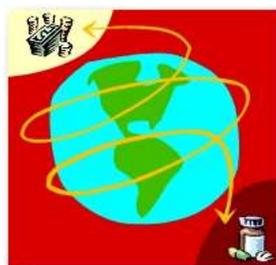


Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 23, número 4, noviembre 2020



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2020; 23(4)

Investigaciones

☞ Lo que hemos aprendido de los ensayos clínicos para el Covid 19 Salud y Fármacos, 25 de octubre de 2020	1
☞ Los protocolos de los ensayos clínicos para las vacunas Covid -19 no aportarán la información que se requiere Salud y Fármacos, 24 de septiembre de 2020	3
☞ ¿Qué tienen que demostrar las vacunas experimentales del Covid -19? Salud y Fármacos, 25 de octubre de 2020	4
☞ La FDA y su laxo control de los ensayos clínicos Salud y Fármacos, 11 de noviembre de 2020	5
☞ Limitaciones en los ensayos clínicos que logran que la FDA apruebe los medicamentos contra el cáncer Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V.	8
☞ Influencia y manejo de los conflictos de interés en ensayos clínicos aleatorios: entrevistas cualitativas Østengaard Lasse, Lundh Andreas, Tjørnhøj-Thomsen Tine et al.	8
☞ Carta abierta al Ministro de Salud de EE UU solicitando información sobre ensayos clínicos COVID -19	9

Ensayos Clínicos y Ética

Ciertas vacunas COVID-19 ¿podrían aumentar la vulnerabilidad al virus del SIDA?	12
China administra vacunas Covid-19 no probadas, con riesgos desconocidos, a miles de personas	13
¿Qué lineamientos bioéticos y biojurídicos se debe seguir al realizar pruebas farmacogenéticas y farmacogenómicas para proteger los datos genéticos y los derechos de los participantes en ensayos clínicos de psiquiatría en Colombia?	15
¿Qué papel tienen las empresas cuando aparece un efecto adverso en un ensayo clínico con una vacuna?	16
Detección de la manipulación de datos en los ensayos de bioequivalencia EE UU. Sami Anwar recaudó millones de dólares recopilando datos de ensayos con medicamentos. Pero todo era mentira, y ahora ha sido sentenciado a 28 años	17

Comités de Ética en Investigación

Independencia de los comités de ética en investigación en salud, un análisis reflexivo	18
--	----

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Por un posible problema de seguridad, el Comité Independiente de Seguridad pide a Regeneron que no reclute más pacientes graves en su experimento con Regn-Cov2	18
☞ Mentiras y desesperación: cómo, por qué los 'sujetos de estudio profesionales' sesgan la investigación clínica	19

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

Investigación clínica en Colombia: Precisar los términos y el liderazgo ayudara a definir el rumbo	22
Se han suspendido ensayos clínicos de dos vacunas y un tratamiento para la COVID-19 (y es una buena señal)	23

Investigaciones

Lo que hemos aprendido de los ensayos clínicos para el Covid 19

Salud y Fármacos, 25 de octubre de 2020

Etiquetas: COVID, integridad de la ciencia, patrocinadores, emergencia, Accord. Solidarity, Recovery, Discovery

Nanci et al [1] acaban de publicar un artículo en el BMJ en el que analizan los ensayos clínicos en curso de posibles tratamientos para COVID -19. A partir de ese análisis extraen recomendaciones que podrían contribuir a que los recursos que se invierten en investigación farmacológica se utilicen más eficientemente y contribuyan a mejorar el arsenal terapéutico disponible, y dicen que estas recomendaciones se pueden aplicar a cualquier problema de salud, incluyendo los proyectos de investigación no farmacológica. A continuación, resumimos la información más relevante.

A finales de junio de 2020, en el registro federal de ensayos clínicos de EE UU figuraban más de 1.000 ensayos clínicos relacionados con COVID-19. Sin embargo, según los autores, este elevado número limita las posibilidades de generar evidencia de calidad suficiente para tomar decisiones confiables y emitir guías de tratamiento. Los que utilizan los resultados de la investigación clínica (pacientes, profesionales de la salud, grupos de evaluación de tecnología, y los financiadores) necesitan saber cómo la efectividad de un tratamiento se compara con la de otros tratamientos. Para producir datos comparativos, que se puedan traducir rápidamente en la práctica médica, se requiere colaboración entre los investigadores que realizan los ensayos clínicos, los que comparan la evidencia de diversas tecnologías y tratamientos, y los que producen las guías de tratamiento.

La experiencia con la investigación relacionada con COVID-19 revela las dificultades para hacer estudios comparativos. Naci et al [1] identifican tres problemas principales:

1. La investigación clínica global está fragmentada. Los ensayos clínicos tienen diseños diferentes, las medidas de impacto que utilizan son distintas, y pocos ensayos clínicos aleatorios miden la mortalidad por todas las causas;
2. La agenda de investigación responde al sensacionalismo y a la anécdota, en lugar de estar basada en el conocimiento y el valor social. Por ejemplo, uno de cada seis ensayos registrados incluye a la cloroquina o la hidroxiclороquina; y
3. Los diseños de los estudios no son buenos. Menos de un tercio de los ensayos clínicos registrados son ensayos clínicos aleatorios. Muchos estudios prueban tratamientos, pero no incluyen un grupo control.

Esta combinación de factores ha causado confusión y sensacionalismo. La ansiedad por conocer los resultados de los ensayos clínicos ha hecho que se anuncien en ruedas de prensa, antes de ser evaluados por pares. Incluso los profesionales de la salud se han dejado guiar por la información periodística: basta recordar la escasez de hidroxiclороquina que se generó tras el anuncio de que podía ser útil. Los reguladores también se han

rendido a la presión política otorgando aprobaciones de uso por emergencia en EE UU o autorizaciones condicionales en Europa, sin haber tenido acceso a las bases completas de datos ni a los informes de resultados de los ensayos clínicos.

Estas cosas han sucedido a pesar de que hay un mecanismo para coordinar la investigación durante emergencias de salud pública que se estableció en 2013: Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R). Esta iniciativa contó con el apoyo de todas las agencias que financian la investigación biomédica y la OMS. La G20 también ha establecido otro mecanismo, el Access to Covid-19 Tools (ACT) Accelerator.

Estos esfuerzos han dado lugar a algunos ensayos clínicos de gran tamaño: Solidarity (WHO), Discovery (INSERN, Francia) Recovery (Reino Unido). Los protocolos de estos ensayos son comparables y recopilan información sobre las mismas medidas de impacto. Recovery ya ha aportado resultados alentadores, incluyendo la disminución de la mortalidad en pacientes graves tras el uso de dexametasona. Discovery es un complemento al estudio Solidarity, que ya ha inscrito a 7.000 personas en 20 países.

Sin embargo, estos esfuerzos no han impedido que se desperdicien recursos destinados a investigación, ni han logrado que todos los experimentos contribuyan a avanzar el desarrollo de tratamientos y la definición de políticas. La mayoría de los experimentos relacionados con COVID -19, que incluyen a miles de pacientes, tienen problemas metodológicos (por ejemplo, muestras demasiado pequeñas) que impiden que puedan contribuir a avanzar el conocimiento.

Los autores de este estudio afirman que para comparar la eficacia terapéutica de diversos tratamientos hay que coordinar su diseño, análisis, la presentación de informes y el intercambio de datos de los ensayos clínicos; y proponen cinco prioridades para mejorar la colaboración y coordinación entre los que realizan ensayos clínicos, meta-análisis, desarrollan guías de diagnóstico y tratamiento, y otros interesados en facilitar la producción y utilización de evidencia comparativa confiable y la elaboración de guías (Ver Cuadro 1). Estas recomendaciones son válidas para evaluar cualquier tipo de intervención.

Los autores dicen que el estudio Accord (Accelerating Covid -19 Research and Development) del Reino Unido es un ejemplo de cómo se pueden escoger tratamientos para incluir en ensayos de mayor tamaño. Accord utiliza una plataforma adaptativa que incluye a casi 50 ensayos clínicos pequeños, con moléculas candidatas a ser testadas posteriormente en el estudio Recovery. Los métodos que se utilizan para sintetizar información ofrecen la oportunidad de aprender, y los meta-análisis en red permiten determinar los tratamientos que se deberían evaluar en ensayos más grandes. También permitirían obtener información de seguridad sobre los medicamentos que se han comercializado para otras indicaciones.

Sugerencias	Recomendación	Próximos pasos	Grupos involucrados
Seleccionar los tratamientos para testar en ensayos clínicos	Utilice meta-análisis en red [2] para mantenerse actualizado sobre la producción de evidencia y determinar qué tratamientos hay que testar en ensayos más grandes	Complemente los análisis de tratamientos de la OMS con meta-análisis en red de la información disponible	OMS Financiadores de investigación (incluyendo la industria) La comunidad que se dedica a la investigación (los que hacen ensayos clínicos y meta-análisis)
Coordinar los diseños de los ensayos	Asegure que los ensayos subsecuentes recopilan información sobre indicadores clave de impacto	Coordine las medidas principales de impacto. Anime o exija que los ensayos utilicen las medidas clave de impacto. Desarrolle y disemine guías regulatorias y de evaluación de tecnología para los ensayos clínicos que considere más importantes.	OMS Financiadores de investigación (incluyendo la industria). Los Comités de Ética en Investigación. Agencias reguladoras. Agencias de evaluación de tecnología. La comunidad que se dedica a la investigación (los que hacen ensayos clínicos y meta-análisis).
Compartir los datos	Comparta oportunamente los datos de cada participante en los ensayos	Monitoree y divulgue las prácticas para compartir información de todos los patrocinadores de ensayos clínicos. Incentive u ordene que se compartan los datos. Priorice el compartir información con los investigadores que vayan a hacer evaluaciones comparativas de eficacia.	OMS Financiadores de investigación (incluyendo los patrocinadores de la industria). Los Comités de Ética en Investigación Agencias reguladoras. La academia. La comunidad que se dedica a la investigación (los que hacen ensayos clínicos y meta-análisis).
Evaluar la eficacia comparativa	Planee de antemano, y en cuanto se termine el ensayo haga un meta-análisis en red con los datos de cada participante	Minimice (o elimine) las duplicidades entre los grupos que quieren hacer evaluaciones comparativas de eficacia Desarrolle, bajo el liderazgo de la OMS, un consorcio de investigadores, agencias reguladoras, grupos de evaluación de tecnología en salud, y financiadores. Diseñe los meta-análisis en red en colaboración con los que realizan ensayos clínicos para que los resultados puedan estar disponibles en cuanto se concluyan los ensayos.	OMS Financiadores de investigación (incluyendo los patrocinadores de la industria). Los Comités de Ética en Investigación. Las agencias reguladoras. La academia. Organizaciones sin ánimo de lucro (Cochrane). La comunidad que se dedica a la investigación (los que hacen ensayos clínicos y meta-análisis).
Transforme los datos en guías para establecer políticas y para la práctica	Utilice los datos de eficacia comparativa para generar guías rápidas, actualizadas y confiables	Utilice plataformas interoperables para digitalizar los datos comparativos, diseminar rápidamente las recomendaciones y facilitar el desarrollo de resúmenes interactivos de la evidencia	OMS Plataformas interoperables de evidencia (ej. MAGICapp). Los que Desarrollan las guías. Entidades que se dediquen a evaluar tecnología. Organizaciones sin ánimo de lucro (Cochrane). Revisas científicas y editores.

