedures-for-uk-paediatric-investigation-plan-pips>
- Guías de referencia para el usuario sobre el uso de la página principal de Presentaciones de la MHRA para presentaciones relacionadas con los PIP, disponible en <https://www.gov.uk/guidance/register-to-make-submissions-to-the-mhra>

Esta guía es la misma para los productos de Categoría 1 y 2 según el Marco Windsor. Sin embargo, las cartas de presentación para las solicitudes pediátricas en el Reino Unido deben indicar

claramente si el producto es de Categoría 1 o 2 (consulte la guía sobre los procedimientos para los PIP del Reino Unido).

Las solicitudes de aprobación de los PIP, exenciones (exenciones completas de producto y de clase), informes anuales y confirmaciones de adherencia deben enviarse a través de la página principal de entrega de documentos a la MHRA.

La entrega de un PIP a la MHRA se debe hacer, a más tardar, al finalizar los estudios farmacocinéticos en humanos adultos, obviamente los estudios relacionados con el medicamento al que se refiere el plan, o al final de los estudios de Fase 1 si los estudios farmacocinéticos no son aplicables, a menos que la MHRA acepte una solicitud posterior. Esto se ajusta al reglamento 50B de las HMR.

Las solicitudes regulatorias a la MHRA que generen requisitos pediátricos según el reglamento de medicamentos de uso humano (HMR) deben incluir:

- Los resultados de todos los estudios de un PIP acordado en el Reino Unido, con detalles de toda la información recopilada de conformidad con dicho PIP.
- Una decisión que conceda una prórroga de un PIP acordado (sujeto a verificación de adherencia).
- Una decisión que conceda una exención específica del producto.
- El número de decisión de la MHRA (o de la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]) que conceda una exención de clase y, si el solicitante la ha solicitado, la carta de decisión final de la MHRA que confirme que el medicamento para la afección prevista se incluye en la exención de clase.
- Para productos de categoría 2 según el Marco Windsor, se adjunta una carta de decisión de la MHRA que confirme que el

PIP del Reino Unido y el PIP de la UE acordados son equivalentes.

Para obtener orientación sobre la presentación, el procesamiento y la evaluación de todos los estudios pediátricos concluidos,

patrocinados por los titulares de la autorización de comercialización (TAC), consulte la guía publicada por la MHRA para estudios pediátricos completados en este enlace <https://www.gov.uk/guidance/completed-paediatric-studies-submission-processing-and-assessment>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Preferencia de los pacientes: el acceso rápido a los nuevos medicamentos contra el cáncer o la certeza del beneficio en la supervivencia, un experimento de elección discreta

(*Preferences for speed of access versus certainty of the survival benefit of new cancer drugs: a discrete choice experiment*)

Forrest, Robin et al.

The Lancet Oncology, 2024; 25(12): 1635 – 1643

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(24\)00596-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(24)00596-5/fulltext) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: velocidad de acceso a nuevas terapias contra el cáncer versus certeza del beneficio de supervivencia, protección del riesgo de exposición a intervenciones de efectividad incierta, deterioro en calidad de vida por medicamentos eficacia incierta

Resumen

Antecedentes: Se desconoce hasta qué punto los pacientes con cáncer están dispuestos a aceptar la incertidumbre sobre el beneficio clínico de los nuevos medicamentos contra el cáncer a cambio de un acceso más rápido. Este estudio trata de entender las preferencias de los pacientes y los factores que las determinan.

Métodos: Se reclutó a una muestra representativa a nivel nacional de adultos mayores a través de Cint, una plataforma en línea que permite hacer investigación mediante encuestas. Para ser elegibles, los encuestados debían reportar alguna experiencia con cáncer (es decir, tenerlo o haberlo tenido ellos mismos, un amigo cercano o un familiar).

Los encuestados tuvieron que elegir entre dos medicamentos contra el cáncer, considerando cinco atributos: estado funcional, esperanza de vida, certeza del beneficio en la supervivencia de un nuevo medicamento, efecto del medicamento en un criterio de valoración indirecto y retraso de la aprobación de la FDA.

El primer desenlace primario fue la importancia relativa que los participantes asignaron a la certeza del beneficio en la supervivencia frente al retraso en la aprobación por la FDA. El segundo fue la disposición a esperar a cambio de una mayor certeza en el beneficio de supervivencia, incluyendo un análisis por subgrupos según experiencia con cáncer, edad, nivel educativo, raza o etnia, e ingreso económico.

Los desenlaces secundarios incluyeron análisis de sensibilidad de las respuestas sobre la certeza y el tiempo de espera, en función del efecto del fármaco sobre un criterio de valoración indirecto o subrogado, el estado funcional del participante y su expectativa de vida. El plan de estudio se registró en ClinicalTrials.gov con el número NCT05936632.

Resultados: Entre el 7 y el 20 de julio de 2023, 998 participantes completaron la encuesta. En el análisis final se incluyó a 870 participantes (461 [53%] hombres, 406 [47%] mujeres y tres [<1%] otros). Los encuestados mostraron una fuerte preferencia

por una alta certeza sobre el beneficio en la supervivencia (coeficiente 2,61; IC del 95 %: 2,23 a 2,99) y una fuerte preferencia contra el retraso de un año en la aprobación de la FDA (coeficiente -1,04; IC del 95 %: -1,31 a -0,77).

Cuando la certeza de que un fármaco aportara un beneficio en la supervivencia era muy baja (sin evidencia que vincule un criterio de valoración indirecto con la supervivencia general), los encuestados estaban dispuestos a esperar hasta 21,68 meses (IC del 95 %: 17,61 a 25,74) para obtener evidencia sólida de beneficio en la supervivencia.

El efecto de un fármaco en un criterio de valoración indirecto no tuvo un impacto significativo en la elección del fármaco (coeficiente 0,02; IC del 95 %: -0,21 a 0,25). Los encuestados de mayor edad (≥ 55 años), las personas no blancas, con bajos ingresos (<\$40.000 al año) y aquellos con la menor esperanza de vida, fueron los más sensibles al tiempo de espera.

Interpretación: Muchos medicamentos oncológicos aprobados a través de la vía acelerada de la FDA, no ofrecen ningún beneficio en la supervivencia de los pacientes. En este estudio, los participantes expresaron una fuerte preferencia por la certeza de que un medicamento contra el cáncer ofrece un beneficio en la supervivencia.

Algunos participantes también expresaron una mayor disposición a esperar para obtener una mayor certeza sobre el beneficio en la supervivencia (en comparación con el beneficio en la supervivencia libre de progresión) para la mayoría de los medicamentos contra el cáncer utilizados en el contexto metastásico.

Financiación del estudio: The London School of Economics and Political Science Phelan, United States Centre.

Comentario de Salud y Fármacos sobre los hallazgos del estudio:

El hallazgo de que muchos pacientes preferirían esperar más de 21 meses para acceder a un tratamiento con evidencia robusta de beneficio en la supervivencia, incluso si ello implica retrasar la aprobación regulatoria, debe ser tomado en serio por los investigadores, los patrocinadores, agencias como la FDA, la EMA u otras autoridades reguladoras y los comités de ética en investigación.

Este estudio desmonta el argumento simplista de que los pacientes siempre priorizan la rapidez, y reafirma la necesidad de regulaciones basadas en evidencia sólida, transparencia científica y protección contra la medicalización acelerada y a veces irracional.

La aprobación de medicamentos contra el cáncer sin evidencia clara de beneficio en la supervivencia, particularmente si causan toxicidad o reducen la calidad de vida, puede constituir una forma de daño institucionalizado, éticamente inadmisibles o al menos cuestionable.

Favorecer el acceso acelerado a tratamientos altamente tóxicos y/o ineficaces tal vez nunca ha sido la necesidad de las personas

con enfermedades malignas o degenerativas, en cambio si pudiese responder a beneficios económicos anticipados para la industria.

Garantizar que todas las personas accedan a medicamentos seguros, eficaces y transformadores hacia la recuperación de la salud, en términos de las expectativas y necesidades de los pacientes y sus familiares, debería ser una de las premisas rectoras en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer.

Si la comunidad científica y los organismos reguladores escuchan la voz de los que participaron en este estudio, deben priorizar la protección del riesgo de ser expuestos a intervenciones cuya efectividad no ha sido probada y cuyo impacto real podría ser el deterioro de su calidad de vida.

Evaluación de los riesgos, beneficios y resultados para los pacientes que contribuyen al desarrollo de fármacos: una década de ensayos clínicos con vemurafenib

(Assessing patient risk, benefit, and outcomes in drug development: a decade of vemurafenib clinical trials)

Gardner T, Duncan J, Hughes GK, McIntire R, Gardner B, Peña A, Ladd C, Snider K, Ottwell R, Tuia J, Haslam A, Prasad V et al. *Melanoma Manag.* 2025;12(1):2463830. doi: 10.1080/20450885.2025.2463830.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11875482/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: ensayos fuera de indicación con *vemurafenib*, pacientes con cáncer colorrectal no responden a *vemurafenib*, pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no responden a *vemurafenib*, pacientes con cáncer papilar de tiroides no responden a *vemurafenib*, mayor toxicidad y menor respuesta con *vemurafenib* prescrito para indicación diferente a melanoma

Resumen

Antecedentes: *vemurafenib* (Zelboraf), aprobado por la FDA en 2011 para tratar el melanoma irresecable y metastásico y la enfermedad de Erdheim-Chester, se ha estudiado en ensayos para tratar otros cánceres con mutación BRAF. A pesar de los 12 años de uso clínico, su perfil riesgo-beneficio para indicaciones fuera de indicación sigue siendo incierto.

Diseño y métodos de investigación: Este estudio revisó sistemáticamente los ensayos clínicos que han utilizado *vemurafenib* en neoplasias malignas en adultos, y los hallazgos se evaluaron mediante criterios RECIST o similares.

El 25 de mayo de 2023, se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL y ClinicalTrials.gov.

La selección de estudios y la extracción de los datos se realizaron de forma enmascarada y por duplicado, recopilando datos sobre las características de los ensayos, los eventos adversos, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y las tasas de respuesta objetiva.

Resultados: el *vemurafenib* se evaluó en 15 cánceres fuera de sus indicaciones aprobadas por la FDA. Se observó una tasa de respuesta completa del 0% en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer papilar de tiroides.

Los eventos adversos fueron más frecuentes cuando se utilizó para tratar cánceres diferentes al melanoma, y se reportaron 5.205 eventos de grado 3 a 5, lo que equivale a dos eventos

graves por cada tres participantes. Solo mostró eficacia de forma consistente en el tratamiento de melanoma metastásico, lo que coincide con su aprobación por la FDA.

Conclusiones: Si bien el *vemurafenib* mostró eficacia en el melanoma metastásico, su uso fuera de indicación resultó en un beneficio limitado y un aumento de los eventos adversos. La falta de claridad en los criterios de valoración y la subnotificación de eventos adversos resaltan la necesidad de mejorar el diseño de los ensayos clínicos.

Resumen en lenguaje sencillo

El *vemurafenib* se utiliza para tratar el melanoma, un tipo de cáncer de piel, con una mutación genética específica (BRAF V600E). Actúa bloqueando esta mutación, lo que ayuda a detener el crecimiento del cáncer. En pacientes con diagnóstico de melanoma, el *vemurafenib* mejora la supervivencia y la respuesta al tratamiento en mayor medida que las terapias previas a su desarrollo.