Para poder comparar la eficacia de diferentes tratamientos hay que utilizar las mismas medidas de impacto. Hay cierto consenso en que, para los casos graves de Covid-19, las medidas de impacto más importantes son la mortalidad por todas las causas y la necesidad de apoyo respiratorio, pero no todos los ensayos las

han utilizado. La OMS ha desarrollado protocolos, formas para informar sobre los casos clínicos, y las medidas de impacto que se considerarían importantes para la prevención y en las diferentes etapas de la enfermedad.

Las ventajas de tener acceso oportuno a los datos de ensayos clínicos son ampliamente reconocidas. Cuando se comparten datos, otros los pueden reanalizar, y sus resultados se pueden combinar con los resultados de otros ensayos para comparar la eficacia de los productos. Si se tiene acceso a los datos individuales de los participantes se pueden hacer análisis de subgrupos. Los autores sugieren que los centros académicos deberían tener en cuenta si los candidatos a promociones y a tener la plaza fija en la universidad comparten los datos de los ensayos clínicos.

No se puede comparar la eficacia de todos los tratamientos Covid-19 en un solo ensayo. Para comparar los posibles beneficios y daños de diversos tratamientos, hay que hacer comparaciones indirectas utilizando los resultados de varios ensayos clínicos. Varios grupos están identificando ensayos clínicos, agrupando los resultados y haciendo meta-análisis en red. Sin embargo, pequeñas diferencias entre los ensayos pueden dificultar esta tarea, por lo que es importante coordinar actividades, agrupar recursos, y minimizar las duplicidades. Se debería crear un consorcio de expertos y partes interesadas para coordinar el diseño, la implementación y replicar las evaluaciones de eficacia comparativa. La experiencia en Alemania con los tratamientos biológicos de la artritis reumatoide demuestra la factibilidad de este tipo de acercamiento.

🔗 Los protocolos de los ensayos clínicos para las vacunas Covid -19 no aportarán la información que se requiere

Salud y Fármacos, 24 de septiembre de 2020

Etiquetas: integridad de la ciencia, COVID, AstraZeneca, Moderna, Pfizer, Johnson and Johnson, diseño de ensayos clínicos

A fines de la semana pasada, AstraZeneca, Moderna y Pfizer divulgaron los protocolos de sus ensayos clínicos con sus respectivas vacunas para prevenir el COVID 19. El martes 22 de septiembre, el Dr. Peter Doshi, profesor en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland, y el Dr. Eric Topol, profesor de medicina molecular en Scripps Research publicaron en el New York Times un artículo de opinión [1] sobre los diseños de estos estudios y la relevancia de los datos que podrían aportar. Lo resumimos a continuación.

Según los autores, estos ensayos no responderán la pregunta más importante: si estas vacunas previenen los casos moderados o graves de COVID-19. Según los protocolos publicados, las empresas han establecido estándares que podrían llevar a declarar que la vacuna es exitosa con solo demostrar que reduce el riesgo de contraer COVID-19 leve, aunque no haya demostrado reducir las formas moderadas o graves de la enfermedad, ni el riesgo de hospitalización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o muerte.

Los estudios de Moderna y AstraZeneca involucrarán a unos 30.000 participantes cada uno; el de Pfizer a 44.000. La mitad de los participantes recibirán dos dosis de vacunas separadas por tres o cuatro semanas, y la otra mitad recibirá un placebo: inyecciones de agua salada. La determinación final de su eficacia se hará cuando entre 150 y 160 participantes desarrollen COVID-19; pero eso si los ensayos duran el tiempo necesario. Pfizer planea analizar los datos que vaya acumulando cuatro veces

El movimiento de la medicina basada en la evidencia ha cuestionado el valor que se otorga a los ensayos clínicos individuales. Un solo ensayo no puede proveer información suficiente para informar la toma de decisiones en la práctica médica. Es preferible obtener información sobre las ventajas y desventajas comparativas de los tratamientos sintetizando la información procedente de varios estudios. Lo que está sucediendo con los estudios COVID-19, enfatiza la necesidad de mejorar el modelo de I&D en salud.

Referencias

1. Naci Huseyin, Kesselheim Aaron S, Røttingen John-Arne, Salanti Georgia, Vandvik Per O, Cipriani Andrea et al. Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for covid-19 *BMJ* 2020; 371:m3869
2. El metaanálisis en red (también llamado comparaciones mixtas de tratamientos) es una poderosa técnica estadística que combina diferentes estudios para realizar el análisis de tratamientos múltiples o estimar un efecto indirecto en ausencia de una comparación directa. Estos estudios se realizan mediante el desarrollo de una red de análisis, lo que permite calcular los efectos relativos de todos los tratamientos o intervenciones incluidos en la red simultáneamente, utilizando técnicas que estiman los análisis directos e indirectos de la evidencia.

(análisis preliminares), para determinar si detecta eficacia, Moderna dos y AstraZeneca una vez, por lo que los ensayos se podrían concluir antes de lo anticipado.

Como medida de impacto principal, los ensayos de Moderna y Pfizer, incluyen los casos leves de Covid-19, por ejemplo, alguien con tos y una prueba de laboratorio positiva. AstraZeneca es un poco más estricta, pero aun así consideraría a las personas que desarrollen síntomas leves, por ejemplo, los que desarrollen tos y fiebre, como casos. De hecho, el éxito de la vacuna debería determinarse en base a los casos de COVID 19 moderados o graves que logre evitar.

Las razones para no incluir a los casos leves en la medida de impacto incluyen las siguientes:

- (1) El COVID-19 leve es mucho más común que el COVID-19 grave, por lo que es probable que la mayoría de los datos de eficacia correspondan a casos leves de enfermedad que se hayan logrado evitar; y como la vacuna puede no funcionar igual de bien en poblaciones frágiles y en otras poblaciones en riesgo, no hay garantía de que reducir el riesgo de COVID-19 leve, reduzca el riesgo de COVID-19 moderado o grave. Por ejemplo, los adultos sanos que se vacunen podrían tener menos probabilidades de contraer COVID-19 leve, pero los adultos mayores de 65 años, en particular aquellos con un problema subyacente, podrían no verse protegidos. Esto es lo que sucede con las vacunas contra la influenza, que reducen el riesgo de enfermedad leve en adultos sanos. Pero no hay pruebas sólidas de que reduzcan la cantidad de muertes, que ocurren principalmente entre las personas mayores.

- (2) Moderna y Pfizer reconocen que sus vacunas parecen inducir efectos secundarios que son similares a los síntomas del COVID-19 leve. En el ensayo de fase inicial de Pfizer, más de la mitad de los participantes vacunados experimentaron dolor de cabeza, dolor muscular y escalofríos. Si las vacunas finalmente no aportan ningún beneficio más allá de un riesgo reducido de COVID-19 leve, podrían terminar causando más molestias de las que previenen.
- (3) Aún si se permite que los estudios superen sus análisis intermedios, detener un ensayo de 30.000 o 44.000 personas después de solo 150 o más casos de Covid-19 puede tener sentido estadístico, pero desafía el sentido común. Dar una vacuna a cientos de millones de personas sanas basándose en datos tan limitados requiere un verdadero acto de fe.
- (4) Declarar un ganador sin evidencia adecuada también socavaría los estudios de otras vacunas, ya que los participantes en los otros estudios los abandonarían para recibir la vacuna recientemente aprobada.
- (5) Es posible que no haya datos suficientes sobre el efecto en adultos mayores pertenecientes a minorías subrepresentadas. No habrá datos de su efecto en niños, adolescentes y mujeres embarazadas, ya que han sido excluidos. Las vacunas deben

someterse a pruebas exhaustivas en todas las poblaciones en las que se pretenden usar.

Nada de esto significa que estas vacunas no puedan reducir el riesgo de complicaciones graves por Covid-19. Pero a menos que se permita que las pruebas duren lo suficiente para abordar esa pregunta, no sabremos la respuesta.

Los ensayos deben utilizar una medida apropiada de impacto clínico, es decir si protegen contra las formas moderadas y graves de Covid-19, y deben concluirse. No es demasiado tarde para que las empresas utilicen las medidas de impacto correctas, y la FDA podría sugerir modificaciones al diseño.

Estos son algunos de los ensayos clínicos más importantes de la historia, y afectan a una gran mayoría de la población del planeta. Es difícil imaginar otras circunstancias en que sea más importante hacerlos bien. Buscar atajos no debería ser una opción.

Referencia

1. Doshi P, Topol E. These Coronavirus Trials Don't Answer the One Question We Need to Know. New York Times, 22 de septiembre de 2020 <https://www.nytimes.com/2020/09/22/opinion/covid-vaccine-coronavirus.html>

¿Qué tienen que demostrar las vacunas experimentales del Covid -19?

Salud y Fármacos, 25 de octubre de 2020

Etiquetas: integridad de la ciencia, Covid, medidas de impacto, vacunas

Peter Doshi acaba de publicar dos artículos en el BMJ donde discute los indicadores de impacto que utilizan los ensayos clínicos con vacunas COVID 19, y su importancia clínica [1,2]. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

Contexto: Tanto la FDA como el director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Anthony Fauci, han dicho que para aprobar las vacunas Covid -19 se seguirán los estrictos procesos habituales. Nueve productores de vacunas aseguraron que solo solicitarían el permiso de comercialización de la FDA si contaban con datos suficientes para demostrar su seguridad y eficacia.

¿Cómo se sabe si una vacuna es efectiva? En base a dos criterios:

(1) previene los casos graves, que requieren hospitalización y las muertes; (2) reducen el riesgo de infección y por lo tanto reducen la transmisión de la enfermedad. Sin embargo, ninguno de los ensayos clínicos con vacunas COVID 19 se ha diseñado para detectar reducciones en el número de casos graves (los que requieren hospitalización, admisión en cuidados intensivos o provocan la muerte), ni la interrupción de la cadena de transmisión.

Eric Topol, editor de Medscape, y Paul Offit, un experto en vacunas que forma parte del comité asesor de la FDA, dijeron que en los estudios de vacunas, lo que se consideran "eventos" tienen que ser casos de enfermedad de moderados a graves. No basta con una infección leve y un PCR positivo.

Sin embargo, los protocolos de vacunas que se han puesto a disposición del público indican que cualquier infección, incluyendo las leves, que se confirme con pruebas de laboratorio califica como medida primaria de impacto. Probablemente esto se debe a que solo una pequeña proporción de las infecciones (3,4% requieren hospitalización, y esta proporción varía según los grupos de edad: 1,7% entre los menores de 50 años y hasta 7,4% entre los mayores de 64 años). Es decir que incluso los ensayos que inscriban a 30.000 participantes detectarán un grupo limitado de eventos graves.

En estos ensayos, las pruebas de eficacia se harán cuando se hayan detectado entre 150 y 160 eventos, independientemente de su severidad, y algunos ensayos incluyen análisis preliminares, por lo que podrían concluirse incluso antes. Por otra parte, siendo consistentes con la normativa internacional, los estudios se han diseñado para detectar una reducción de riesgo del 30% en el número de casos confirmados de Covid 19.

El director médico de Moderna dijo que su ensayo clínico no tiene poder estadístico para detectar como la vacuna previene los casos graves de Covid, las muertes o la transmisión del virus; a pesar de que antes de que publicaran el protocolo de su ensayo clínico habían estado diciendo que su vacuna prevendría los casos graves. Esto se debe al tamaño de la muestra, y a que para documentar si previene la transmisión se tendrían que hacer pruebas para detectar el virus dos veces por semana, y eso es muy difícil de operacionalizar.

Según el director médico de Moderna, para comprobar si la vacuna previene casos graves debería tener una muestra de 5 a 10 veces superior y el ensayo tendría que durar de 5 a 10 veces más, para poder recabar suficiente información sobre esos eventos.

El director médico de Moderna dijo que espera que al igual que con la vacuna de la influenza, las vacunas Covid prevengan mejor los casos graves que los moderados. Sin embargo, Doshi dice que esta afirmación no se ha llegado a documentar y que pese al incremento en el uso de las vacunas de la influenza no se ha detectado una disminución de la mortalidad.

Por otra parte, solo dos ensayos clínicos con vacunas Covid inscribirán a menores de 18 años, y ninguno incluirá a personas inmunodeprimidas, ni mujeres embarazadas o lactantes. Algunos ensayos incluyen a personas mayores de 65 años, pero no se espera que aporten respuestas definitivas para estos grupos

poblacionales. Hay quienes piensan que los mayores de 65 años y las minorías no deberían utilizar la vacuna a no ser que se demuestre que es eficaz y segura en estos grupos.

También queda claro que estos ensayos clínicos no serán suficientes para conocer el perfil de seguridad de las vacunas; y esto se dificulta aún más cuando el ensayo es cruzado, es decir los participantes que recibieron el placebo pasan a recibir la vacuna experimental, ya que no se podrán seguir comparando los efectos adversos en el grupo placebo vs el grupo que recibió la vacuna.

Referencias

1. Doshi Peter. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us BMJ 2020; 371:m4037
2. Doshi Peter. Covid-19 vaccine trial protocols released BMJ 2020; 371:m4058

La FDA y su laxo control de los ensayos clínicos

Salud y Fármacos, 11 de noviembre de 2020

Etiquetas: FDA, agencias reguladoras, inspecciones de ensayos clínicos, ensayos clínicos, fraude, integridad de información

Charles Piller [1] informa sobre los resultados de una investigación realizada por Science que tenía como objetivo documentar como la FDA supervisa los ensayos clínicos. Para ello, investigadores de Science analizaron 1.600 documentos de la FDA, que lograron obtener a través de un derecho de petición (Freedom of Information Act o FOIA), sobre ensayos que violaron el reglamento y la ley. Resumimos los puntos más relevantes.

El artículo empieza contando la historia del osteópata, Michael Harris, a quién la FDA ha estado llamando la atención durante casi una década por errores atroces durante la implementación de ensayos clínicos que estaban bajo su supervisión. Harris tiene una empresa privada, Aspen Pharmaceuticals, que se dedica a la evaluación de medicamentos, incluyendo algunos para el dolor posquirúrgico, la esquizofrenia pediátrica y la migraña. Al supervisar los ensayos clínicos, la FDA detectó, en varias ocasiones, que no se obtuvo el consentimiento informado de los participantes, que los exámenes médicos los hizo personal no calificado, se ocultaron resultados anormales de laboratorio, y no se informó si los participantes en los ensayos estaban tomando opioides, antidepresivos o antipsicóticos, lo que además de poner en riesgo a las participantes podría haber sesgado los resultados de los ensayos clínicos. La FDA dijo que los archivos de Aspen estaban desorganizados, eran contradictorios y a veces las fechas de los documentos se pusieron posteriormente, por lo que se puede cuestionar su precisión y veracidad.

La FDA calificó las violaciones encontradas como “fraude”, “mala conducta científica”, y “violaciones importantes de la protección de los participantes”. Estas irregularidades y otras se detectaron en 2014, 2015 y 2019; y Harris admitió su responsabilidad por algunas, no aceptó otras y prometió mejorar. A pesar de que todas estas transgresiones pueden acarrear multas, o se puede descalificar permanentemente a los transgresores e impedir que sigan haciendo investigación clínica, e incluso se puede llevar a juicio, la FDA no hizo nada de eso. La FDA

tampoco publicó los problemas que había detectado, ni se puso en contacto con los participantes en los ensayos clínicos para decirles que podían haber estado en peligro, ni advirtió a las empresas sobre los posibles problemas con la calidad de los datos. Por lo que las empresas siguieron contratando a Aspen. Desde el 2011, Aspen ha realizado al menos 65 ensayos clínicos, y en este momento Aspen está reclutando pacientes para ensayos relacionados con la enfermedad de Alzheimer, autismo, depresión y otros problemas graves de salud.

Science, tras revisar las supervisiones de ensayos clínicos que ha hecho la FDA durante los últimos 11 años concluye que lo sucedido con Harris no es una excepción. La FDA, cuando supervisa los ensayos clínicos, es laxa, lenta y reservada. Incluso cuando los inspectores han encontrado evidencia de que se ha perjudicado a los sujetos de investigación o se ha afectado la calidad de los datos, pocas veces se puede llegar a constatar que se han corregido las causas subyacentes de estos problemas. Con frecuencia, la agencia no se aseguró de que se hubieran adoptado las medidas correctivas, y a veces cerró los casos sin verificar la información que proporcionaron los acusados.

El número de cartas de advertencia que ha emitido la FDA han ido en descenso. Durante los primeros tres años de la administración Obama, la FDA escribió 99 cartas de advertencia por transgresiones graves durante la implementación de los ensayos clínicos, durante los últimos tres años de Obama solo 36, y durante los tres años de la administración Trump solo 12.

La FDA cuenta con 102 inspectores para responder a las quejas graves que presentan delatores, para las inspecciones de rutina a los centros de investigación y a los comités de ética de investigación (CEIs). Durante el periodo de tiempo estudiado por Science, la FDA realizó 6700 inspecciones. Como resultado de la inspección, la FDA puede otorgar una serie de calificaciones, desde “No requieren ninguna acción oficial de la FDA (no action)”, “se indican recomendaciones oficiales (official action indicated u OAI), que exige que el transgresor resuelva el problema, a cartas de advertencia que amenazan con más acciones regulatorias si los involucrados no solucionan los

problemas rápidamente. En casos extremos la agencia también puede descalificar al investigador, es decir revocar su capacidad para seguir haciendo investigación clínica.

Según Science, la FDA rara vez impone sanciones, la mayoría de las veces dice que no se requiere ninguna acción oficial de la FDA, y solicita correcciones voluntarias

Desde 2009, la FDA ha emitido 291 cartas OAI dirigidas a instituciones o investigadores, el 4% para corregir problemas graves, ilegales y que podrían acarrear peligros. Es más, algunas veces los funcionarios de la FDA rebajaron el problema que los inspectores habían catalogado como OAI, que requieren una visita para corroborar que los problemas se han solucionado, a “correcciones voluntarias”.

El presupuesto de la FDA para hacer cumplir la ley ha ido aumentando y con la administración Trump aumentó de forma significativa, sin embargo, el número de investigadores que fueron descalificados, de cartas de advertencia que se escribieron y de OAI se redujo a una tercera parte o menos. Durante los primeros tres años de la administración de Obama el 6% de las inspecciones se calificaron como OAIs, y durante la administración Trump solo el 1%. Incluso las cartas de “cambios voluntarios” se redujeron y aumentaron las de “No se requiere ninguna acción oficial”. Durante la administración Obama se descalificó a una media de tres investigadores por año, durante la administración Trump solo a dos durante los primeros tres años.

De los 291 casos OAI que identificó Science, los reguladores solo cerraron formalmente 71 casos; no hay documentos que ayuden a entender que sucedió en los otros 220. Science solicitó información adicional para 28 casos, y 10 meses más tarde la FDA proporcionó documentos para 16 de ellos. En uno de esos casos el investigador se comprometió a no volver a hacer ensayos clínicos y luego violó esa promesa, sin que la agencia hiciera nada.

A veces la FDA ha cerrado casos sin que se haya solucionado el problema. Science relata el ejemplo de un director médico que había inscrito a pacientes con problemas renales y les dio dosis excesivas de un medicamento que hubiera podido dañar aún más sus riñones. El investigador respondió con un plan para prevenir las sobredosis, pero la FDA respondió diciendo que no era suficiente. Sin embargo, el mismo día que la FDA envió esa respuesta, la agencia envió una carta cerrando el caso.

Cuando la FDA da seguimiento a los procesos que inicia, tarda mucho en tomar decisiones. Según las bases de datos, entre las 291 OAIs, hay docenas de casos en que la FDA tardó entre 10 meses y 14 años en emitir una carta de advertencia.

En 2015, la agencia emitió un OAI después de inspeccionar un IRB de un hospital de Pensilvania que anualmente supervisa más de 100 ensayos. Los hallazgos de la agencia dan a entender que el CEI no funcionaba: problemas en los registros, ni siquiera tenían una lista actualizada de los miembros del CEI y sus calificaciones, ni un registro de asistencia, y se sabe que se aprobaron los ensayos sin quórum; las revisiones de los ensayos fueron superficiales; les faltaban documentos de políticas internas de funcionamiento; no informaron a la FDA ni a los líderes del hospital cuando surgieron problemas en el ensayo; y

la formación de los miembros del CEI era deficiente o nula. Según los documentos de la FDA, la agencia esperó 4 años para darle seguimiento. En una segunda inspección, en 2019, se encontraron muchos de los mismos problemas, lo que resultó en una carta de advertencia. Solo entonces el CEI resolvió finalmente las deficiencias.

La FDA identificó problemas parecidos en un CEI de St. Louis en 1998, 2003 y 2012. El CEI solucionó los problemas en el 2012 cuando la FDA le envió una carta de advertencia.

El escándalo de los ensayos clínicos que estalló en Minnesota en 2018 ilustra cómo la lenta y laxa respuesta de la FDA puede representar un peligro para la salud pública. Ese año, el grupo de defensa del consumidor Public Citizen y más de 60 médicos y especialistas en ética médica alegaron que un gran hospital comunitario de Minneapolis operado por Hennepin Healthcare había violado los requisitos de consentimiento informado en ensayos que compararon la ketamina, un poderoso sedante y anestésico, con otros medicamentos para las personas agitadas que llegan a la sala de emergencias. Según los críticos, los médicos de urgencias no obtuvieron el consentimiento informado de los participantes en el ensayo, a pesar de que la ketamina tenía muchas más probabilidades de causar problemas respiratorios graves y trastornos del movimiento.

Los inspectores de la FDA confirmaron las fallas en el consentimiento informado, y llegaron a la conclusión de que el CEI de Hennepin había eliminado al requisito de obtener el consentimiento y no estableció otras medidas para proteger los derechos y el bienestar de esos sujetos. Además, los inspectores dijeron que los investigadores no informaron adecuadamente los eventos adversos graves. Sin embargo, la agencia no clasificó la inspección como OAI, ni envió una carta de advertencia.

La FDA ya sabía de supuestos problemas con la investigación de ketamina de Hennepin en el mismo hospital antes de recibir las acusaciones de Public Citizen. En 2014, la agencia inspeccionó un ensayo, dirigido por Brian Driver y James Miner, que comparaba la ketamina con otro fármaco que se utiliza para sedar a los pacientes antes de entubarlos para que puedan respirar. Al igual que en los ensayos posteriores, la agencia detalló las fallas en la obtención adecuada del consentimiento informado.

En una visita de seguimiento realizada en 2016, la FDA encontró que Driver y Miner no informaron adecuadamente de 13 muertes de pacientes al CEI de Hennepin. En respuesta a la FDA, Driver reconoció su error e informó de tres muertes, pero no abordó las otras 10, y la FDA no solicitó más información sobre ellas. En un correo electrónico a Science, Driver escribió que la FDA nunca había hablado de esas muertes adicionales con él, pero reconoció no haber informado sobre las muertes de las 13 personas señaladas inicialmente por la FDA, ni de otras 10 en otro ensayo que tampoco documentó. Driver atribuyó las 23 muertes a enfermedades agudas o lesiones no relacionadas con los medicamentos del estudio, como sepsis, accidente cerebrovascular y ataque cardíaco.