Los científicos han probado el *vemurafenib* en otros tipos de cáncer con mutaciones similares, como los de cerebro, pulmón y tiroides. Desafortunadamente, no ha funcionado tan bien en esos cánceres. Los pacientes con diagnósticos diferentes a melanoma a los que se administró *vemurafenib* experimentaron efectos secundarios graves con mayor frecuencia, lo que dificulta el uso seguro de *vemurafenib* en indicaciones no aprobadas.

Muchos de estos estudios fueron pequeños y no siempre definieron claramente cómo se evaluaría el éxito, lo que dificulta saber si el fármaco es realmente útil para otros tipos de cáncer.

Esta revisión destaca la necesidad de hacer estudios mejor diseñados para estudiar la eficacia y seguridad del *vemurafenib* en otros tipos de cáncer. Funciona bien para el melanoma, pero podría no proporcionar suficientes beneficios para otros tipos de cáncer y podría causar daños.

Se necesita más investigación para comprender cómo este medicamento podría ayudar, así como para garantizar la seguridad de los pacientes con malignidad diferente al melanoma que acceden al *vemurafenib*.

Aspectos Destacados

- Los ensayos fuera de indicación son cada vez más frecuentes, pero plantean inquietudes sobre la seguridad del paciente debido al aumento de eventos adversos y a las ineficacias en la investigación.
- El *vemurafenib*, inicialmente aprobado para el melanoma, se está probando actualmente para otros tipos de cáncer, aunque su seguridad y eficacia siguen siendo inciertas.
- Se han realizado 44 ensayos con *vemurafenib* para tratar 17 tipos de cáncer, de los cuales el 88% son usos fuera de indicación, más comúnmente en el cáncer colorrectal.
- Si bien el *vemurafenib* mostró resultados prometedores en el melanoma, demostró ser menos eficaz y se asoció a un mayor número de eventos adversos al usarlo fuera de indicación.
- Las altas tasas de eventos adversos en usos fuera de indicación [melanoma], plantean inquietudes sobre la relación beneficio-riesgo de dichos usos.
- La notificación inconsistente de eventos adversos y la falta de claridad en los criterios de valoración exigen una mayor transparencia y mejores estándares de notificación en la investigación clínica.

Retatrutida: Riesgos de la pérdida extrema y acelerada de peso con la nueva generación de medicamentos para la obesidad

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: pérdida de peso excesiva con Retatrutida, riesgos para la salud por pérdida acelerada de peso, riesgos de fármacos GLP-1 como Wegovy, Zepbound, Retatrutida y CagriSema, riesgos desconocidos sobre el impacto de la pérdida de masa muscular y grasa con el consumo de medicamentos para la obesidad

La *retatrutida* es un medicamento de nueva generación desarrollado por Eli Lilly que se conoce como "triple-G" porque actúa sobre tres hormonas para favorecer la rápida pérdida de peso.

Durante los ensayos clínicos para el desarrollo de *retatrutida* algunos participantes experimentaron pérdidas aceleradas y muy significativas de peso (entre el 22 y el 31% del peso corporal en 8-9 meses), superando a los otros medicamentos de su clase que ya han sido aprobados como Wegovy (*semaglutida*) o Zepbound (*tirzepatida*).

Entre los efectos adversos asociados con la pérdida extrema de peso en pacientes expuestos a *retatrutida* durante los ensayos clínicos figuran las náuseas severas, cálculos renales, fragilidad, pérdida de masa muscular y dificultades para mantener un peso saludable o detenerse en el peso deseado.

Algunos pacientes reducen voluntariamente la dosis o se saltan administraciones para evitar perder más peso, mientras que otros han intentado consumir alimentos hipercalóricos o mayores cantidades por porción para estabilizarse.

A pesar de los beneficios que aportan, como la mejora del dolor articular, el colesterol alto y la enfermedad del hígado graso, los expertos expresan preocupación por los riesgos de una pérdida de peso excesiva, incluyendo pancreatitis, cálculos biliares, debilitamiento del sistema inmunológico y posibles trastornos alimentarios.

Además, la interrupción del tratamiento al finalizar los ensayos clínicos plantea riesgos de recuperación de peso, lo que podría

agrar los problemas metabólicos y deteriorar la salud mental. En este sentido, los médicos advierten que el sistema de salud no está preparado para supervisar adecuadamente a los pacientes que utilizan estos potentes medicamentos fuera de los ensayos clínicos, especialmente sin el apoyo de nutricionistas o psicólogos que orienten y acompañen la avalancha de cambios físicos, nutricionales y emocionales que enfrentan. Los pacientes tienen muy poco tiempo para ir asimilando estos cambios, dado que cada vez se acelera más la velocidad con que estos medicamentos ocasionan la pérdida de peso.

Llama la atención la carrera competitiva entre farmacéuticas desarrolladoras de análogos de GLP-1, como Lilly y Novo Nordisk, para lograr que los medicamentos ocasionen una mayor pérdida de peso en un menor periodo de tiempo.

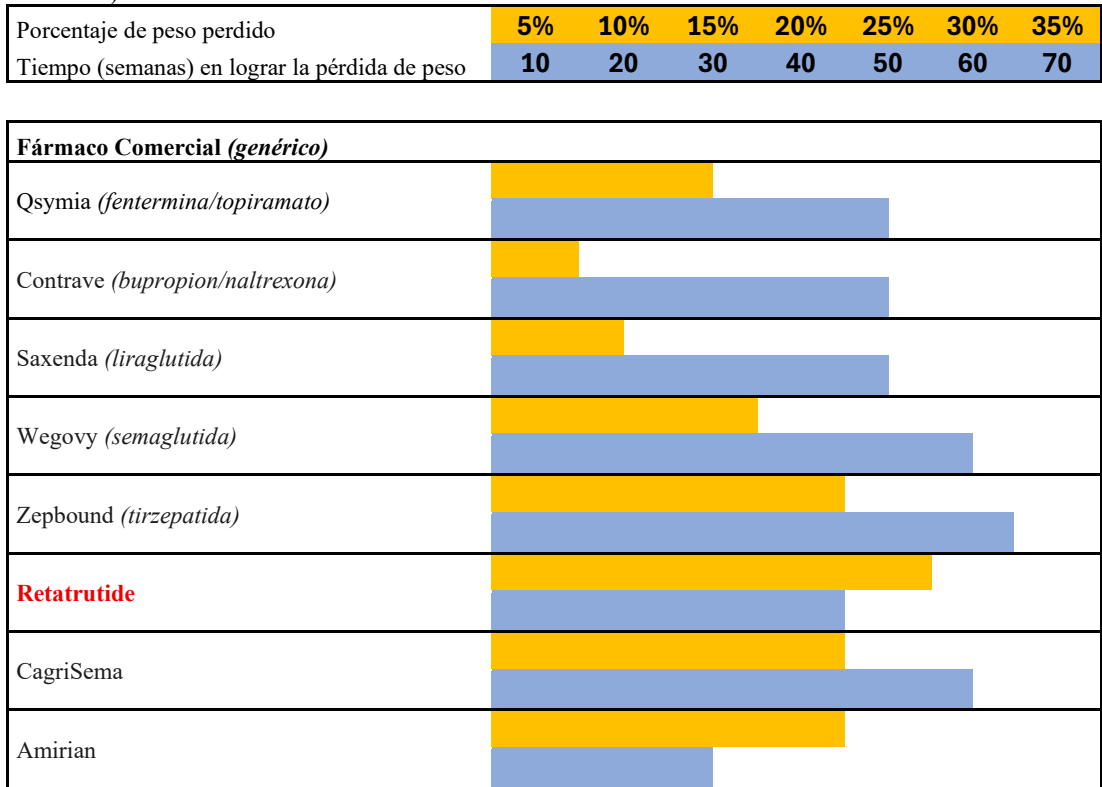
La pérdida de peso total ha ido aumentando a medida que se han ido desarrollando las diferentes moléculas, y cada vez se logran mayores pérdidas en menos tiempo (Gráfico 1). Esta carrera la impulsan los incentivos del mercado y las altas expectativas económicas de los inversionistas.

Tras los evidentes efectos perjudiciales derivados de la extrema pérdida de peso en tan corto tiempo, ambas compañías farmacéuticas empezaron a cambiar sus discursos y ahora enfatizan la salud general en lugar de solo la pérdida de peso.

Los expertos piden más investigación sobre el equilibrio entre la pérdida de grasa y la preservación de masa magra, así como estudios a largo plazo para evaluar los riesgos de las exageradas fluctuaciones de peso que han llegado casi a equiparar los resultados de la cirugía bariátrica.

También se critica a la FDA por priorizar la pérdida de peso como criterio de valoración primario en los ensayos clínicos, en lugar de enfocarse en la equilibrada composición corporal, la salud metabólica en general y la salud mental

Gráfico 1. Comparación del porcentaje de peso corporal perdido y el tiempo en semanas para lograr esa pérdida de peso entre diferentes ensayos de la industria farmacéutica (antes de que se anunciaran los resultados).



Fuente: Gráfico original elaborado por J. Emory Parker/STAT. Tomado, traducido y adaptado por Salud y Fármacos del artículo: Chen, Elaine. *How much weight loss is too much? Pharma is pushing the limit with new obesity drugs, Clinicians and patients fear a push for ever-greater results is creating health risks*. Statnews Feb 20, 2025
Nota del autor original: Los resultados de pérdida de peso provienen de ensayos realizados en diferentes períodos y fases.

Fuente Original:

Elaine Chen. How much weight loss is too much? Pharma is pushing the limit with new obesity drugs. Clinicians and patients fear a push for ever-greater results is creating health risks. Statnews, Feb 20, 2025

<https://www.statnews.com/2025/02/20/too-much-weight-loss-in-obesity-drug-trial-market-pressure-to-outperform-wegovy-zepbound/#:~:text=In%20ongoing%20trials%20of%20Eli,drugs%20like%20Wegovy%20or%20Zepbound>

J&J detendrá los estudios de un fármaco contra la depresión por baja efectividad

(J&J to stop studies of depression drug due to low effectiveness)

Reuters, 6 de marzo de 2025

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/jj-stop-late-stage-study-add-on-depression-drug-2025-03-06/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)*

Tags: efectividad de fármacos para tratar la depresión, suspensión de estudio sobre *aticaprant* para la depresión mayor, *navacaprant* no reduce síntomas de tristeza y pensamientos pesimistas, *espray nasal Spravato* para trastorno depresivo mayor

Johnson & Johnson detendrá los estudios en fase avanzada de su fármaco experimental para tratar el Trastorno Depresivo Mayor (TDM), debido a su falta de eficacia, anunció el jueves el fabricante de fármacos y dispositivos médicos.

La compañía estaba probando *aticaprant*, su fármaco de administración diaria, como tratamiento complementario para pacientes con depresión que experimentan anhedonia, una afección que dificulta sentir placer o interés al realizar actividades que antes disfrutaban.

A principios de este año, el fármaco de Neumora Therapeutics, no logró reducir síntomas como la tristeza y los pensamientos

pesimistas en un ensayo en fase avanzada. El fármaco, *navacaprant*, pertenece a la misma clase que el *aticaprant* de J&J.