La FDA, a pesar de haber detectado problemas con los estudios de ketamina desde 2014, nunca emitió una carta de advertencia ni exigió que los investigadores de Hennepin modificaran los procedimientos de los ensayos. Tampoco impuso restricciones al

hospital ni al CEI, ni exigió que se comunicaran con los participantes en los ensayos clínicos que sufrieron eventos adversos para explicarles los resultados de la inspección.

Desde 2008, la FDA ha revocado la capacidad para investigar a 24 investigadores, en su mayoría por falsificación deliberada y repetida de datos u otra información. La descalificación prohíbe que los científicos reciban medicamentos o dispositivos experimentales, y que realicen cualquier ensayo que involucre medicamentos u otras sustancias reguladas por la FDA, pero las compañías farmacéuticas a menudo continúan derrochando dinero y prestigio con investigadores deshonrados. Además, mientras la FDA decide si descalifica o no a un investigador, un proceso que lleva, en promedio, más de 3 años, este puede seguir realizando ensayos clínicos.

Science presenta el ejemplo del alergólogo-inmunólogo de Oregón, James Baker. Entre 2009 y 2017, la FDA inspeccionó los ensayos dirigidos por Baker en cuatro ocasiones, e identificó violaciones en cada una de sus visitas. Baker prometió, una y otra vez, que mejoraría, pero repetidamente rompió sus promesas, y la agencia esperó hasta 2018 para descalificarlo.

Los abusos de Baker no fueron meros tecnicismos. La FDA dijo que "suponían riesgos innecesarios para los seres humanos y ponían en peligro la integridad de los datos". Los inspectores encontraron fallas en el consentimiento informado que involucraban a niños y adultos, algunos de los cuales recibieron medicamentos experimentales para la alergia o tratamientos inmunológicos o biológicos, a pesar de estar tomando otros medicamentos, como medicamentos para la tos y antibióticos, que podrían interactuar con ellos. No documentó ni hizo el seguimiento adecuado de la visita de un niño por dolor abdominal intenso a urgencias. Inscribió a personas que no cumplían los criterios de elegibilidad, o tenían problemas de salud que deberían haberlas descalificado y algunas participaron en más de un ensayo. La FDA dijo que las historias clínicas de Baker no estaban bien hechas, algunos pacientes recibieron sobredosis de medicamentos experimentales y varias veces realizó ensayos sin la aprobación del CEI. Baker reconoció a los inspectores de la agencia que uno de sus empleados, que no tenía credenciales médicas relevantes, recetó medicamentos a los participantes, y trabajó en 30 de sus ensayos.

La FDA finalmente descalificó a Baker tras sorprenderlo retocando muchos informes de ensayos clínicos que había realizado a partir de 2013. Los registros indicaron que realizó

exámenes de pacientes en Oregón cuando en realidad estaba en Las Vegas, Hawai y en otros lugares asistiendo a reuniones médicas y, en un caso, a una boda. (Los inspectores de la FDA se habían percatado en 2015 de que había falsificado los registros de manera similar, cuando admitió que se había "ido a pescar" en los días en que supuestamente vio pacientes del ensayo).

Los documentos de la FDA muestran que Baker realizó al menos 115 ensayos clínicos entre 2005 y 2017, algunos de los cuales eran estudios pivotaes. Sin embargo, la FDA lo descalificó al revisar solo algunos de esos ensayos, y no investigó los otros. Desde que la FDA detectó que Baker falsificaba los datos en 2016 hasta que lo descalificaron en el 2019, Sanofi le pagó US\$1,2 millones para hacer ensayos.

Sin embargo, Baker, a pesar de estar descalificado sigue beneficiándose. Sanofi transfirió la responsabilidad de los ensayos de Baker a otro médico que trabaja en su centro de investigación, y puede seguir llevando su otra compañía, Xtract Solutions, que provee tecnología para las alergia e inmunología a hospitales y médicos. En 2014, la FDA emitió una carta de advertencia a Baker y Xtract por supuestamente vender "dispositivos adulterados" y no establecer ni mantener procedimientos de control de calidad para sus sistemas de llenado de jeringas, cuyo objetivo es acelerar la administración de vacunas durante las pandemias.

Cuando la FDA no denuncia estas transgresiones, está protegiendo a los investigadores y a los patrocinadores de posibles juicios por malpráctica, en lugar de defender los intereses del público en general.

Tanto el artículo de Piller [1] como otro de Kashmira Gander [2] incluyen testimonios de expertos en la regulación de ensayos clínicos y de bioeticistas lamentando el deterioro de las labores de inspección de la FDA.

Referencias

1. Piller C. FDA's own documents reveal agency's lax, slow, and secretive oversight of clinical research FDA Science Magazine, 1 de octubre de 2020 <https://www.sciencemag.org/news/2020/10/fda-s-own-documents-reveal-agency-s-lax-slow-and-secretive-oversight-clinical-research>
2. Gander K. FDA Oversight of Clinical Trials Has Fallen Drastically Under Trump Compared With Obama FDA. Newsweek, 1 de octubre de 2020 <https://www.newsweek.com/fda-oversight-clinical-trials-trump-compared-obama-1535604>

☞ **Limitaciones en los ensayos clínicos que logran que la FDA apruebe los medicamentos contra el cáncer**
(*Limitations in clinical trials leading to anticancer drug approvals by the US Food and Drug Administration*).

Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V.

JAMA Intern Med. 2020 Aug 1;180(8):1108-1115. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2250.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539071/>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: aprobación regulatoria, medicamentos oncológicos, ensayos clínicos pivotales, FDA, diseños de ensayos clínicos, problemas de diseño, limitaciones de diseño

Resumen

Importancia: Si bien ha habido múltiples evaluaciones de ensayos clínicos que lograron que la FDA aprobara medicamentos contra el cáncer, el porcentaje acumulativo de aprobaciones que se han basado en ensayos con limitaciones sigue siendo incierto.

Objetivo: Determinar el porcentaje de ensayos clínicos con limitaciones en 4 dominios (no aleatorios, sin haber demostrado una ventaja significativa en la supervivencia general, uso inadecuado del cruzamiento, y uso de brazos de control subóptimos) que lograron la aprobación de un producto oncológico por parte de la FDA entre el 30 de junio de 2014 y el 31 de julio de 2019.

Diseño, entorno y participantes: Este análisis observacional incluyó todas las indicaciones de medicamentos contra el cáncer aprobadas por la FDA desde el 30 de junio de 2014 hasta el 31 de julio de 2019. Se investigaron todas las indicaciones y se evaluó el diseño, el período de inscripción y la medida primaria de impacto de cada ensayo clínico, y la presencia de limitaciones en los dominios de interés. Para establecer la terapia estándar se hizo una evaluación de la literatura y de las guías de atención publicadas un año antes del inicio de la inscripción en el ensayo clínico. Se analizó y evaluó si el crossover se había hecho de

forma óptima. Luego se calculó el porcentaje de aprobaciones basadas en ensayos clínicos con alguna o todas las limitaciones de interés.

Principales resultados y medidas: porcentaje estimado de ensayos clínicos con las limitaciones de interés que se utilizaron para que la FDA autorizara la comercialización de medicamentos oncológicos.

Resultados: En total se evaluaron 187 ensayos que llevaron a que la FDA emitiera 176 aprobaciones que incluían 75 medicamentos nuevos contra el cáncer. Sesenta y cuatro (34%) fueron ensayos clínicos de un solo brazo y 123 (63%) fueron ensayos clínicos aleatorios. Un total de 125 (67%) tenían al menos una limitación en los dominios de interés; 60 de los 125 ensayos (48%) fueron ensayos clínicos aleatorios. De los 123 ensayos clínicos aleatorios, 37 (30%) no demostraron aportar beneficios en la supervivencia general, 31 (25%) utilizaron un control subóptimo y 17 (14%) hicieron el cruzamiento de manera inapropiada.

Conclusiones y relevancia: Dos tercios de los medicamentos contra el cáncer se aprueban en base a ensayos clínicos con limitaciones en al menos uno de cuatro dominios esenciales. Los esfuerzos para minimizar estas limitaciones en el momento del diseño del ensayo clínico son esenciales para garantizar que los nuevos medicamentos contra el cáncer realmente mejoren los resultados en los pacientes con respecto a los estándares actuales.

☞ **Influencia y manejo de los conflictos de interés en ensayos clínicos aleatorios: entrevistas cualitativas**
(*Influence and management of conflicts of interest in randomised clinical trials: qualitative interview study*)

Østengaard Lasse, Lundh Andreas, Tjørnhøj-Thomsen Tine, Abdi Suhayb, Gelle Mustafa H A, Stewart Lesley A et al.

BMJ 2020; 371:m3764

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3764>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Objetivo Caracterizar y analizar las experiencias de los investigadores que hacen ensayos con conflictos de interés en ensayos clínicos en los que habían trabajado previamente, las estrategias de gestión que utilizaron para minimizar su posible influencia, y sus experiencias y opiniones sobre los conflictos de interés en general.

Diseño: Entrevistas cualitativas.

Participantes. Investigadores que hacen ensayos clínicos y que han participado en al menos 10 ensayos clínicos y son expertos en metodología o estadística. Los investigadores representan diversas ubicaciones geográficas, antecedentes educativos con diferentes tipos de financiadores. Se identificó a los entrevistados mediante búsquedas en Web of Science y utilizando un muestreo de bola de nieve. Se contactó a 52 investigadores que hacen

ensayos clínicos por correo electrónico y 20 aceptaron la entrevista.

Método. Entrevistas realizadas por teléfono, grabadas, transcritas textualmente, importadas a NVivo 12 y analizadas haciendo una condensación sistemática de texto. Entrevistas semiestructuradas enfocadas en los conflictos de interés financieros y no financieros.

Resultados. Los entrevistados habían participado en una mediana de 37,5 ensayos, y eran principalmente médicos varones que tenían experiencia con financiadores de ensayos comerciales y no comerciales. Surgieron dos temas predefinidos (influencia de los conflictos de interés y estrategias de manejo) y dos temas adicionales (definición y reporte de conflictos de interés). Los ejemplos de cómo percibían la influencia de los conflictos de interés fueron: elección de un comparador inferior, manipulación

del proceso de asignación al azar, detención prematura de los ensayos, fabricación de datos, bloqueo del acceso a los datos y exageración (p. ej., interpretación demasiado favorable de los resultados). Los ejemplos de estrategias para manejar conflictos de interés incluyeron: procesos para la divulgación de conflictos, excluir al financiador en los procesos de diseño y análisis, comités independientes, contratos que garanticen el acceso completo a los datos y el que no hubiera ninguna restricción por parte del financiador en el análisis y la presentación de informes.

Los entrevistados utilizaron diferentes definiciones o umbrales para lo que consideraban conflictos de interés y describieron diferentes criterios sobre cuándo informarlos. Algunos entrevistados consideraron que los conflictos de interés de tipo

financiero no comercial (p. ej., financiación de ensayos por agencias gubernamentales de salud con una agenda política) eran igual o más importantes que los conflictos de interés financiero comerciales (p. ej., financiación de compañías farmacéuticas y de dispositivos), pero más difíciles de informar y gestionar.

Conclusión. Este estudio describe cómo los investigadores de ensayos perciben los conflictos de interés que influyeron indebidamente en los ensayos clínicos en los que habían trabajado, y las estrategias de gestión que utilizaron para prevenir estas influencias. Los resultados indicaron que había mucha variación en la comprensión de los investigadores sobre lo que constituye un conflicto de interés y cuándo se debe informar.

Carta abierta al Ministro de Salud de EE UU solicitando información sobre ensayos clínicos COVID -19

20 de octubre de 2020

https://law.yale.edu/sites/default/files/area/clinic/document/mfia_open_letter_to_secretary_azar.pdf

The Honorable Alex M. Azar II
Secretary
Department of Health and Human Services
200 Independence Avenue, S.W.
Washington, D.C. 20201

CC: Líderes del NIH y de las empresas involucradas

Estimado Secretario Azar:

Nosotros, los abajo firmantes, somos investigadores, académicos, profesionales y activistas en los campos de la medicina, la salud pública y las políticas de salud. Algunos de nosotros hemos trabajado con el gobierno ejecutivo y hemos desarrollado e implementado políticas relacionadas con la ciencia y con la salud.

Escribimos en un momento crítico. Los científicos del sector público y privado han estado trabajando a una velocidad sin precedentes para desarrollar una vacuna segura y eficaz que frene la pandemia de COVID-19. Todos esperamos tener pronto una vacuna de este tipo. Pero muchos estadounidenses están nerviosos por la posibilidad de que se tome una decisión apresurada o politizada [1]. Le escribimos para instarlo a ofrecer mayor transparencia a los investigadores y al público sobre el diseño de todos los ensayos clínicos de vacunas COVID-19 que esté realizando cualquier empresa con la ayuda de fondos federales. Una mayor apertura mejorará la confianza del público, pues permitirá que investigadores independientes validen los protocolos de los ensayos e identifiquen cualquier aspecto que pueda contribuir a mejorarlos. De hecho, la transparencia es una de las pocas herramientas de que disponemos para aumentar la confianza del público en cualquier vacuna que haya demostrado ser segura y eficaz. También ayudará a proteger la reputación a largo plazo de las agencias de salud pública de nuestra nación, y permitirá que los investigadores aporten más en este momento de gran necesidad pública [2].

Generalmente, los documentos detallados del diseño de los ensayos no se comparten con los investigadores y el público, pero lo que ahora está en juego es enorme y justifica este paso. Compartir esa información es particularmente apropiado dada la gran inversión pública, sin precedentes, para el desarrollo de una

serie de candidatos a vacunas líderes a través de Operation Warp Speed [3], así como los acuerdos a los que ha llegado el gobierno para comprar millones de dosis de vacunas autorizadas de compañías como Pfizer, que está realizando pruebas fuera de Operation Warp Speed [4]. Creemos que el intercambio de la información de resultados será importante, pero aquí nos centramos en la información sobre el diseño de los ensayos como un paso inicial fundamental para mejorar la comprensión científica y la confianza del público.

Aplaudimos a Pfizer [5], AstraZeneca [6], Moderna [7] y Janssen [8] por haber publicado durante las últimas semanas bastante información sobre los protocolos de los ensayos de las vacunas. Esta divulgación generó una ola de cobertura mediática positiva para las empresas, provocó su rápida revisión por parte de científicos independientes, que criticaron y respaldaron el diseño del ensayo, y ayudó a recuperar la confianza del público en los candidatos a vacunas de estas empresas.

Sin embargo, se puede (y se debe) divulgar más información para garantizar que el proceso de desarrollo se ejecuta adecuadamente y poder confiar en cualquier vacuna que finalmente se apruebe. En particular, creemos que la publicación de los siguientes documentos para todos los ensayos en curso tiene un valor científico importante, y que no plantea riesgos para la protección de los secretos comerciales o la privacidad del paciente:

- (1) No solo los protocolos de los ensayos vigentes, sino todas las versiones y enmiendas, para cada fase de todos los ensayos clínicos respaldados por Operation Warp Speed;
- (2) los planes de análisis estadístico, incluyendo las enmiendas, para todos los ensayos de vacunas en curso y los que se hayan concluido;
- (3) las reglas de interrupción y las responsabilidades de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB) para todos los ensayos de vacunas en curso y que se hayan finalizado;
- (4) los formularios muestra de informe de caso (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y que se hayan finalizado;

- (5) los formularios de consentimiento (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y que se hayan finalizado;
- (6) las actas de las reuniones de la Junta de Revisión Institucional (IRB – o Comités de Ética en Investigación) de la institución líder para todos los ensayos de vacunas en curso y que se hayan concluido, si las tiene el HHS; y
- (7) los acuerdos de ensayos clínicos con los NIH y cualquier otra agencia gubernamental relevante.

En un archivo adjunto, enumeramos toda la información relacionada con el diseño de ensayos clínicos que entendemos que aún no ha sido divulgada por las empresas que cuentan con el respaldo de Operation Warp Speed o del gobierno federal. Creemos que esta información puede y debe ser divulgada tan pronto como sea posible (consulte el Anexo A). Nuestra lista adjunta no es exhaustiva y alentamos al HHS a adoptar una política de transparencia en el diseño de ensayos que vaya más allá de las empresas enumeradas.

Le pedimos que emita una declaración antes del martes 27 de octubre, identificando toda la información que tienen las agencias del HHS (incluyendo los NIH y la FDA) y un calendario para su divulgación al público. También le instamos a que, para cualquier información que no esté en posesión de las agencias del HHS, solicite públicamente la cooperación de los fabricantes de vacunas para completar las divulgaciones necesarias y así garantizar la confianza en los ensayos clínicos y permitir un análisis científico de buena calidad de los protocolos de los ensayos.

Sinceramente,

Peter Doshi, University of Maryland School of Pharmacy
 Gregg Gonsalves, Yale School of Public Health
 Amy Kapczynski, Yale Law School
 Harlan Krumholz, Yale School of Medicine
 Peter Lurie, Center for Science in the Public Interest
 Christopher Morten, New York University School of Law
 Joseph S. Ross, Yale School of Medicine
 Caleb Alexander, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
 Sam Avrett, The Fremont Center
 David Barr, The Fremont Center
 Alison Bateman-House, New York University Grossman School of Medicine
 Arthur L. Caplan, New York University Grossman School of Medicine
 Holly Fernandez Lynch, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
 Steven Joffe, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
 Aaron S. Kesselheim, Harvard Medical School
 James Krellenstein, PrEP4All
 Jennifer Miller, Yale School of Medicine
 David M. Oshinsky, New York University Grossman School of Medicine
 Brendan Parent, New York University Grossman School of Medicine
 Christopher Robertson, Boston University School of Law
 Rachel Sachs, Washington University in St. Louis School of Law

Ameet Sarpatwari, Harvard Medical School
 Jason M. Schultz, New York University School of Law
 Peter Staley, independent activist
 Deborah A. Zarin, Brigham and Women's Hospital

Anexo A: Documentos de ensayos clínicos para los seis candidatos principales a la vacuna COVID-19 que no han sido divulgados

Según nuestro leal saber y entender, la información pendiente incluye lo siguiente:

Pfizer no ha publicado:

- (1) Todas las versiones y enmiendas a sus protocolos de ensayos para cada fase de los ensayos clínicos que se realizarán en EE UU, Argentina, Brasil, Sudáfrica y Turquía;
- (2) planes de análisis estadístico, incluyendo enmiendas, para sus ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (3) las reglas para parar los ensayos y las responsabilidades de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (4) una muestra del formulario de los informes de casos (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (5) una muestra del formulario de consentimiento (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (6) las actas de las reuniones de la Junta de Revisión Institucional de la institución líder para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados; y
- (7) los acuerdos de ensayos clínicos con los NIH y cualquier otra agencia gubernamental relevante.

AstraZeneca no ha publicado:

- (1) Todas las versiones y enmiendas a sus protocolos de ensayos para cada fase de ensayos clínicos en EE UU, Reino Unido, Brasil, India, Japón y Sudáfrica;
- (2) planes de análisis estadístico, incluyendo enmiendas, para sus ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (3) reglas de suspensión y las responsabilidades de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (4) formularios muestra de informe de casos (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (5) formularios muestra de consentimiento (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (6) actas de las reuniones de la Junta de Revisión Institucional de la institución líder para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados; y
- (7) acuerdos de ensayos clínicos con los NIH y cualquier otra agencia gubernamental relevante.

Moderna no ha publicado:

- (1) Todas las versiones y enmiendas a sus protocolos de ensayos para cada fase de los ensayos clínicos;

- (2) planes de análisis estadísticos, incluyendo enmiendas, para sus ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (3) reglas de suspensión y responsabilidades de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (4) formularios muestra de informe de casos (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (5) formularios muestra de consentimiento (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (6) actas de las reuniones de la Junta de Revisión Institucional de la institución líder para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados; y
- (7) acuerdos de ensayos clínicos con los NIH y cualquier otra agencia gubernamental relevante.

Janssen no ha publicado:

- (1) Todas las versiones y enmiendas a sus protocolos de ensayos para cada fase del ensayo clínico en EE UU y Bélgica;
- (2) planes de análisis estadísticos, incluyendo enmiendas, para sus ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (3) reglas de suspensión y responsabilidades de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (4) formularios muestra de informe de casos (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (5) formularios de consentimiento (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (6) actas de las reuniones de la Junta de Revisión Institucional de la institución líder para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (7) acuerdos de ensayos clínicos con los NIH y cualquier otra agencia gubernamental relevante.

Merck & Co. no ha publicado ningún protocolo que ayude en la revisión independiente del desarrollo de vacunas. Le instamos a que exija a Merck & Co. que publique:

- (1) Todas las versiones y enmiendas a sus protocolos de ensayos para cada fase de los ensayos clínicos;
- (2) planes de análisis estadísticos, incluyendo las enmiendas, para sus ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (3) reglas de suspensión y responsabilidades de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (4) formularios muestra de informe de casos (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (5) formularios de consentimiento (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (6) actas de las reuniones de la Junta de Revisión Institucional de la institución líder para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados; y
- (7) acuerdos de ensayos clínicos con los NIH y cualquier otra agencia gubernamental relevante.

Novavax no ha publicado ningún protocolo que ayude en la revisión independiente del desarrollo de vacunas. Le instamos a que exija a Novavax a que publique:

- (1) Todas las versiones y enmiendas a sus protocolos de ensayos para cada fase de los ensayos clínicos que se realizarán en EE UU, Australia, Sudáfrica y el Reino Unido;
- (2) planes de análisis estadístico, incluyendo enmiendas, para sus ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (3) reglas de suspensión y responsabilidades de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (4) formularios muestra de informe de casos (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (5) formularios de consentimiento de muestra (en blanco) para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados;
- (6) actas de las reuniones de la Junta de Revisión Institucional de la institución líder para todos los ensayos de vacunas en curso y finalizados; y
- (7) acuerdos de ensayos clínicos con los NIH y cualquier otra agencia gubernamental relevante.

Referencias

- 1 See, e.g., Alec Tyson, Courtney Johnson, and Cary Funk, U.S. Public Now Divided Over Whether to Get COVID-19 Vaccine, PEW RESEARCH CENTER (Sept. 17, 2020), <https://www.pewresearch.org/science/2020/09/17/u-s-publicnow-divided-over-whether-to-get-covid-19-vaccine/>
- 2 Liam Bendickson, Joshua M. Sharfstein & Aaron S. Kesselheim, Increase Transparency at the FDA: We Need Sunlight to Fight the Pandemic, STAT (Sept. 29, 2020), <https://www.statnews.com/2020/09/29/increasetransparency-at-the-fda-we-need-sunlight-to-fight-the-pandemic> .
- 3 As early as June, nearly \$3 billion had been allocated, “no strings attached,” for research, development, and manufacturing of Operation Warp Speed vaccines. Zain Rizvi, The People’s Vaccine, PUBLIC CITIZEN (June 11, 2020), <https://www.citizen.org/article/the-peoples-vaccine>. Since then, the administration has ceased providing detailed breakdowns of how BARDA funding is allocated, but reports indicate that the budget for Operation Warp Speed has grown to “as large as \$18 billion.” John Tozzi, Riley Griffin & Shira Stein, Trump Administration Dips into Protective Gear, CDC Funds to Fund Vaccine Push, BLOOMBERG (Sept. 23, 2020, 6:00 AM EDT), <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-09-23/how-much-is-the-trump-administration-spending-on-avaccine> .
- 4 See, e.g., U.S. Government Engages Pfizer to Produce Millions of Doses of COVID-19 Vaccine, U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (July 22, 2020), <https://www.hhs.gov/about/news/2020/07/22/us-governmentengages-pfizer-produce-millions-doses-covid-19-vaccine.html>.
- 5 A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study To Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of Sars-Cov-2 RNA Vaccine Candidates Against Covid-19 in Healthy Individuals, PFIZER (Sept. 2020), https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001_Clinical_Protocol.pdf
- 6 A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study in Adults to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19, ASTRAZENECA (Sept. 17, 2020), <https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791->

[0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf](https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf)

7 A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older, MODERNA (Aug. 20, 2020), <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>.