J&J había dicho que exploraría oportunidades para seguir desarrollando este fármaco en áreas con una alta necesidad no cubierta. En enero, la empresa cerró un acuerdo de US\$14.600 millones para adquirir Intra-Cellular Therapies, como parte de sus esfuerzos por impulsar su presencia en el mercado de tratamientos para enfermedades cerebrales.

Para impulsar su futuro crecimiento, J&J también confía en los ingresos provenientes de nuevos tratamientos, ya que su exitoso medicamento Stelara se enfrenta a la competencia de copias más económicas.

En su programa de productos en fase avanzada de desarrollo había cuatro estudios con *aticaprant* en curso y uno se había concluido, según una base gubernamental de datos de estudios clínicos.

El spray nasal Spravato de J&J ya está aprobado para su uso, como producto único, en el TDM. También cuenta con otro

tratamiento en fase intermedia de desarrollo, JNJ-5120, para esta enfermedad.

El TDM, también conocido como depresión clínica, es un trastorno de salud mental que implica sentimientos persistentes de tristeza y desesperanza. Los análisis completos del estudio sobre *aticaprant* están en curso y se compartirán en una futura reunión médica, según informó J&J.

Terapia génica en la Distrofia de Duchenne y riesgo de falla hepática: primera muerte con Elevidys

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: muerte de un adolescente relacionada con Elevidys, efectos adversos graves de terapia génica para tratar Distrofia Muscular de Duchenne

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética degenerativa y fatal que afecta principalmente a varones, y cuya esperanza de vida suele ser inferior a los 30 años. Elevidys es una terapia génica desarrollada por Sarepta Therapeutics y aprobada por la FDA en 2023 para tratar la DMD.

En junio de 2024 se reportó la primera muerte de un adolescente de 16 años que falleció por una falla hepática tras recibir el tratamiento con Elevidys. Sarepta resaltó que una infección reciente por citomegalovirus pudo haber favorecido el desenlace fatal.

Hasta la fecha, más de 800 pacientes han recibido tratamiento con Elevidys, pero este caso ha reavivado preocupaciones sobre su seguridad, especialmente en adolescentes y pacientes no ambulatorios.

La aprobación de Elevidys por parte de la FDA fue altamente controvertida y Peter Marks, jefe de biológicos de la FDA, tomó la decisión final, revocando la opinión de sus propios revisores y funcionarios de nivel medio, autorizando el uso amplio del fármaco, a pesar de contar con datos clínicos limitados en pacientes mayores de 8 años o no ambulatorios.

Se presentaron datos de 16 pacientes mayores de 8 años, y de únicamente 8 pacientes no ambulatorios, lo que genera

preocupación sobre la validez externa de los resultados de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones.

La terapia de Pfizer para DMD, que utiliza un vector viral diferente, estuvo involucrada en la muerte de dos pacientes durante los ensayos clínicos, lo que destaca los potenciales riesgos graves de terapias génicas similares. Casos previos con otras terapias génicas, como Zolgensma de Novartis, también han mostrado hepatotoxicidad severa.

Desde la aprobación de Elevidys, médicos, pacientes y sus familias enfrentan decisiones complejas, equilibrando la falta de alternativas terapéuticas con la incertidumbre sobre los beneficios reales y los riesgos potenciales de Elevidys. El impacto de esta muerte ha sido significativo: tras la noticia, las acciones de Sarepta cayeron más del 23% en operaciones previas a la apertura del mercado.

La muerte asociada a Elevidys abre de nuevo el debate sobre la utilización de la vía acelerada para aprobar terapias génicas con datos limitados, particularmente en enfermedades graves y huérfanas. Si bien la necesidad clínica es urgente, debe prevalecer la protección del paciente y la integridad científica.

Se requiere mayor rigor metodológico y transparencia en los procesos de aprobación.

Fuente Original:

Mast, J. *Teenager who received Elevidys, Sarepta's Duchenne gene therapy, dies. The therapy was approved amid intense debate at the FDA, though mostly around its efficacy.* Statnews, March 18, 2025 <https://www.statnews.com/2025/03/18/elevidys-sarepta-duchenne-death/>

La FDA advierte sobre violaciones de BIMO (FDA's recent warning letters target BIMO violations)

Joanne S Eglovith

Regulatory News, 31 de enero de 2025

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/fda-s-recent-warning-letters-target-bimo-violation>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

La FDA emitió recientemente cartas de advertencia dirigidas a un investigador clínico por fallos en el consentimiento informado y a dos compañías por comercializar productos de células madre no aprobados.

Violaciones del programa BIMO

En una carta dirigida al investigador clínico Americo Padilla y al Instituto de Investigación Médica de Miami Dade, un inspector del Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA identificó "condiciones objetables" en la realización de dos ensayos clínicos. La carta indicó que el centro no obtuvo

el consentimiento informado necesario para administrar un fármaco experimental de alto riesgo a pacientes pediátricos.

La inspección formó parte del Programa de Monitoreo de Investigación Biológica (BIMO) de la FDA, cuyo propósito es evaluar la conducta de los estudios y proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes humanos.

El medicamento experimental, clasificado como de alto riesgo, exigía que los menores de entre seis y dieciocho años contaran con la autorización de un padre o tutor legal para participar.

La FDA escribió: “Usted no obtuvo un consentimiento por escrito, legalmente válido, de dos sujetos antes de incluirlos en el Protocolo (b)(4), ya que no obtuvo el permiso de los padres o tutores antes de su participación.”

Dos sujetos fueron inscritos en el estudio luego de que familiares no autorizados firmaran el consentimiento informado, justo después de completar la fase de evaluación de 28 días. Los padres de los sujetos no firmaron el consentimiento hasta varios meses después.

El investigador atribuyó el problema a "errores y deficiencias en el proceso de documentación de los representantes legales respecto a la participación en el estudio".

La FDA indicó que los investigadores tienen 15 días para describir las acciones correctivas que adoptarán para evitar infracciones similares en el futuro.

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

Eficacia asumida, seguridad pendiente: la paradoja regulatoria en materia de variables subrogadas y la aprobación acelerada de medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: variables subrogadas, aprobación acelerada de medicamentos, implicaciones derivadas de adoptar variables subrogadas, estrategias de aprobación acelerada, evaluación de medicamentos

El Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra ha publicado un interesante artículo sobre el uso de variables indirectas o subrogadas en los ensayos clínicos, y sobre las consecuencias de que las agencias reguladoras las hayan aceptado para evaluar la aprobación acelerada de los medicamentos [1], lo resumimos a continuación.

Las variables subrogadas se utilizan para estimar indirectamente el efecto clínico de una intervención, en algunos contextos específicos pueden ser útiles, especialmente cuando el efecto no se puede medir de forma directa en un periodo de tiempo razonable, pero hay que validarlas adecuadamente.

Cuando se investiga la eficacia de los medicamentos, es más fácil y rápido medir su impacto en las variables subrogadas que en las variables clínicas, pero algunas de ellas no reflejan adecuadamente la eficacia clínica del medicamento y pueden derivar en la aprobación de medicamentos poco útiles que aumentan el gasto en medicamentos sin aportar beneficios clínicos. Sin embargo, se han validado pocas variables indirectas o subrogadas, por lo que muchos estudios usan variables subrogadas sin justificar su validez.

Los criterios de Prentice (1989) para establecer la validez de una variable subrogada (La variable subrogada debe predecir la variable clínica, capturar completamente el efecto del tratamiento en la variable clínica, y el tratamiento debe demostrar un efecto significativo, tanto en la variable subrogada como en la clínica) siguen siendo fundamentales, pero no bastan, hay que tener en cuenta la plausibilidad biológica y el contexto clínico.

Los investigadores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica en MedLine, The Cochrane Library, webs de reguladores y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y otras fuentes, usando el término ‘variable subrogada’ (*surrogate outcome*).

En materia de regulación internacional, el documento resalta las posturas de cada ente regulatorio respecto al uso de variables subrogadas en la aprobación acelerada de medicamentos.

La FDA cuenta con el Programa Aprobaciones Aceleradas (*Accelerated Approval*) desde 1992, dirigido a enfermedades graves. Las variables subrogadas que se aceptan son las que están validadas (con evidencia clínica que predice efectos clínicos reales) y las “razonablemente probables” (sin validación suficiente, pero que se espera validar en los estudios confirmatorios post autorización).

Entre los problemas identificados figura el que no siempre se realizan los estudios confirmatorios (solo alrededor del 50% se completan a tiempo), la escasa supervisión regulatoria (falta de sanciones a empresas que incumplen este compromiso) y el bajo impacto clínico real, pues solo un 10% de los medicamentos aprobados por vías aceleradas añaden valor terapéutico a los resultados clínicos de otros tratamientos.

En la Unión Europea (UE), la EMA cuenta con las vías de *Autorización condicional de comercialización* y la *Evaluación acelerada* (activas desde principios de los 2000), y también acepta variables insuficientemente validadas, condicionando su aprobación a la realización de estudios posteriores.

Dos aspectos críticos son la falta de validación rigurosa, un 90% de medicamentos aprobados entre 2011 y 2018 se basaron en variables subrogadas, sin respaldo validado, y la escasa transparencia, dado que los informes públicos (EPAR) no explican adecuadamente como se han elegido y validado estas variables.

Hay una tendencia preocupante hacia la adopción del paradigma de vías adaptativas, que amplía los criterios de aprobación acelerada a todas las nuevas autorizaciones en la UE. Es decir, se prioriza el acceso temprano con evidencia más débil, apoyándose en datos observacionales (de la práctica clínica o vida real), pese a que hay una probabilidad muy alta de que los datos estén sesgados.

Entre los riesgos de esta estrategia se incluye el acceso más rápido a tratamientos con eficacia incierta, ganancias tempranas para la industria (posiblemente también más elevadas), mayor presión sobre financiadores y sobre los programas de farmacovigilancia, y la inversión de la carga de prueba (se asume eficacia hasta que se demuestre lo contrario).

En Alemania (IQWiG / G-BA) se adoptan criterios más exigentes, como la aceptación sólo de variables subrogadas bien validadas y se requiere una alta correlación estadística ($R \geq 0,85$) con los resultados clínicos.

El informe incluye algunos ejemplos de las variables subrogadas de uso frecuente, clasificadas según área terapéutica: VIH (la carga viral y el recuento de CD4+ bien validadas), la covid-19 (los anticuerpos neutralizantes no validados como predictores clínicos), la diabetes (la hemoglobina glicosilada no se correlaciona consistentemente con eventos clínicos), la osteoporosis (el aumento de la densidad ósea no siempre se traduce en menos fracturas clínicas), la enfermedad de Alzheimer (la FDA autorizó *aducanumab* por su efecto sobre beta-amiloide pese a su beneficio clínico dudoso), el cáncer (uso creciente de la supervivencia libre de progresión y la respuesta tumoral como variables clave, aunque solo el 20% de los fármacos mejoran la supervivencia global), la hipertensión arterial y la dislipemia (útiles históricamente, pero con limitaciones según el contexto clínico).

Entre las consecuencias del acceso acelerado a medicamentos aprobados en base a su impacto sobre las variables subrogadas figuran los resultados clínicos negativos o potencialmente dañinos para las personas que utilicen esos productos, el aumento en el riesgo de efectos adversos sin tiempo suficiente para implementar medidas de mitigación, la falta de ensayos clínicos bien diseñados, lo que debilita la confianza en la evidencia científica y pone en riesgo la salud pública.

En el informe se menciona que se está invirtiendo la carga de prueba porque se aprueba un medicamento asumiendo su eficacia clínica en base a variables indirectas, y solo se cuestiona si posteriormente se demuestran efectos negativos. Este paradigma reduce el estándar de aprobación de medicamentos, ya que se había exigido evidencia científica de eficacia, acelera la exposición de la población a riesgos evitables y favorece los intereses comerciales de quienes producen nuevos medicamentos o introducen nuevas indicaciones para las moléculas existentes.

En conclusión, es preocupante que las autoridades sanitarias admitan variables con un nivel de exigencia cada vez menor, cuando se sabe que las variables subrogadas requieren de una validación adecuada para acreditar su utilidad para medir el efecto clínico específico. Específicamente, en las variables subrogadas empleadas para el abordaje del cáncer, la demencia, la osteoporosis y las patologías infecciosas o cardiovasculares se identifican inconsistencias que los reguladores deberían someter a escrutinio riguroso.

Tanto la FDA como la EMA, han promovido la aprobación acelerada con base en variables subrogadas poco sólidas, con la promesa de que se harán estudios confirmatorios que muchas veces no se completan. Mientras la FDA fue pionera en esta estrategia, la EMA ha ido más allá con su enfoque estructural al incorporar las “vías adaptativas”, poniendo en riesgo la solidez del balance riesgo-beneficio, la calidad de la evidencia y la protección de la salud pública.

El acceso prematuro a las terapias farmacológicas puede repercutir en una mayor incidencia de reacciones adversas con escaso margen para implementar estrategias de mitigación de daños. El abandono del ensayo clínico en beneficio de diseños de corte predictivo u observacional compromete la calidad de la evidencia obtenida.

Fuente Original:

1. Luis Carlos Saiz Fernández. Variables subrogadas y aprobación acelerada de medicamentos ¿Hacia la inversión de la carga de la prueba? *Bol Inf Farmacoter Navar.* 2025;32 (1):1-17 https://doi.org/10.54095/BITN20253201https://www.navarra.es/NR/onlyres/FEFC8139-8E00-4427-AEE7-FE975405B0D9/492276/Bit_v32n3.pdf (de libre acceso en español)

Criterios de valoración subrogados en oncología: el equilibrio entre velocidad e incertidumbre desde la perspectiva de los pacientes (*Surrogate end points in oncology: the speed–uncertainty trade-off from the patients’ perspective*)

Vinay Prasad

Nature Reviews Clinical Oncology 2025; 22: 313–314

<https://www.nature.com/articles/s41571-025-01007-z> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: variables subrogadas en oncología, preferencia de pacientes con cáncer entre velocidad para acceder a nuevos fármacos o certeza de mejora en la sobrevida global, principios éticos en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer, criterios de valoración apropiados en oncología

Se cree que el uso de criterios de valoración indirectos en la regulación de fármacos reduce el tiempo necesario para la

comercialización de nuevos medicamentos; sin embargo, de los fármacos aprobados con base en estos resultados, solo unos pocos demuestran posteriormente que aportan mejoras significativas en la supervivencia global (SG).

Si la FDA y otros organismos reguladores priorizaran los resultados centrados en el paciente [1], probablemente se comercializarían menos medicamentos, pero serían de mayor

calidad, y es posible que las decisiones de aprobación fueran más rápidas, ya que las nuevas terapias se probarían inicialmente en líneas posteriores de tratamiento y en pacientes con peor pronóstico.

La FDA y la EMA han aprobado más de 400 fármacos oncológicos (autorizaciones únicas de comercialización) en las últimas dos décadas [2].

La mayoría de los medicamentos se han aprobado sin demostrar que mejoran la Supervivencia Global (SG) ni la calidad de vida de los pacientes, sino que se han aprobado por su capacidad para reducir el tamaño tumoral en algunos pacientes (Tasa de Respuesta Objetiva, TRO) o por retrasar eventos compuestos por varias variables, como la muerte y la reaparición del tumor (Supervivencia Libre de Enfermedad, SLE), o el crecimiento del tumor más allá de un umbral predefinido (Supervivencia Libre de Progresión, SLP).

Investigaciones previas han demostrado que estos criterios de valoración indirectos conllevan una incertidumbre considerable en relación al alcance del beneficio [3]. No todos los fármacos que mejoran la SLP, la SLE o la TRO ayudan a las personas con cáncer a vivir más tiempo o a tener una mejor calidad de vida [4]. De hecho, tras 4,4 años en el mercado de EE UU, solo el 14 % de los fármacos aprobados con base a estos criterios de valoración indirectos mostraron beneficios en la supervivencia [4].

Un argumento sugiere que utilizar variables subrogadas es beneficioso porque podría acelerar la velocidad con la que se comercializan los fármacos. Sin embargo, en un análisis de meta regresión, mis colegas y yo encontramos que las aprobaciones en base a criterios subrogados no ahorraron tiempo cuando se aplicaron a pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad o en recaída tras varias líneas de terapia, probablemente porque los resultados son tan graves que la supervivencia global (SG) puede medirse con la misma rapidez.

Aun así, en todos los entornos, utilizar variables subrogadas ahorró aproximadamente 11 meses, respecto a un plazo promedio de desarrollo de fármacos de 8 años [5]. La desventaja de este aumento en la velocidad de aprobación, por supuesto, es el aumento de la incertidumbre; pero ¿se trata de un compromiso aceptable? La pregunta de si los pacientes están dispuestos a sacrificar la certeza por la rapidez y, de ser así, en qué medida, motiva la reciente publicación de Forrest y sus colegas [6].

Forrest et al [6] preguntaron a cientos de personas (aproximadamente el 20% de las cuales tienen o han tenido cáncer), cuánta certeza estarían dispuestas a sacrificar para obtener aprobaciones de fármacos más rápidas. Sus respuestas revelan que, en promedio, se requiere un ahorro considerable de tiempo antes de que las personas lo prefirieran a mayor certeza sobre su impacto clínico.

Al presentar un fármaco contra el cáncer con una mejora en una variable subrogada, pero con efectos inciertos en la supervivencia global -un escenario común de la vida real-, los participantes estuvieron dispuestos a esperar 16 meses para obtener evidencia de certeza moderada y 22 meses para obtener evidencia de alta certeza [6].

Otros datos confirman estos hallazgos. Una encuesta a más de 700 pacientes con mieloma múltiple reveló que solo la mitad está dispuesta a aceptar que se añada un fármaco nuevo a un tratamiento establecido en base únicamente al beneficio de la SLP. El escenario clínico investigado en este estudio es idéntico al evaluado en el ensayo PERSEUS, que condujo a que la FDA aprobara el *daratumumab*, que líderes de opinión han aclamado como un cambio en la práctica clínica [7].

Ambos estudios sugieren que la forma en que las agencias reguladoras establecen el balance entre velocidad y certeza es erróneo; las agencias reguladoras están priorizando excesivamente la velocidad con la que se comercializan los fármacos cuando, en promedio, las personas prefieren tener certeza. Dada esta preferencia, la FDA debería esperar a tener evidencia robusta antes de tomar una decisión, en lugar de aprobar un medicamento basado en variables inciertas, como la SLP y la TRO.

Toda esta investigación se basa en un modelo simplista del mundo con o sin variables subrogadas. La situación contraria es más compleja, con implicaciones para el desarrollo de fármacos y el diseño e implementación de ensayos clínicos.

Imaginemos que la FDA decide mañana restringir el uso de variables subrogadas. La supervivencia global sería el nuevo indicador preferido para la mayoría de las indicaciones. Todos los estudios mencionados anteriormente asumen que las empresas seguirían en gran medida la misma agenda de ensayos clínicos, pero es poco probable que eso ocurra.

Inicialmente, es probable que las empresas reduzcan su cartera de desarrollo de fármacos. Cuanto mayor sea el incentivo para desarrollar fármacos y cuanto más fácil sea obtener un resultado positivo en los ensayos clínicos, más productos entrarán en fase de prueba. Algunos economistas lamentan el hecho de que si se cambia la estructura de incentivos se perderían [probables] curas; sin embargo, me inclino a pensar que esa eficiencia es deseable.

Se están desarrollando muchos fármacos con beneficios marginales o tóxicos, de los que sería mejor prescindir, y se seguirán desarrollando fármacos verdaderamente transformadores, como el *imatinib* o el *trastuzumab deruxtecan*, ya que los fabricantes probablemente sabrán que estos agentes tienen más probabilidades de conferir mejoras significativas en la SG y, por lo tanto, de recibir la aprobación.

Además, la agenda de ensayos clínicos cambiaría por completo. Los desarrolladores de fármacos tendrían más probabilidades de realizar ensayos aleatorizados con pacientes con enfermedad, en recaída o refractaria al tratamiento, de alto riesgo y en estadio avanzado, por la sencilla razón de que estas personas presentan los peores resultados clínicos, las tasas de eventos más altas y, por consiguiente, los resultados clínicos se obtendrían más rápidamente.

En lugar de que el desarrollo de un fármaco como *pertuzumab* se inicie junto con un tratamiento de referencia existente en pacientes con enfermedad HER2-positiva de reciente diagnóstico (el ensayo CLEOPATRA), probablemente veríamos que estos agentes se probarían primero en mujeres con progresión de la enfermedad, con una o dos líneas de tratamiento previas.

De igual manera, en lugar de que el ensayo PERSEUS se realice incluyendo a todos los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, podríamos tener un ensayo que incluyera exclusivamente a pacientes con enfermedad de alto riesgo, que tienen un pronóstico más desfavorable y una expectativa de vida más corta.

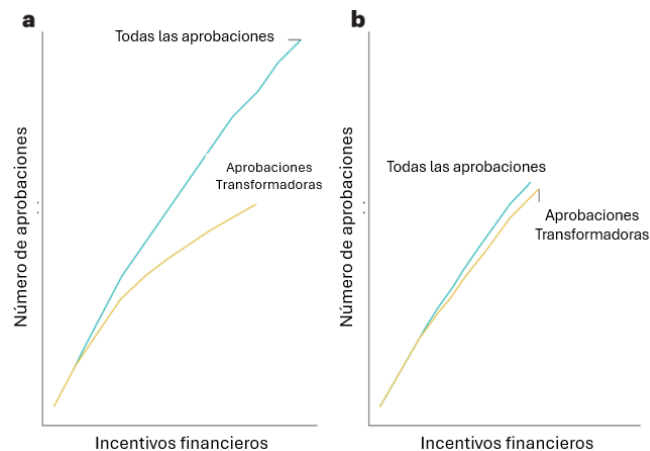
Por lo tanto, la relación entre velocidad y certeza podría ser diferente. Si los ensayos se realizan en los pacientes más necesitados, o podríamos obtener mayor certeza sin perder la velocidad de aprobación o, en algunos casos, obtener aprobaciones más rápidas. Curiosamente, el estudio de Forrest et al [6] también muestra que quienes tienen un peor estado funcional son más propensos a aceptar la velocidad; en un mundo sin variables subrogadas, los recursos para la investigación, incluyendo ensayos clínicos, se centrarán más en estas personas. Si los resultados de los ensayos son positivos, se podrían diseñar nuevos ensayos para evaluar la eficacia en líneas de terapias más tempranas o en personas con enfermedad de riesgo promedio.