8 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26.COVS.2 for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults Aged 18 Years and Older, JANSSEN VACCINES & PREVENTION B.V. (Sept. 15, 2020), <https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol>.

Ensayos Clínicos y Ética

Ciertas vacunas COVID-19 ¿podrían aumentar la vulnerabilidad al virus del SIDA? (*Could certain COVID-19 vaccines leave people more vulnerable to the AIDS virus?*)

Jon Cohen

Science Magazine, 19 de octubre de 2020

<https://www.sciencemag.org/news/2020/10/could-certain-covid-19-vaccines-leave-people-more-vulnerable-aids-virus>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: COVID 19, vacuna COVID, adenovirus, riesgo VIH, Sudáfrica, vacuna del ébola, vacuna VIH

Ciertos candidatos a vacuna COVID-19 podrían aumentar la susceptibilidad al VIH, advierte un grupo de investigadores que en 2007 se enteró de que una vacuna experimental contra el VIH había aumentado, en algunas personas, el riesgo de infección por el virus del SIDA. Estas preocupaciones se han filtrado en el contexto de la carrera por la vacuna para detener la pandemia de coronavirus, pero ahora los investigadores han publicado una "advertencia", en parte porque los ensayos de esos candidatos pueden comenzar pronto en lugares que han sufrido epidemias por VIH, como Sudáfrica.

Algunas vacunas aprobadas y experimentales utilizan a una variedad de adenovirus, que pueden causar el resfriado común, que a menudo son inofensivos. El desafortunado ensayo de la vacuna contra el VIH utilizó una cepa modificada conocida como adenovirus 5 (Ad5) para transportar al cuerpo el gen de la proteína de superficie del virus del SIDA. Cuatro vacunas candidatas a COVID-19 que se encuentran actualmente en ensayos clínicos en varios países, incluyendo EE UU, utilizan el Ad5 como "vector" para transportar el gen de la proteína de superficie del SARS-CoV-2, la causa viral de la pandemia; dos de ellos han avanzado a estudios de eficacia de fase III a gran escala en Rusia y Pakistán.

En la edición de hoy de *The Lancet*, cuatro investigadores con experiencia advierten sobre los candidatos a la vacuna COVID-19 y relatan su experiencia cuando implementaron el ensayo de vacuna STEP contra el SIDA controlado con placebo. Un análisis preliminar de STEP descubrió que los hombres no circuncidados que habían sido infectados naturalmente con Ad5 antes de recibir la vacuna se volvieron especialmente vulnerables al virus del SIDA. La vacuna, fabricada por Merck, había sido la principal esperanza para lo que entonces era una búsqueda de 20 años de una vacuna que pudiera contrarrestar el VIH. Pero, después de que aparecieran los resultados de STEP, la investigación en ese campo cayó en picada. "Me tomó una década recuperarme", dice uno de los coautores de la correspondencia publicada en *The Lancet*, Lawrence Corey del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson.

Corey, quien ahora codirige la red de prevención de COVID-19 en EE UU y está probando vacunas a instancias de los Institutos Nacionales de Salud, dice que él y sus coautores decidieron compartir la información porque las vacunas COVID-19 basadas en Ad5 pronto podrían probarse en poblaciones con alta prevalencia del VIH y, por tanto, tienen un mayor riesgo de infección accidental durante el ensayo clínico. "Si estuviera en un país de África subsahariana y tuviera que tomar una decisión sobre la vacuna contra el SARS-CoV-2 que desearía para la población general de mi país, no veo razones para elegir a una que utilice el vector Ad5 [vacuna] cuando hay muchas otras opciones", dice Corey.

El efecto contraproducente en STEP, que evaluó la eficacia de la vacuna Merck en personas con alto riesgo de infección por VIH en las Américas y Australia, también apareció en un segundo estudio de la misma vacuna, denominado Phambili,. Se estaba llevando a cabo simultáneamente en Sudáfrica y se detuvo anticipadamente debido a los datos de STEP.

El mecanismo por el que la vacuna Ad5 de Merck aumentó el riesgo de transmisión del VIH en STEP y Phambili sigue siendo confuso. El editorial de *The Lancet* detalla varias posibilidades, incluyendo la disminución de la inmunidad al VIH, la mejora de la replicación del virus del SIDA o la génesis de más células diana para él.

Además de las candidatas a la vacuna Ad5 COVID-19, varias otras vacunas líderes, incluyendo las fabricadas por Johnson & Johnson y AstraZeneca / la Universidad de Oxford, utilizan diferentes adenovirus como vectores. No hay evidencia de que esos adenovirus aumenten el riesgo de infección por el VIH.

De las candidatas a la vacuna COVID-19 basadas en Ad5, la de CanSino Biologics, con sede en China, es la que más se ha desarrollado. En un informe publicado en *Lancet* en mayo, los investigadores de la compañía reconocieron la posibilidad "controvertida" de que su vector aumentara el riesgo de infección por el VIH y dijeron que lo vigilarían durante los ensayos clínicos. La vacuna COVID-19 de CanSino se está probando en ensayos en Rusia y Pakistán, donde se espera inscribir a más de 40,000 personas, y la compañía está discutiendo el inicio de ensayos en Arabia Saudita, Brasil, Chile y México.

China ya ha aprobado una vacuna CanSino contra el ébola que utiliza el vector Ad5. Yu Xuefeng, director ejecutivo de CanSino, ha dicho a *Science* que el riesgo de mayor susceptibilidad al VIH podría limitarse a las vacunas Ad5 que producen una proteína del virus del SIDA. "Aún no hay una respuesta clara", dice Yu. "Ciertamente no hemos visto nada con la vacuna contra el ébola".

La vacuna de la empresa contra el ébola se probó en una población de Sierra Leona que, señala, tenía una prevalencia de VIH relativamente alta, por lo que era más probable que se hubiera detectado el problema, si existiera.

El Instituto de Investigación Gamaleya de Rusia tiene un candidato a vacuna COVID-19 que usa una combinación de vectores Ad5 y Ad26; ahora se está haciendo un ensayo de eficacia en ese país.

La semana pasada, ImmunityBio recibió la aprobación de la FDA para comenzar los ensayos de su vacuna COVID-19 en humanos, que usa Ad5 como vector. El primer ensayo se llevará a cabo en Newport Beach, California, pero Patrick Soon-Shiong, director ejecutivo de la empresa, dice que también espera probarlo en Sudáfrica, donde creció y estudió medicina.

Soon-Shiong califica a los resultados del estudio STEP como "muy, muy difusos" y enfatiza que en el Ad5 de ImmunityBio se han eliminado cuatro genes, por lo que las respuestas inmunes que desencadena son más débiles. "Está neutralizada en un 90%", dice.

ImmunityBio está discutiendo con científicos y reguladores de Sudáfrica los riesgos de hacer un ensayo allí para probar su vacuna Ad5 COVID-19 modificada. El proceso de consentimiento informado para ese estudio informaría a los participantes sobre los posibles riesgos, dados los resultados anteriores de STEP y Phambili.

Soon-Shiong enfatiza que la vacuna COVID-19 experimental de su compañía, a diferencia de cualquier otro candidato que usa un adenovirus como vector, presenta dos genes diferentes del SARS-CoV-2 y, por lo tanto, podría ofrecer más protección contra infecciones o enfermedades. ¿Por qué solo probar esto en enclaves ricos del sur de California, se pregunta? "¿Por qué no Sudáfrica? ¿Por qué no para las personas desatendidas del mundo?"

La pediatra Glenda Gray, que dirige el Consejo de Investigación Médica de Sudáfrica y fue presidenta del protocolo de Phambili, ha participado en varias discusiones con el equipo de ImmunoBio. "Cuando [Soon-Shiong] se puso en contacto con Sudáfrica, obviamente estábamos bastante preocupados", dice Gray. "Todos los que participamos en Phambili estábamos bastante traumatizados por lo sucedido y preguntamos si se quería hacer algo en Sudáfrica".

Pero después de varios meses de deliberaciones, los sudafricanos concluyeron que los reguladores deberían considerar un pequeño ensayo con la vacuna en personas con bajo riesgo de infección por el VIH, dice Gray. "Decidimos no abandonarlo todo, todavía", agrega. "Si sigue adelante en Sudáfrica, debe haber una gran consulta con las comunidades, y tenemos que asegurarnos doblemente de que los participantes comprendan lo que sucedió en el pasado".

Gray dice que Sudáfrica aprecia la oferta de ImmunoBio de permitir que el país fabrique el producto. "Estamos en medio de una epidemia de COVID-19 en Sudáfrica, y no sabemos si alguna vez tendremos acceso al conjunto de vacunas" producidas en otros lugares, dice.

La decisión de seguir adelante insiste, debe dejarse en manos de científicos, reguladores y comités de ética sudafricanos. "Es increíblemente condescendiente que la gente determine qué ciencia es buena o mala para otros países", dice. "Todo el mundo conoce Phambili y STEP, y los científicos entienden que es importante ser cautelosos".

Gray, quien con Corey es coautor de artículos sobre vacunas contra el VIH y los otros tres autores de la carta al Lancet, dice que no hay respuestas fáciles. "¿Qué pasa si esta vacuna es la vacuna más eficaz?" pregunta. "Si resulta ser una vacuna importante, tendremos algo de experiencia con ella".

China administra vacunas Covid-19 no probadas, con riesgos desconocidos, a miles de personas (*China gives unproven Covid-19 vaccines to thousands, with risks unknown*)

Sui-Lee Wee

New York Times, 26 de septiembre de 2020

<https://www.nytimes.com/2020/09/26/business/china-coronavirus-vaccine.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Se ha inyectado a los empleados de las compañías farmacéuticas, a los funcionarios del gobierno y otros fuera del proceso habitual del ensayo. Otros la recibirán pronto, desconcertando a los expertos que se preocupan por los posibles efectos secundarios.

Sinovac, un fabricante de medicamentos con sede en Beijing, dijo que más de 10.000 personas de esa ciudad han recibido el candidato a la vacuna Covid-19.

Primero se vacunó a los trabajadores de las empresas estatales (<https://www.nytimes.com/2020/07/16/business/china-vaccine-coronavirus.html>). Luego, a los funcionarios gubernamentales y al personal de la empresa de vacunas. A continuación: los profesores, los empleados de supermercados y las personas que viajan a las zonas de riesgo en el extranjero.

El mundo todavía no cuenta con una vacuna contra el coronavirus que haya probado ser efectiva, pero eso no ha impedido que los funcionarios chinos intenten inocular a decenas de miles, si no cientos de miles, de personas fuera del proceso tradicional del ensayo. Se están inyectando tres candidatas a vacunas a trabajadores que el gobierno considera esenciales, y a muchos otros, incluyendo a los empleados de las propias empresas farmacéuticas.