Las variables subrogadas representan el criterio de valoración de dos tercios de las aprobaciones que la FDA está emitiendo, y se han convertido en una parte importante del canon de la regulación de medicamentos en EE UU; por lo tanto, actualmente es difícil imaginar un mundo en el que dichos criterios de valoración se utilicen con mayor moderación. Dicho mundo sería diferente del que habitamos en aspectos que van más allá de las diferencias entre velocidad y certeza. Se desarrollarían menos fármacos (ya que las barreras de acceso al mercado serían mayores), aunque es de esperar que solo se abandone el desarrollo de los fármacos más marginales. Todo el panorama de los ensayos clínicos se centraría en pacientes en fase terminal o con un pronóstico adverso.

Las investigaciones futuras deberían explorar si estos cambios serían deseables, y la actitud de los pacientes ante un escenario distinto y tan complejo. Se necesitará más investigación para imaginar un escenario de este tipo. Programas piloto, posiblemente dirigidos por la FDA u otras agencias reguladoras, podrían evaluar las implicaciones de la utilización, más o menos permisiva, de variables subrogadas en tipos específicos de enfermedades. Cuanto más dinero paguemos por fármacos contra el cáncer, más fácil es que se aprueben y, por lo tanto, más medicamentos aprobados tendremos. Probablemente exista algún tipo de curva que represente esa relación (Fig. 1).

La FDA parece haber tomado una postura particular, priorizando la rapidez y la multiplicidad de opciones, una estrategia que beneficia principalmente a las corporaciones con fines de lucro. Las preguntas importantes que no han sido abordadas con seriedad es si eso es lo que los estadounidenses y las personas con cáncer quieren, ¿cuál es la forma de esa curva? y ¿nos encontramos en un punto óptimo?

Figura 1. La relación entre la aprobación de fármacos y los incentivos financieros



a. En un mundo que utiliza extensamente criterios de valoración indirectos para guiar las aprobaciones y en donde existen amplios incentivos financieros para el desarrollo de fármacos, las aprobaciones verdaderamente transformadoras tienden a estancarse.

b. En un mundo con límites en la utilización de criterios de valoración indirectos, se producen menos aprobaciones en total, aunque con un número igual o similar de aprobaciones transformadoras, que siguen una trayectoria lineal. No está claro en cual de los mundos habitamos.

Referencias:

1. Forrest, R., Lagarde, M., Aggarwal, A. & Naci H. Preferences for speed of access versus certainty of the survival benefit of new cancer drugs: a discrete choice experiment. *Lancet Oncol.* 25, 1635–1643 (2024).
2. Elbaz, J., Haslam, A. & Prasad, V. An empirical analysis of overall survival in drug approvals by the US FDA (2006–2023). *Cancer Med.* 13, e7190 (2024).
3. Kim, C. & Prasad, V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern. Med.* 175, 1992–1994 (2015).
4. Kim, C. & Prasad, V. Strength of validation for surrogate end points used in the US Food and Drug Administration's approval of oncology drugs. *Mayo Clin. Proc.* 91, 713–725 (2016).
5. Chen, E. Y., Joshi, S. K., Tran, A. & Prasad, V. Estimation of study time reduction using surrogate end points rather than overall survival in oncology clinical trials. *JAMA Intern. Med.* 179, 642–647 (2019).
6. Forrest, R., Lagarde, M., Aggarwal, A. & Naci, H. Preferences for speed of access versus certainty of the survival benefit of new cancer drugs: a discrete choice experiment. *Lancet Oncol.* 25, 1635–1643 (2024).
7. Mohyuddin, G. R. et al. Patient preferences on clinical decision-making in myeloma: a 747-patient survey. *Blood* 144 (Supplement 1), 2281 (2024).

¿Me sentiré mejor? Elevando el estándar de calidad de vida en oncología

(¿Will I feel better? Raising the bar for quality of life in oncology)

Tibau, A., Romano, A. & Kesselheim, A.S.

Nat Rev Clin Oncol 2025;22, 235–236

<https://doi.org/10.1038/s41571-025-01002-4> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: calidad de vida en oncología, tratamientos que prolonguen supervivencia en pacientes con cáncer avanzado

2023 utilizando la lista de verificación de calidad de vida de la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica.

Resumen

Los pacientes con cáncer en estadio avanzado quieren tratamientos que prolonguen la supervivencia y mejoren su calidad de vida. Analizamos las nuevas indicaciones de fármacos anticancerígenos aprobadas por la FDA y la EMA entre 2020 y

Nuestros hallazgos ponen de relieve deficiencias críticas en la disponibilidad y fiabilidad de los resultados sobre la calidad de vida de los ensayos pivotaes que respaldan estas aprobaciones.

Principios de *Common Sense Oncology* para el diseño, análisis e informes de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3

(*Common Sense Oncology principles for the design, analysis, and reporting of phase 3 randomised clinical trials*)

Gyawali B, Eisenhauer EA, van der Graaf W, Booth CM, Cherny NI, Goodman AM, Koven R, Pe ML, Marini BL et al.

Lancet Oncol. 2025;26(2):e80-e89. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00451-0

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(24\)00451-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(24)00451-0) (de libre acceso en inglés tras registro)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Resumen

Common Sense Oncology (Sentido Común en Oncología SCO) prioriza los tratamientos que ofrecen beneficios significativos para las personas con cáncer. En este artículo, describimos los principios del SCO, cuyo objetivo es mejorar el diseño, el análisis y la presentación de informes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y de fase 3, que evalúan tratamientos oncológicos.

Estos principios incluyen:

1. el tratamiento de control debe ser el mejor estándar de atención existente;
2. el criterio de valoración primario preferido es la supervivencia global o un sustituto validado;
3. se debe proporcionar una medida absoluta del beneficio, como la diferencia entre los grupos en la mediana de la supervivencia global o la proporción de pacientes supervivientes en un momento preespecificado;
4. la calidad de vida relacionada con la salud debe ser al menos un criterio de valoración secundario;

5. la toxicidad debe describirse objetivamente, sin que el lenguaje subjetivo reste importancia;

6. los ensayos clínicos deben diseñarse para mostrar o descartar diferencias clínicamente significativas en los resultados, en lugar de una simple diferencia significativa en términos estadísticos;

7. la censura debe ser detallada y se deben realizar análisis de sensibilidad para determinar sus posibles efectos.

8. se deben ofrecer y financiar tratamientos experimentales que mejoran la supervivencia global en etapas posteriores de la enfermedad a los pacientes que progresan en el grupo control; y

9. Los informes de los ensayos clínicos deben incluir un resumen en lenguaje común.

Incluimos listas de verificación para guiar el cumplimiento de estos principios.

Al fomentar la adherencia, el SCO quiere garantizar que los ensayos clínicos oncológicos produzcan resultados científicamente sólidos y significativos para los pacientes.

Una investigación empírica sobre las preocupaciones en torno a los años de vida ajustados por calidad: una revisión de los análisis de coste-efectividad en oncología

(*An empirical investigation into concerns over quality-adjusted life-years: A review of cost-effectiveness analyses in oncology*)

Raymakers AJN, Rand LZ, Feldman WB, Kesselheim AS.

J Cancer Policy, 2025;43:100562. doi: 10.1016/j.jcpo.2025.100562. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39894216.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213538325000062?via%3Dihub> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Tags: prohibición de uso de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en EE UU, el uso de AVAC no limita el acceso a medicamentos para subgrupos vulnerables

Aspectos destacados

- Se ha intentado prohibir el uso de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en EE UU.

- Los críticos argumentan que los AVAC se utilizan para limitar el acceso a medicamentos a subgrupos vulnerables.
- Este estudio demuestra que, en el caso de los medicamentos oncológicos, estos argumentos carecen de justificación empírica.
- Por lo tanto, las preocupaciones sobre el uso de los AVAC para evaluar el valor de los medicamentos no están justificadas.

Resumen

Antecedentes: Los financiadores del sistema de salud suelen utilizar análisis de costo-efectividad (ACE, sigla en español), utilizando el Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC, sigla en español - *QALY*, por su sigla en inglés-) para medir el beneficio de la intervención y tomar decisiones sobre la cobertura de nuevas terapias. El AVAC combina la cantidad de vida con la calidad de vida relacionada con la salud en una sola medida de resultado, lo que permite comparar intervenciones entre distintas enfermedades.

Sin embargo, los críticos de EE UU han intentado prohibir el uso de ACE basados en AVAC, argumentando que estos análisis identifican subgrupos de pacientes vulnerables para quienes los medicamentos resultan menos costo-efectivos, lo que podría limitar su acceso a los tratamientos.

Materiales y métodos. Utilizamos el Registro Tufts de ACE (para identificar ACE basados en AVAC) de medicamentos contra el cáncer, realizados en EE UU entre 1991 y 2023.

Extrajimos el año de publicación, el tipo de cáncer, la razón de la coste-efectividad incremental (incluyendo los costes incrementales de los componentes y los AVAC), si se realizó un análisis de subgrupos, las características de dicho análisis y cómo el subgrupo afectó la coste-efectividad.

Resultados. La cohorte final incluyó 322 estudios de texto completo; 249 estudios (77,3%) analizaron tratamientos para tumores sólidos y el resto analizaron tratamientos para cánceres hematológicos. *Pembrolizumab* fue la terapia más estudiada en todas las indicaciones (10,2%). En total, 31 estudios (9,6%) incluyeron algún tipo de análisis de subgrupos, todos ellos relacionados con la edad. Once de los análisis (35,5%) de ACE que analizaron también subgrupos relacionados con la edad, se realizaron tras un ensayo clínico pivotal con los mismos subgrupos.

Conclusiones. Los análisis de costo-efectividad basados en AVAC rara vez incluyen subgrupos definidos por la edad, la gravedad de la enfermedad, las enfermedades crónicas o la discapacidad. En los pocos casos en los que se realizan estos análisis, suelen estar motivados por análisis de subgrupos clínicamente relevantes realizados en los ensayos, y no por consideraciones presupuestarias de los financiadores. Por lo tanto, estos resultados indican que la preocupación en torno a los análisis por subgrupos no justifica los intentos de impedir que los financiadores utilicen los AVAC en los ACE.

Resumen para las implicaciones políticas. La preocupación por la identificación de subgrupos en los ACE no parece justificada, ni justifica la exclusión del uso de AVAC para la toma de decisiones o la negociación de precios de medicamentos.

Inteligencia artificial perpetúa los prejuicios y los estereotipos (*Artificial intelligence: perpetuating bias and stereotypes*) *Prescrire International* 2025; 34 (268): 83

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2)

Dado que las herramientas de inteligencia artificial “generativa” (IA) producen contenido basándose en información disponible públicamente en línea, contribuyen a promover los prejuicios que existen en ese contenido en internet. Sus desarrolladores tienen la responsabilidad de corregir esos prejuicios.

Gracias a su capacidad de sintetizar rápidamente una gran cantidad de datos, la IA se considera una fuente de progreso en muchos ámbitos, incluyendo los servicios médicos. Pero depende, entre otras cosas, de la fiabilidad y la integridad de los datos que procesan estas herramientas [1].

De acuerdo con el Defensor de Derechos de Francia (un defensor público de los derechos civiles) “*las bases de datos procesadas por algoritmos deben ser representativas de la población para prevenir que estos algoritmos generen prejuicios discriminatorios basados en esta información, en particular a lo relacionado con las diferencias de género y a diferentes determinantes sociales de salud, como la región, la historia de vida o la condición socioeconómica*” [2].

La Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) también ha advertido que la IA “generativa” puede crear información que refleje los prejuicios

que existen en la sociedad. Un grupo de investigadores estudió la herramienta de IA generativa ChatGPT 3.5 junto con GPT-2 y Llama 2, dos “modelos extensos de lenguaje” (o LLM, una forma de IA) de código abierto que usan muchas herramientas de IA generativas. Descubrieron que, en los textos generados por estos LLM, los nombres femeninos se asociaban a las palabras “hogar”, “familia”, “hijos”, “matrimonio”, “prostituta” y “camarera”, mientras que los nombres masculinos se asociaban a las palabras “negocios”, “ejecutivo”, “salario” y “carrera”. GPT-2 y Llama 2 también suelen generar contenido negativo sobre los homosexuales, algo que no sucedió con ChatGPT [3].

De acuerdo con la UNESCO, la IA puede “*reforzar los estereotipos, los prejuicios y la violencia contra las mujeres y las niñas*” y provocar riesgos reales, sobre todo cuando se usan estas herramientas para la contratación laboral, para determinar la aprobación de préstamos o las primas de seguros, o incluso para los diagnósticos médicos [3].

La UNESCO exhorta a los desarrolladores de IA y a los legisladores a trabajar para prevenir que la IA “*perpetúe (e incluso aumente o amplifique) los prejuicios humanos estructurales y sociales*”. El hecho de que ChatGPT 3.5 no perpetúe los prejuicios negativos contra la homosexualidad que sí

existen en el LLM GPT en el que se basa muestra que la intervención humana (en la forma de “aprendizaje por refuerzo a partir de la retroalimentación humana”) sigue siendo crucial para identificar y corregir los prejuicios en los algoritmos que usan las herramientas de IA [3].

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Données massives (big data) en santé et respect des personnes et de leurs droits” *Rev Prescrire* 2020; 40 (445): 853-860.
2. Défenseur des droits “Avis du Défenseur des droits n°19-13” Paris 20 December 2019: 12 pages.
3. Unesco “Challenging systematic prejudices. An investigation into bias against women and girls in Large Language Models” 2024: 22 pages.

Duración de los ensayos con antidepresivos versus duración de su uso en la práctica clínica: un análisis sistemático

(*Antidepressant Trial Duration versus Duration of Real-World Use: A Systematic Analysis*)

William Ward, Alyson Haslam, Vinay Prasad

MedRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2025.02.27.25323057>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.27.25323057v1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: duración de ensayos clínicos con antidepresivos, aumento en el uso de antidepresivos, duración del tratamiento con antidepresivos en la práctica habitual

Resumen

Importancia: El uso de antidepresivos está aumentando a nivel mundial, y en la práctica clínica la duración de la prescripción es cada vez mayor. Si bien la FDA considera que los ensayos clínicos de seis a ocho semanas son adecuados para la aprobación regulatoria, las guías recomiendan un tratamiento más prolongado. Esto plantea dudas sobre la evidencia que respalda las prácticas de prescripción a largo plazo.

Objetivo: Comparar sistemáticamente la duración de los ensayos aleatorizados controlados con placebo con los antidepresivos que se recetan con frecuencia con sus patrones de su uso en la práctica clínica.

Diseño, entorno y participantes: Esta revisión descriptiva analizó 52 ensayos aleatorizados controlados con placebo (n = 10.116 participantes), que investigaron los 10 antidepresivos más comúnmente recetados, seleccionados en base a los datos de prescripción de 2022 en EE UU. Los ensayos se muestrearon en intervalos de 5 años desde 1978 hasta 2023.

Principales resultados y mediciones: El resultado principal fue la comparación entre la duración del ensayo clínico y la duración del uso de antidepresivos en la práctica clínica, según los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (*The National Health and Nutrition Examination Survey o NHANES*). Los resultados secundarios incluyeron las características metodológicas como el uso de escalas de gravedad estandarizadas, monitoreo de abstinencia, protocolos de reducción gradual de dosis y tipo de placebo utilizado.

Resultados: La mediana de la duración del uso de antidepresivos en EE UU fue de aproximadamente cinco años (260 semanas), mientras que la mediana de duración del ensayo fue de ocho semanas (RIC: 6-12 semanas). Entre los ensayos, el 88,5 % (n = 46) tuvo una duración de 12 semanas o menos, y solo el 11,5 % (n = 6) aleatorizó a los participantes más allá de las 12 semanas, sin que ninguno superara las 52 semanas. Si bien al 94,2 % de los usuarios de antidepresivos se les prescribe medicación por más de 60 días, la mediana de la duración del ensayo fue de 56 días. Pocos ensayos monitorearon los síntomas de abstinencia (3,8 %) o incluyeron protocolos de reducción gradual (18,9 %), y solo el 1,9 % informó resultados relacionados con la depresión o ansiedad durante el periodo posterior al tratamiento. Ningún ensayo utilizó placebos activos para mitigar el desenmascaramiento.

Conclusiones y relevancia: Existe una discordancia sustancial entre la duración típica de ocho semanas de los ensayos clínicos y la mediana de cinco años de uso de antidepresivos en la práctica clínica. Esta brecha, agravada por el monitoreo inadecuado de los efectos de abstinencia y los resultados posteriores al tratamiento, plantea importantes interrogantes sobre la evidencia que respalda las prácticas actuales de prescripción a largo plazo. Para determinar la duración óptima del tratamiento antidepresivo se necesitan ensayos clínicos de mayor duración, con financiación pública, que monitoreen la abstinencia, los efectos secundarios de tipo sexual y las recaídas.

Nota: El artículo es una preimpresión y no ha sido revisado por pares, informa sobre nuevas investigaciones médicas que aún no se han evaluado y, por lo tanto, no debe utilizarse para orientar la práctica clínica.

Neuroimagen y características clínicas como predictores de la respuesta a sertralina y escitalopram en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Un equipo internacional de investigadores evaluó la generalizabilidad de los modelos predictivos del resultado terapéutico con antidepresivos, combinando los datos clínicos y de neuroimagen. El estudio utilizó inteligencia artificial para

predecir la respuesta al tratamiento en pacientes adultos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), utilizando los resultados de dos ensayos clínicos multicéntricos independientes: EMBARC (EE UU) y CANBIND-1 (Canadá).

El equipo incluyó 363 participantes adultos sin tratamiento previo, de los cuales 225 se inscribieron en EMBARC y 138 en CANBIND-1. EMBARC empleó *sertralina* como intervención principal, mientras que CANBIND-1 utilizó *escitalopram*. Ambos ensayos recabaron imágenes de resonancia magnética estructural y funcional en reposo, junto con escalas clínicas como la HDRS, MADRS y SHAPS.

Los investigadores entrenaron cinco tipos de modelos predictivos usando regresión logística penalizada (*elastic net*), con distintos conjuntos de variables: 1. Solo datos clínicos; 2. Datos clínicos más conectividad funcional global; 3. Datos clínicos más conectividad del cíngulo anterior dorsal (dACC); 4. Datos clínicos más conectividad del cíngulo anterior rostral (rACC); y 5. Datos clínicos más grosor cortical. También entrenaron modelos similares usando la severidad de los síntomas en la semana 2, en lugar de la línea de base.

Los modelos que incorporaron la conectividad funcional del dACC junto con datos clínicos, predijeron la respuesta al tratamiento con mayor precisión que los modelos basados únicamente en variables clínicas. Por ejemplo, al entrenar con CANBIND-1 y validar con EMBARC, el área bajo la curva (AUC) alcanzó 0,67 en la fase 2 de EMBARC. En sentido inverso, al entrenar con EMBARC y evaluar en CANBIND-1, la AUC llegó a 0,66. La inclusión de conectividad dACC mejoró de forma consistente la exactitud, especialmente cuando los pacientes recibieron Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

Los modelos basados en la evolución clínica temprana (semana 2) superaron a los modelos de predicción basados solo en variables al inicio. Estos modelos lograron valores de AUC entre 0,66 y 0,73, y una exactitud balanceada superior al 66%, indicando que el cambio inicial en la severidad de la depresión representa un marcador robusto de la futura respuesta terapéutica.

Los análisis multivariados adicionales utilizaron regresión por mínimos cuadrados parciales para predecir el cambio continuo en la severidad de la depresión. Los modelos entrenados en un ensayo y probados en otro lograron correlaciones entre 0,31 y 0,39 entre lo predicho y lo observado. Aunque este rendimiento se redujo en comparación con modelos internos, los autores consideraron que la capacidad de generalizabilidad fue aceptable.

El equipo identificó circuitos cerebrales relevantes, en especial la conectividad entre el dACC y regiones como la corteza prefrontal dorsolateral y el giro angular. Las zonas donde la conectividad fue más baja se asociaron con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento, lo cual concuerda con hallazgos previos en estudios de estimulación magnética transcraneal (EMT).

A pesar de la promesa de estos resultados, los autores reconocieron limitaciones. Solo incluyeron dos ensayos clínicos, y las estrategias analíticas no se pre registraron. Además, no se desarrollaron modelos para pacientes con depresión resistente ni para otros tipos de intervenciones como EMT o psicoterapia.

En conclusión, el estudio demostró que algunos modelos predictivos que combinan neuroimagen y variables clínicas pueden generalizarse a diferentes ensayos y contextos geográficos.

Este avance abre la puerta a futuros ensayos clínicos aleatorizados que superen las limitaciones identificadas con el objetivo de personalizar y optimizar las decisiones terapéuticas en pacientes con TDM.

Fuente Original:

Zhukovsky P, Trivedi MH, Weissman M, Parsey R, Kennedy S, Pizzagalli DA. Generalizability of Treatment Outcome Prediction Across Antidepressant Treatment Trials in Depression. *JAMA Netw Open*. 2025;8(3):e251310. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.1310 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2831744>

Aquí traducimos el resumen del artículo original

Pregunta: ¿Puede la neuroimagen y las características clínicas predecir la respuesta a *sertralina* y *escitalopram* en pacientes con trastorno depresivo mayor en dos grandes estudios multicéntricos?

Hallazgos: En este estudio pronóstico sobre los resultados en la depresión, con 363 pacientes en dos ensayos, los modelos que mostraron ser más generalizables fueron los que utilizaron las características clínicas previas al tratamiento y la conectividad funcional de la corteza cingular anterior dorsal. La incorporación de características de neuroimagen mejoró significativamente la predicción de la respuesta a los antidepresivos en comparación con los modelos que solo incluían características clínicas.

Significado: Se observó una prometedora capacidad para generalizar los marcadores de respuesta a la depresión en dos ensayos clínicos independientes con adultos con trastorno depresivo mayor. Se necesitan otros estudios con modelos predictivos mejorados para optimizar los resultados del tratamiento.

Resumen:

Importancia. Aunque han surgido varios modelos predictivos de la respuesta al tratamiento antidepresivo a partir de ensayos clínicos individuales, no está claro si dichos modelos son generalizables a diferentes contextos clínicos y geográficos.