Los funcionarios están diseñando planes para administrar las vacunas a más personas, citando el uso por emergencia, lo que equivale a hacer una gran apuesta porque las vacunas eventualmente demostrarán ser seguras y eficaces.

La prisa de China ha desconcertado a los expertos mundiales. Ningún otro país ha inyectado a tanta gente con vacunas no probadas fuera del proceso que se utiliza habitualmente para probar los medicamentos.

Las candidatas a vacunas se encuentran en ensayos de fase 3, o en las últimas etapas de prueba, que en su mayoría se realizan fuera de China. Las personas que participan en ensayos son

monitoreadas de cerca. No está claro que China esté haciendo eso con todos los que están recibiendo las vacunas dentro del país.

Estas vacunas no probadas podrían tener efectos adversos. Las vacunas ineficaces pueden generar una falsa sensación de seguridad y fomentar un comportamiento que podría provocar aún más infecciones.

El amplio uso de vacunas también plantea problemas de consentimiento, especialmente en el caso de los empleados de los fabricantes de vacunas chinas y de las empresas estatales, quienes podrían sentirse presionados a participar. Las empresas han pedido que las personas que reciben la vacuna firmen un acuerdo de no divulgación que les impide hablar de ello con los medios de comunicación.

"Mi preocupación por los empleados de las empresas es que les puede resultar difícil negarse", dijo el Dr. Kim Mulholland, pediatra del Instituto de Investigación Infantil Murdoch en Melbourne, Australia, que ha estado involucrado en la supervisión de muchos ensayos de vacunas, incluyendo los de una vacuna Covid-19.

Mientras China compite con Estados Unidos y otros países en el desarrollo de una vacuna, sus rivales se mueven con más cautela. Las empresas estadounidenses se han comprometido a examinar minuciosamente una vacuna antes de permitir su uso generalizado, a pesar de la presión del presidente Trump para ir más rápido. En Rusia, el primer país en aprobar una vacuna, incluso antes de que se completaran los ensayos, las autoridades aún no la han administrado a una gran población, según funcionarios y expertos en salud.

No se sabe cuántos residentes en China han recibido vacunas contra el coronavirus. Sinopharm, una empresa estatal china con un candidato a vacuna en la última etapa de los ensayos clínicos ha dicho que cientos de miles de personas han recibido sus inyecciones. Sinovac, una empresa con sede en Beijing, dijo que en esa ciudad más de 10.000 personas habían sido inyectadas con su vacuna. Por separado, dijo que casi todos sus empleados, alrededor de 3.000 en total, y sus familias la habían recibido.

Phoenix Television, con sede en Hong Kong, dijo este mes que sus periodistas chinos habían recibido la vacuna Sinopharm.

Tao Lina, un experto en vacunas que reside en Shanghai, dijo que parte de la motivación del gobierno era "probar" la voluntad del público de recibir una vacuna, estableciendo las bases para una aceptación más amplia.

"Creo que esto lo hace nuestro país para ver cómo reacciona la gente", dijo Tao, ex inmunólogo del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Shanghai. "Es decir, incluso sin una epidemia, todos deberían considerar la posibilidad de un resurgimiento y sopesar si quieren recibir una vacuna o no".

El viernes, Zheng Zhongwei, funcionario de la Comisión Nacional de Salud de China, dijo que el gobierno había "ganado la comprensión y el apoyo" de la Organización Mundial de la Salud después de que el gabinete de China aprobara el programa de uso por emergencia. Un portavoz de la OMS dijo el sábado

que China había emitido una "autorización de uso por emergencia nacional", que se emiten a discreción de los países y no están sujetos a la aprobación de la OMS.

Los candidatos a vacunas que están en ensayos de fase 3 se han probado previamente en grupos más pequeños de personas. La fase 3 implica administrar un candidato y un placebo a cientos más, para ver si son seguras y efectivas para detener el coronavirus. Hay aproximadamente 100.000 personas involucradas en esos ensayos, según divulgaciones de la empresa china. Sin embargo, prácticamente todos se encuentran en otros países, porque el coronavirus en China está controlado, en gran medida.

Aun así, el gobierno chino ya había aprobado tres vacunas para uso por emergencia. En julio, dijo que priorizaría para la entrega de las vacunas a los trabajadores de salud, al personal de prevención de epidemias, a los funcionarios de inspección fronteriza y a las personas que "garantizan las operaciones básicas de la ciudad".

Ahora, parece que esos grupos se podrían estar ampliando.

Este mes, el gobierno de Shaoyang, una ciudad en la provincia de Zhejiang, pidió a los funcionarios locales que identificaran a más personas que pudieran calificar como "usuarios por emergencia". Se recomendó la inclusión de personas de las escuelas, jardines de infancia y hogares de ancianos, así como también de viajeros que se dirigen a "áreas de riesgo medio a alto".

Otros avisos gubernamentales han pedido a los funcionarios locales que identifiquen a las personas candidatas a recibir vacunas, aunque no siempre estaba claro si serían inoculadas antes o después de que las vacunas hubieran superado los ensayos de fase 3.

Los duros esfuerzos de contención parecen haber controlado el virus en la mayor parte de China. Aun así, en los últimos meses, los brotes en Beijing y el lejano oeste han asustado a los líderes del país, a quienes les preocupa que los bloqueos puedan interrumpir la recuperación económica. A los expertos en salud pública chinos también les preocupa que la llegada del invierno y la necesidad de mantener a la gente en el interior puedan originar otro brote.

Un alto funcionario chino dijo este mes que una vacuna podría estar disponible para el público a partir de noviembre. Ese mismo día, un portavoz del Ministerio de Relaciones Exteriores de los Emiratos Árabes Unidos dijo en Twitter que el gobierno había autorizado que la vacuna Sinopharm se administrara a sus trabajadores de primera línea, tras los exitosos ensayos de Fase 3 que se realizaron en los Emiratos.

Raina MacIntyre, quien dirige el programa de bioseguridad en el Instituto Kirby de la Universidad de New South Wales en Sydney, Australia, dijo que no recomendaría el uso por emergencia de las vacunas antes de la conclusión de los ensayos de fase 3. AstraZeneca, la compañía británico-sueca, detuvo este mes los ensayos de etapa tardía en Estados Unidos con un candidato a vacuna después de que un voluntario se enfermara gravemente por razones desconocidas.

Las vacunas defectuosas pueden causar problemas de salud importantes. En 2017, los niños que recibieron una vacuna contra el dengue de Sanofi se enfermaron más (<https://www.nytimes.com/2017/12/17/health/sanofi-dengue-vaccine-philippines.html>). Los niños vacunados contra el virus respiratorio sincitial, o R.S.V., en la década de 1960 también sufrieron efectos secundarios, por lo que los ensayos se desecharon.

Las campañas de inoculación amplias también aumentan el riesgo de recibir múltiples vacunas, lo que podría tener efectos adversos en la respuesta inmunitaria de una persona.

"Antes de obtener los resultados de un ensayo de Fase 3 pueden pasar de tres a seis meses; no es tanto", dijo el Dr. MacIntyre.

"Podría estar enturbiando las aguas para cuando tengamos datos de ensayos de Fase 3 para la mejor vacuna posible".

Sin embargo, es posible que China no quiera esperar.

En una entrevista con la Televisión Central de China, la emisora estatal, el Sr. Zheng, funcionario de salud, dijo que cuando llegara el clima frío, el gobierno podría considerar ampliar el alcance de quiénes calificaron para uso de emergencia, agregando personas que trabajan en mercados, transporte y la industria de servicios.

"El objetivo es primero establecer una barrera inmunológica entre poblaciones especiales, de modo que las operaciones de las ciudades estén garantizadas", dijo Zheng.

Los fabricantes de vacunas y los gobiernos locales enfatizan que la participación es voluntaria, y muchas personas que se vacunan pagan una cantidad considerable para hacerlo. Según los avisos del gobierno, las vacunas costarían alrededor de US\$148, lo que las pondría fuera del alcance de muchos en un país donde 600 millones de personas tardan un mes en ganar esa cantidad (<https://www.scmp.com/economy/china-economy/article/3086678/china-rich-or-poor-nations-wealth-debate-muddied-conflicting>).

No está claro si a los receptores de la vacuna se les ha advertido sobre todos los riesgos de usar una vacuna no aprobada.

El Dr. Mulholland, del instituto Murdoch, dijo que administraría una vacuna experimental contra el coronavirus solo a los trabajadores de la salud, especialmente en lugares como Brasil, que tiene una de las incidencias más alta de casos del mundo, y continuaría monitoreándolos. "Se les puede educar sobre posibles riesgos", dijo.

Jerome Kim, director del Instituto Internacional de Vacunas, dijo que le gustaría saber si las autoridades chinas estaban dando seguimiento a los receptores de la vacuna. Le preocupa que las personas puedan tener comportamientos de riesgo si creen que están protegidas por una vacuna de eficacia desconocida.

"Eso tiene todo tipo de consecuencias negativas", dijo el Dr. Kim. "Podrían estar infectados y no saberlo, o podrían estar propagando la infección porque si la vacuna funciona parcialmente son relativamente asintomáticos".

Esa posibilidad parece no haber desconcertado a muchos en China.

Un martes reciente, Chen Deming, un exministro de comercio, se jactó en un foro de comercio e inversión en Beijing de que no necesitaba usar una máscara porque en los ensayos de Fase 3 le habían dado la vacuna. "Todos, por favor, relájense", dijo, provocando risas y aplausos de la audiencia.

Más tarde, en una entrevista al margen del evento, Chen, quien cumplirá 71 años este año, dijo que su vacuna fue desarrollada por Sinopharm y que había desarrollado anticuerpos para protegerse contra el coronavirus. Dijo que un tercio del personal del Ministerio de Comercio se había unido a él para solicitar la vacuna.

"Como a veces voy al extranjero, solicité tomarla", dijo Chen a un reportero del New York Times. Más tarde, agregó: "¿Tú también quieres una inyección?"

Keith Bradsher contribuyó con el reportaje. Amber Wang, Claire Fu y Liu Yi contribuyeron con la investigación.

Nota de Salud y Fármacos: La falta de referencias en el texto nos impide comprobar si toda la información descrita es correcta.

¿Qué lineamientos bioéticos y biojurídicos se debe seguir al realizar pruebas farmacogenéticas y farmacogenómicas para proteger los datos genéticos y los derechos de los participantes en ensayos clínicos de psiquiatría en Colombia?☆

Pacheco Padrón AP, Daelé RamosGil F

Revista Colombiana de Psiquiatría, septiembre 2020

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034745018301008> (\$\$\$)

Resumen

El presente artículo es el resultado de una investigación, desde las perspectivas bioética y biojurídica, acerca de los lineamientos existentes en Colombia para el manejo de las pruebas farmacogenómicas y farmacogenéticas en los ensayos clínicos. La revisión de la legislación existente en nuestro medio se comparó con estándares internacionales y los propuestos por organismos supranacionales. Se encontró que en Colombia falta una regulación específica en esta área, lo que expone a una serie de riesgos bioéticos y jurídicos a los participantes e investigadores. No se debe subestimar estos riesgos, pues comprometen la viabilidad ética de la investigación clínica y básica en nuestro medio. Al final, desde la perspectiva de la ética de los principios, se propone una serie de acciones para la creación y la promoción a escala nacional de lineamientos que sirvan para conformar una legislación aplicable a la protección de los datos genéticos y, por ende, los derechos de los sujetos que participan en esta clase de estudios de investigación en Colombia.

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

¿Qué papel tienen las empresas cuando aparece un efecto adverso en un ensayo clínico con una vacuna? (What role do firms play when there's an adverse effect in a vaccine clinical trial?)