Objetivo. Evaluar si las neuroimágenes y las características clínicas predicen la respuesta a *sertralina* y *escitalopram* en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en dos estudios multicéntricos, utilizando aprendizaje automático, y predecir el cambio en la gravedad de la depresión en dos estudios independientes.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio pronóstico incluyó imágenes por resonancia magnética estructural y funcional en estado de reposo, así como datos clínicos y demográficos del ensayo clínico aleatorizado (ECA) "Establecimiento de moderadores y biofirmas de la respuesta a los antidepresivos en la atención clínica" (*Establishing Moderators and Biosignatures of Antidepressant Response in Clinical Care* o EMBARC), en el que se administró *sertralina* (en las etapas 1 y 2) y placebo, y del ECA de la Red Canadiense de Integración de Biomarcadores en la Depresión (*Canadian*

Biomarker Integration Network in Depression o CANBIND-1), en el que se administró *escitalopram*.

EMBARC reclutó participantes con TDM (de 18 a 65 años) en cuatro centros académicos de EE UU entre agosto de 2011 y diciembre de 2015. CANBIND-1 reclutó participantes con TDM en seis centros ambulatorios de Canadá entre agosto de 2013 y diciembre de 2016. Los datos se analizaron entre octubre de 2023 y mayo de 2024.

Principales resultados y medidas: El desempeño de la predicción de la respuesta al tratamiento se evaluó mediante la precisión de la clasificación balanceada y el área bajo la curva (AUC). En análisis secundarios, el desempeño de la predicción se evaluó a través de las correlaciones observadas versus las predicciones del cambio en la gravedad de la depresión.

Resultados: En 363 pacientes adultos (225 del ensayo EMBARC y 138 del ensayo CANBIND-1; edad media [DE], 36,6 [13,1] años; 235 mujeres [64,7%]), los modelos con mejor desempeño, utilizando características clínicas previas al tratamiento y conectividad funcional de la corteza cingulada anterior dorsal,

tuvieron una generalización cruzada moderada para el tratamiento antidepresivo (entrenados en CANBIND-1 y probados en EMBARC, AUC = 0,62 para la etapa 1 y AUC = 0,67 para la etapa 2; entrenados en EMBARC etapa 1 y probados en CANBIND-1, AUC = 0,66).

La adición de características de neuroimagen mejoró el rendimiento de predicción de la respuesta a los antidepresivos en comparación con las características clínicas solamente. El uso del tratamiento temprano (semana 2) en lugar de las puntuaciones de gravedad de la depresión previas al tratamiento resultó en el mejor generalizabilidad, comparable al desempeño dentro del ensayo. Las regresiones multivariadas mostraron una generalizabilidad sustancial entre ensayo, en cuanto al cambio en la gravedad de la depresión (r predicho vs. observado, de 0,31 a 0,39).

Conclusiones y relevancia: En este estudio pronóstico de los resultados en la depresión, los modelos que predicen la respuesta a los antidepresivos muestran una generalizabilidad sustancial entre diferentes ECA de TDM en adultos.

Ensayos clínicos en medicina crítica: revisión de los criterios de exclusión

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28(2)

Tags: criterios de exclusión en medicina crítica, condiciones vulnerables de exclusión gestación, falta de aseguramiento y discapacidad.

Los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) en medicina crítica pretenden generar evidencia sólida para guiar la práctica clínica. Sin embargo, los criterios de exclusión aplicados en estos estudios pueden limitar su validez externa al dejar por fuera poblaciones vulnerables o poco representadas.

El objetivo del estudio de Heirali et al [1] fue evaluar de forma sistemática los criterios de exclusión utilizados en ECA de medicina crítica, publicados en revistas médicas de alto impacto, y valorar si estaban debidamente justificados.

Los investigadores revisaron estudios centrados en pacientes adultos críticamente enfermos e ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), que se publicaron entre 2018 y 2023 en cinco revistas de alto impacto: NEJM, JAMA, The Lancet, BMJ y Annals of Internal Medicine. Se analizaron 75 ECA paralelos y 1.455 criterios de exclusión, clasificados como fuertemente justificados, potencialmente justificados o pobremente justificados, siguiendo criterios preestablecidos y mediante revisión independiente y por duplicado.

Datos sociodemográficos y de autoría: Predominancia de autores masculinos y blancos (más del 80% en primeras y últimas autorías). Sólo el 20% de los autores principales pertenecían a grupos raciales o étnicos minoritarios y solo una investigación incluyó población de un país de ingreso bajo.

Los principales hallazgos estadísticos describen una mediana de criterios de exclusión por estudio de 19. El 94,6% de los criterios fueron considerados justificados (74,2% fuertemente y

20,4% potencialmente). No obstante, el 60% de los ensayos incluyó al menos un criterio de exclusión pobremente justificado.

Los criterios de exclusión que los autores identificaron con más frecuencia como injustificados fueron:

- Embarazo (24,4% de los criterios poco justificados).
- Barreras de comunicación (14,1%).
- Lactancia (12,8%).
- Falta de seguro médico (12,8%).

Según los autores, la exclusión sistemática de personas embarazadas, sin seguro médico y con discapacidad cognitiva o barreras lingüísticas compromete la equidad, la aplicabilidad y la justicia en la investigación, en detrimento de personas en condiciones más vulnerables como lo son la gestación, la falta de aseguramiento y la discapacidad. Salud y Fármacos considera que estos grupos de personas son vulnerables, y por lo tanto hay que tomar medidas para evitar involucrarlas en ensayos clínicos de los que no se van a beneficiar.

Los investigadores sugieren mejorar el diseño de ECA mediante la inclusión de personas tradicionalmente marginadas, la justificación explícita de todos los criterios de exclusión y el aumento de la diversidad sociocultural en los equipos de investigación.

Aunque la mayoría de los criterios de exclusión en ECA de cuidados críticos están bien fundamentados, persiste una proporción significativa de exclusiones sin justificación sólida, que afectan principalmente a grupos vulnerables. Este patrón compromete la representatividad y la validez externa de los estudios.

Se requiere un mayor escrutinio ético en el diseño de ensayos y políticas editoriales más exigentes para garantizar transparencia y equidad en la investigación clínica.

Fuente Original:

1.Heirali A, Heybati K, Sereeyotin J, et al. Eligibility Criteria of Randomized Clinical Trials in Critical Care Medicine. JAMA Netw Open. 2025;8(1):e2454944. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.54944 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2829359> (de libre acceso en inglés)

Uso de las características de ensayos clínicos para estimar los costos del desarrollo de nuevos fármacos

(Use of Clinical Trial Characteristics to Estimate Costs of New Drug Development)

A. Mulcahy, S. Rennane, D. Schwam, R. Dickerson, L. Baker, K. Shetty

JAMA Netw Open 2025;8(1):e2453275. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.53275

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2828689> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios 2025; 28 (2)

Tags: costo de desarrollo para un nuevo medicamento, costos de I+D de nuevo fármaco están sesgados

Puntos clave

Pregunta: ¿Cuál es el costo estimado para desarrollar un nuevo medicamento y cómo varían los costos de investigación y desarrollo (I+D) entre las empresas?

Hallazgos Esta evaluación económica que analizó los datos de 268 desarrolladores de medicamentos comercializados en EE UU encontró que, en 2019, 20 empresas representaron el 80,8% de la actividad de I+D (medida como meses-paciente de ensayos clínicos) y sus costos medios fueron un 27,4 % más bajos, y su mediana de costos por paciente-mes también fueron más bajos que los de otras empresas. La mediana y la media del costo por nuevo medicamento aprobado en 2019 fueron de US\$708 millones y US\$1.310 millones, respectivamente, tras ajustar por el costo de capital y los proyectos discontinuados.

Significado: Estos hallazgos sugieren que los costos de I+D por nuevo fármaco están muy sesgados, por lo que se deben considerar tanto la mediana como la media del costo.

Resumen

Importancia: A pesar de su importancia para los pacientes, la salud y la industria, la magnitud de las inversiones en investigación y desarrollo (I+D) de fármacos sigue siendo una nebulosa. Las nuevas políticas requieren estimaciones de costos de I+D más granulares y transparentes para equilibrar mejor los incentivos para la innovación y el retorno a la inversión para los desarrolladores.

Objetivo: Estimar los costos de I+D por medicamento utilizando una estrategia novedosa y reproducible, y describir los costos de I+D a nivel de empresa por unidad discreta de actividad de I+D (1 paciente-mes).

Diseño, entorno y participantes: Esta evaluación económica utilizó datos transversales para estimar los costos por paciente-mes entre 2014 y 2019. Los costos por paciente-mes se calcularon utilizando los datos de 268 desarrolladores de medicamentos que cotizan en la bolsa de EE UU, contribuyendo con 1.311 observaciones por año por empresa, que ocuparon el puesto más alto por activos o capitalización de mercado, después de las exclusiones. Los costos por medicamento se calcularon a partir de toda la actividad de I+D para una cohorte de 38

medicamentos nuevos hasta recibir el permiso de comercialización de la FDA en 2019. Los datos se analizaron desde enero de 2022 hasta julio de 2024.

Exposición: Actividad de I+D, medida en términos de meses-paciente en ensayos clínicos.

Principales resultados y mediciones: Este estudio utilizó una estrategia de dos pasos para estimar los costos de I+D, primero asignó el gasto total en I+D por año y por empresa a los meses-paciente en ensayos clínicos también por año y por empresa, y luego agregando estos costos incrementales para estimar los costos de I+D por cada nuevo fármaco.

Resultados: De los 268 desarrolladores evaluados, 20 grandes empresas representaron el 80,8% de todos los meses-paciente y sus costos promedio fueron un 27,4% más bajos y su mediana del costo por mes-paciente fue un 26,7% menor que el de otras empresas. Cada aumento del 1% en los meses-paciente se asoció con un incremento del 0,9% en los costos de I+D.

Los costos de I+D por cada nuevo medicamento presentaron una distribución altamente sesgada, con una mediana más baja (IQR) de US\$708 millones (US\$247 millones a US\$1.420 millones), y una media (DE) de US\$1.31 millones (con una desviación estándar de US\$1.920 millones), después de ajustar por el coste del capital y los productos discontinuados.

Sin estos ajustes, la mediana de los costos directos por nuevo medicamento (IQR) fue de US\$150 millones (entre US\$67,6 y US\$453 millones), y una media (DE) de US\$369 millones (con una desviación estándar de US\$684 millones). Aunque los costos de I+D estimados variaron en los análisis de sensibilidad, los costos promedio siempre fueron significativamente mayores que la mediana de los costos.

Conclusiones y relevancia Esta evaluación económica encontró que la mediana del costo de la I+D por medicamento se ubican en el extremo inferior del rango de estudios anteriores, con una media más cercana a la mitad del rango existente a pesar del amplio alcance de los costos incluidos. Estos hallazgos sugieren que el desarrollo paralelo para varias indicaciones, el ajuste para productos discontinuados y una pequeña cantidad de programas de desarrollo costosos son impulsores particularmente importantes de los costos de I+D.

Brasil. Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (*Relato seletivo de reações adversas renais em ensaios clínicos randomizados de inibidores seletivos da ciclooxygenase-2*)

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha, Marcus Tolentino Silva, Tais Freire Galvao
JAFF - Anais Congresso REBRATS 2023; v. 9 n. s. 1 (2024);

DOI: <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2024.v9.s1.p.73>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28 (2)

Resumen: La presentación selectiva de resultados socava el conocimiento sobre los efectos de las tecnologías sanitarias, especialmente en las revisiones sistemáticas. La falta de transparencia de los informes puede afectar negativamente la confianza de los pacientes, los médicos y los profesionales de la salud en la evidencia científica disponible.

Métodos: Haciendo una revisión sistemática de los efectos adversos renales de los antiinflamatorios que son inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (protocolo registrado PROSPERO: CRD42022380227), se evaluó el informe selectivo de resultados en los artículos, que se identificaron utilizando el ítem 6 del Riesgo de Sesgo Cochrane.

Clasificamos con alto riesgo de sesgo a los estudios que (1) adoptaron un umbral de incidencia de eventos (ocurrencia mínima del evento para reportar reacciones adversas) o (2) reportaron solo eventos adversos preespecificados o previamente definidos, sin reportar todos que ocurrieron o (3) no reportaron eventos altamente sospechosos (por ejemplo, reportaron una interrupción del tratamiento debido a una determinada reacción, pero no hicieron un informe específico sobre las reacciones). Calculamos la frecuencia de estudios con informe selectivo, y los eventos renales que no figuraban en estudios que informaron de forma selectiva se consideraron eventos adversos renales no informados.

Resultados: En la revisión se incluyeron 50 estudios (reportados en 46 artículos) y se analizaron en este estudio. La mayoría de los estudios (42/50) estuvieron financiados por la industria farmacéutica. Se observó una notificación selectiva de reacciones adversas en 31 estudios, 19 estudios adoptaron un umbral de incidencia para la notificación de reacciones adversas: 3% (n = 9), 5% (n = 7), 2% (n = 2), 1% (n = 1) y 12 estudios informaron exclusivamente eventos adversos preespecificados. Los siguientes eventos potencialmente fatales no se informaron en los estudios: creatinina (n = 28), trastornos renales o urinarios (n = 31), glucosuria (n = 30), hematuria (n = 30), infección urinaria (n = 28), retención urinaria (n=26), nitrógeno ureico (n=29), eventos renales o hipertensivos (n=31) e interrupción debido a creatinina elevada (n=30).

Discusión y conclusiones: Se identificó el reporte selectivo de los ensayos clínicos aleatorizados que investigaron los efectos adversos de tipo renal de los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2. La financiación procedente de la industria farmacéutica posiblemente influyó en la información selectiva. La notificación transparente de los estudios, incluyendo las reacciones adversas, es necesaria para garantizar la obtención de resultados confiables y la seguridad del paciente. La ausencia de esta información puede subestimar los riesgos de consumir estos medicamentos en dosis terapéuticas.

EE UU. Mejorando el uso de los fondos del Instituto Nacional del Cáncer

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2025; 28 (2)

Ratain, es profesor de medicina, tiene la cátedra Leon O. Jacobson y es director del Centro de Terapéutica Personalizada de la Universidad de Chicago, además de presidente de la junta directiva de la Alianza para la Atención Óptima del Cáncer. Colaboró muy de cerca con la unidad de Medicamentos en Investigación (*Investigational Drug Branch* o BID) del NCI entre 1990 y 2016, fue investigador principal en ensayos clínicos de fase I entre 1990 y 1995, y copresidente del Comité Directivo de Medicamentos en Investigación del Instituto Nacional de Cáncer (en inglés National Cancer Institute NCI) entre 2005 y 2008. Llama la atención que alguien con su experiencia publique un artículo en Statnews abogando porque el gobierno federal deje de financiar los ensayos clínicos patrocinados por la industria [1]. A continuación, resumimos este artículo.

El NCI ha tenido un programa para desarrollar fármacos que se financia con fondos públicos durante casi 70 años, porque cuando se estableció no había inversión privada para el desarrollo de fármacos oncológicos. Hoy en día, las ventas de productos oncológicos superan los US\$200.000 millones, a nivel global, y crecen más rápidamente que cualquier otra área terapéutica, por lo que los contribuyentes estadounidenses

deberían dejar de financiar los ensayos clínicos con fármacos que son propiedad de la industria.

Si bien el objetivo original del programa del NCI era descubrir y desarrollar fármacos, hoy en día sus ensayos clínicos se centran casi exclusivamente en fármacos propiedad de la industria privada, que abarcan desde indicaciones nicho hasta grandes éxitos (por ejemplo, Keytruda [*pembrolizumab*]).

Para algunas empresas, los subsidios públicos han generado un inmenso valor para los accionistas. Exelixis, impulsada por US\$475 millones en ingresos por las ventas de Cabometyx (*cabozantinib*), ha autorizado recompras de acciones por más de US\$1.000 millones en los últimos dos años. Gran parte del éxito de Exelixis se puede atribuir a un acuerdo de investigación y desarrollo cooperativo (CRADA) que estableció con el NCI en 2011, que financió el ensayo CABOSUN que comparaba *cabozantinib* con *sunitinib*, el tratamiento de referencia predominante, a pesar de la escasa evidencia del beneficio de *cabozantinib* en el cáncer de riñón en ese momento. El estudio no logró demostrar que los pacientes tratados con *cabozantinib* vivieran más o mejor que los pacientes tratados con *sunitinib*. Sin

embargo, *cabozantinib* retrasó el crecimiento tumoral durante más tiempo que *sunitinib*, por lo que FDA lo aprobó como terapia de primera línea contra el cáncer de riñón en 2017. Esto alteró drásticamente el mercado, y se reflejó en la capitalización bursátil de Exelixis, que pasó de aproximadamente US\$1.000 millones justo antes del anuncio de los resultados de CABOSUN a casi US\$9.000 al momento de recibir la aprobación de la FDA, impulsado aún más por su acuerdo de colaboración con Bristol-Myers Squibb (BMS).

En 2017, el NCI inició otro ensayo clínico pivotal con *cabozantinib*, el ensayo CABINET, esta vez para tratar tumores neuroendocrinos (TNE). A pesar de que había otras opciones terapéuticas (incluido *sunitinib*), CABINET comparó al *cabozantinib* con placebo y demostró ser superior, por lo que Exelixis presentó una solicitud complementaria para usar el fármaco en el tratamiento de TNE.

¿Y los costos? La revisión de la versión pública del CRADA entre el NCI y Exelixis no incluye ninguna tachadura en la sección de finanzas, lo que sugiere que las contribuciones financieras de Exelixis al NCI fueron insignificantes, si es que las hubo, y que los contribuyentes fueron responsables de los costos de los ensayos. Teniendo en cuenta el costo típico (aproximadamente US\$7.000 por participante), el NCI habría gastado más de US\$3 millones de los escasos fondos de investigación de los contribuyentes en CABOSUN y CABINET, dos ensayos que posiblemente podrían haber sido realizados y financiados por Exelixis (y/o su colaborador de Bristol-Myers Squibb) sin la ayuda del gobierno.

¿Qué hay de los costos indirectos para el gobierno? CABOSUN y CABINET sirvieron para justificar que los oncólogos recetaran *cabozantinib* de marca (con un precio promedio al por mayor de más de US\$30.000 al mes y en aumento) en lugar de *sunitinib* genérico (menos de US\$15.000 al mes y en descenso) a miles de pacientes sin demostrar que el primero fuera mejor que el segundo. Esta donación multimillonaria del gobierno ha generado un valor aproximado de US\$8.000 millones para los accionistas de Exelixis y ha resultado en que la Parte D de Medicare gastara más de US\$2.700 millones en Cabometyx entre 2018 y 2022. En conjunto, es muy posible que los contribuyentes, y los pacientes, estén en peor situación ahora que si el NCI no se hubiera involucrado con Exelixis.

Hay más. Los contribuyentes financian rutinariamente estudios de medicamentos en investigación que son propiedad de la industria, muchas de ellas con sede fuera de EE UU. Cuando un producto fracasa, porque otras empresas o compradores bien informados no los adquieren, las empresas solicitan ayuda al NCI. Consideremos el caso de Repare Therapeutics, una empresa de Quebec que perdió más de la mitad de su capitalización bursátil a mediados de diciembre debido a los resultados poco prometedores de un ensayo clínico. Repare y el NCI anunciaron un acuerdo para desarrollar *camonsertinib* nueve meses después de que Roche rescindiera su acuerdo de desarrollo de *camonsertinib* con Repare. Es difícil creer que Roche no hubiera adquirido Repare (dada su baja valoración) si valiera la pena seguir desarrollando *camonsertinib*.

Un ejemplo aún más preocupante podría ser la relación del NCI con Senhwa Biosciences, una farmacéutica taiwanesa con una capitalización bursátil de aproximadamente US\$120 millones.

El NCI financiará un ensayo clínico en fase inicial del principal activo de Senhwa contra el cáncer, *pidnarulex*, un fármaco descubierto hace casi 15 años. Si bien los NIH examinan minuciosamente las relaciones de los beneficiarios con cualquier entidad extranjera, con o sin ánimo de lucro, para erradicar la influencia extranjera indebida, destinan deliberadamente fondos públicos al desarrollo de un producto de propiedad extranjera. En el caso de Senhwa, su presidente, Benny Hu, ha sido sospechoso (pero nunca condenado) de cargos de mala gestión financiera en más de una ocasión. Por lo tanto, para que el NCI justifique su inversión en *pidnarulex*, debe creer firmemente que la comunidad biofarmacéutica ha descuidado algo importante durante los últimos 15 años, que el capital privado no seguirá desarrollando *pidnarulex* (a pesar de que el fármaco recibió la designación de vía rápida de la FDA) y que el liderazgo de Senhwa no debe plantear un problema de gestión de riesgos.

El modelo actual de desarrollo de productos oncológicos no funciona, se necesita una nueva estrategia que responda a las preocupaciones de los contribuyentes y del gobierno: calidad de vida, sostenibilidad financiera, eficiencia de la atención oncológica y efectividad comparativa.

¿Cómo se vería esto en la práctica? Imagine un ensayo que compare diferentes dosis o duraciones de un fármaco patentado, cuyos resultados podrían permitir que más pacientes sean tratados con éxito, con una disminución tanto de la toxicidad como de los costos. Dado que este tipo de ensayo nunca sería realizado por la industria, es precisamente el tipo de ensayo que el gobierno podría financiar. Otro ejemplo: la FDA a menudo aprueba terapias combinadas sin exigir pruebas de la necesidad de cada componente, lo que obliga a los contribuyentes a asumir una atención (potencialmente) tóxica y (definitivamente) costosa que podría no aportar valor. La FDA ha reconocido que sería beneficioso para los contribuyentes analizar estos complejos regímenes y realizar ensayos para aislar los componentes verdaderamente beneficiosos. Este nuevo enfoque reduciría el malgasto de dinero, potenciando la eficiencia de la atención oncológica financiada por el gobierno y, posiblemente, reduciendo los costos de la atención médica para el gobierno.

Los recursos federales actualmente asignados al desarrollo de fármacos propiedad de la industria (tanto en investigación como comercializados) deberían reorientarse para apoyar ensayos clínicos que benefician a los pacientes con cáncer que sufren toxicidades innecesarias por el exceso de atención, así como a los contribuyentes.

Fuente Original

1. Ratain Mark J. U.S. taxpayers should stop funding clinical trials of industry-owned drugs. The National Cancer Institute's drug development program needs a change. Statnews, Feb. 4, 2025 <https://www.statnews.com/2025/02/04/national-cancer-institute-industry-drug-trials-taxpayer-funding/>