Patrick Smith

American Lawyer, 11 de septiembre de 2020

<https://www.law.com/americanlawyer/2020/09/11/what-role-do-firms-play-when-theres-an-adverse-effect-in-a-vaccine-clinical-trial/>

Traducido por Salud y Fármacos

Pausar el ensayo de la vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 es una noticia, pero no es algo inesperado y las compañías farmacéuticas y sus bufetes de abogados tienen planes para abordarlo.

No sorprende que se esté prestando mucha atención a las cinco vacunas diferentes contra el COVID-19 que están en etapa tardía de desarrollo. Cada fase que se concluye es un pequeño éxito, en una época en la que las victorias son pocas. Entonces, cuando una de las vacunas más avanzadas, la que están produciendo conjuntamente AstraZeneca y la Universidad de Oxford, tiene que suspender sus ensayos debido a un efecto adverso grave en uno de sus participantes del Reino Unido, es noticia.

Pero no es una noticia terrible, según varios abogados de ciencias de la vida con experiencia en el proceso interrupciones y reinicios en el desarrollo de productos biológicos.

"Para la mayoría de los medicamentos que funcionan, casi siempre hay algún tipo de efecto adverso", dijo Brian Malkin, socio de McDermott, Will & Emery, la empresa de ciencias de la vida con sede en Washington, DC. "Generalmente son náuseas, dolores de cabeza o fatiga. Cuando el riesgo aumenta, la FDA puede suspender los ensayos".

AstraZeneca se encontró en esa última situación a principios de esta semana, cuando la compañía tuvo que hacer una pausa en su ensayo clínico.

El presidente ejecutivo de AstraZeneca, Pascal Soriot, describió el miércoles la suspensión de los ensayos como una "pausa temporal", y dijo que el caso estaba siendo investigado.

Pero los ensayos podrían volverse a reiniciar la próxima semana, y la expectativa es que en el trascurso de cualquier ensayo clínico grande surgirán eventos adversos para algunos pacientes, razón por la cual se realizan los ensayos en primer lugar.

"Si está probando una vacuna en 30.000 personas, está tratando de identificar efectos adversos", dijo un abogado de ciencias de la vida familiarizado con el proceso del ensayo clínico de la vacuna. "Ese es el objetivo, caracterizar la seguridad del producto".

El mismo abogado dijo que, si bien, por supuesto, todos esperan que no haya ningún efecto adverso, cuando se produce una nueva

vacuna se espera que los haya, ya que se está introduciendo un agente extraño en una población sana a gran escala.

Una vez que ese efecto adverso ocurre, las compañías farmacéuticas siguen un protocolo establecido para establecer si el efecto fue o no un efecto directo de la vacuna o si hubo otros factores en juego. Luego, la compañía presenta estos hallazgos a los reguladores de la FDA con la esperanza de reiniciar los ensayos clínicos.

Peter Lindsay, socio del bufete internacional de abogados Paul Hasting que ha creado un despacho para dirimir temas sobre la regulación de la FDA, dijo que para eso las compañías farmacéuticas solicitan la ayuda de abogados externos.

Lindsay dijo: "Los abogados externos pueden poner a los representantes de la empresa en contacto a la FDA y dirigir esas conversaciones". "Algunas empresas pueden hacer esto ellas mismas, pero a menudo buscan asesoría sobre la mejor manera de comunicar la información o de prepararse para esas discusiones, y en torno a las preguntas que es probable que plantee la agencia, tanto sobre la seguridad del producto como sobre la investigación misma".

Según un abogado de ciencias de la vida, además de trabajar con la FDA y facilitar esas discusiones, a menudo se puede incluir a las empresas para ayudar a comunicarse. Un mensaje podría comunicar a la FDA las razones por las que se debe levantar la suspensión del ensayo, o pueden ayudar a formular como la compañía comunica la suspensión de un ensayo al público en general, que en el caso de AstraZeneca hay mucha gente que estaba esperando conocer lo sucedido.

Malkin dijo que los abogados externos también pueden participar en describir, de forma precisa, los procesos que siguieron las investigaciones de la compañía farmacéutica para presentar los resultados a la FDA y explicar por qué los ensayos deberían continuar, ya que muchos de los que trabajan en el campo de las ciencias de la vida tienen experiencia por haber trabajado en la FDA o por tener muchos años de experiencia resolviendo casos con la agencia.

"Una suspensión clínica no es el final del ensayo", dijo Malkin. "Hay eventos inesperados que suceden y, a medida que se aprende más sobre el producto, se descubren formas de mitigar el riesgo y para qué se puede usar de manera segura y en qué poblaciones de pacientes".

Por supuesto, se puede ganar dinero con una vacuna y cualquier producto farmacéutico, y eso se ha reflejado en el sólido desempeño de las oficinas de ciencias de la vida de los grandes bufetes de abogados durante la pandemia, a muchas de las cuales no solo les está yendo bien desde el punto de vista financiero, sino que a menudo también están ampliando sus prácticas incluyendo otros temas relacionados.

Detección de la manipulación de datos en los ensayos de bioequivalencia (*Detection of data manipulation in bioequivalence trials*)

Anders Fuglsang

European Journal of Pharmaceutical Sciences 2021; 156

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105595>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: fraude, bioequivalencia, genéricos

Resumen

En los últimos años, los reguladores han documentado cómo las compañías farmacéuticas o las organizaciones de investigación clínica pueden manipular los datos de los ensayos de bioequivalencia de formulaciones no aprobadas haciendo un análisis provisional seguido de un nuevo análisis de los perfiles farmacocinéticos cambiando los alias de los sujetos, intercambiando el producto de Prueba y la Referencia y / o las diluciones.

El efecto neto es que las estimaciones puntuales de productos defectuosos se forzarán artificialmente hacia el 1 y los ensayos superarán la prueba de bioequivalencia. Esto no es detectable por ningún método de la farmacopea y las evaluaciones habituales de las agencias no lo abordan. Este artículo tiene como objetivo demostrar cómo se pueden detectar las señales de este tipo de estudios fraudulentos. Los acercamientos que se describen se denominan rutinas "Buster" y "SaToWIB"; se trata de programas informáticos que los reguladores han utilizado con frecuencia para detectar señales de fraude, pero que no se han descrito en el dominio público.

Las rutinas de Buster visualizan tendencias, como estadísticas parciales, gráficos de residuos, intervalos de confianza acumulativos, errores cuadráticos medios acumulados y otros. Los análisis del signo de residuos podrían ser una prueba para detectar la manipulación. Cabe destacar que, en 2020, los reguladores de la Unión Europea comenzaron a cuestionar públicamente la validez de los ensayos por la similitud de su perfil farmacocinético. Las rutinas SaToWIB clasifican los pares de perfiles de acuerdo con su similitud numérica en una función objetivo. Se muestra que el rango (determinado por el puntaje) es un indicador de fraude en el sentido de que los casos reales de fraude tendrán un rango más alto que si no hubiera una relación entre el rango y el puntaje.

El documento también comenta el uso de estadísticas multivariadas y analiza la necesidad de desarrollar pruebas formales para detectar la manipulación en presencia de por ejemplo multiplicidad.

EE UU. Sami Anwar recaudó millones de dólares recopilando datos de ensayos con medicamentos. Pero todo era mentira, y ahora ha sido sentenciado a 28 años. (*Sami Anwar raked in millions of dollars gathering drug trial data at his sites. But it was all a lie — and now he's been sentenced to 28 years*)

John Carroll

Endpoints, 12 de octubre de 2020

<https://endpts.com/sami-anwar-raked-in-millions-of-dollars-gathering-drug-trial-data-at-his-sites-but-it-was-all-a-lie-and-now-hes-been-sentenced-to-28-years/>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: ensayos clínicos, fraude, engaño científico, Anwar, integridad de la ciencia

Según los fiscales federales, Sami Anwar ganó millones de dólares operando centros de ensayos clínicos para los científicos que investigan el desarrollo de nuevos medicamentos en el estado de Washington. Ofreció datos de seguridad sobre docenas de medicamentos que cubren una gama de enfermedades, desde diabetes, asma, enfermedades pediátricas, tabaquismo en adolescentes, cirrosis, sarna, depresión y adicción a opioides.

Y según el fiscal William Hyslop, todo fue un engaño científico. Según el veredicto, Anwar ha sido declarado culpable por fraude y la ha recibido una sentencia de 28 años de cárcel.

De acuerdo a la información obtenida del juzgado la historia de Anwar es una historia sórdida. Se documentaron múltiples acusaciones de que Anwar usó habitualmente el miedo y la intimidación para intentar evitar que sus empleados colaboraran con los fiscales federales. Llegó hasta cortar neumáticos de sus empleados para que pudieran llegar a tiempo al juicio como testigos, hasta ir a sus casas para enfrentarlos y, en ocasiones, acecharlos.

Según Hyslop Anwar ganó cerca de US\$6 millones entregando datos falsos de investigaciones sobre medicamentos. Para obtener esos datos, se hacía pasar por médico para falsificar los nombres de otros médicos en los documentos y, a veces, simplemente se deshacía de medicamentos y en la documentación aparecían que habían sido administrado a los pacientes.

El juez Edward Shea señaló que “El alcance del fraude ha sido asombroso”. El año pasado, Anwar y su empresa, Mid-Columbia Research, fueron condenados por 47 delitos graves.

Los fiscales federales se enteraron del fraude a través de una investigación criminal en curso sobre la epidemia de opioides, mientras los agentes de la Agencia de Seguridad de Medicamentos (Drug Enforcement Agency DEA) en Seattle y Spokane ultimaban las pruebas contra Anwar.

Además de la sentencia de prisión de 28 años, a Anwar también se le ordenó pagar US\$1.890.550 en restitución a las compañías que victimizó, una sanción por la que debe restituir US\$5.648.786 por ingresos ilícitos y una multa de US\$24.300 por concepto de multa.

Comités de Ética en Investigación

Independencia de los comités de ética en investigación en salud, un análisis reflexivo

Trillos-Peña, CE

Revista Colombiana de Bioética 2019; 14 (1)

<https://doi.org/10.18270/rcb.v14i1.2429>

Los errores históricos en investigación médica llevaron al mundo a la creación de los comités de ética en investigación en salud (CEI), que son organizaciones pluri y multidisciplinares con profesionales de variadas competencias, especialidades y formas de pensamiento, cuya función es evaluar proyectos de investigación y su ejecución, con independencia para garantizar protección de los participantes e integridad científica. El presente artículo realiza una reflexión sobre la independencia de los comités, que se fundamenta en las categorías independencia, libertad y autonomía, en los principios bioéticos de Beauchamp y Childress, de Maliandi y Thüer aplicados a los CEI y publicaciones que han tratado el tema. Sobre la independencia de

los comités, se concluye su importancia, la cual está relacionada con los miembros de los CEI, investigadores, financiadores, entes reguladores, e instituciones a las que pertenecen los CEI - educativas, de salud o centros de investigación públicos y privados-, con metas asociadas a investigaciones, publicaciones y contratos para evaluación de proyectos. Si bien es cierto hay compromiso institucional de respaldo a la independencia de los CEI, es necesario revisar cómo funciona en la realidad, cómo se relaciona con dilemas bioéticos, cómo se articula con los principios de respeto a la autonomía-individualidad, justicia-universalidad, no maleficencia-conservación y beneficencia-realización, con la ética convergente y cuál es el concepto de expertos que han investigado sobre el particular.

Conclusión: En la actualidad no es posible garantizar la independencia de los CEI, para lo que se deben definir medidas y estrategias adicionales que la fortalezcan.

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Por un posible problema de seguridad, el Comité Independiente de Seguridad pide a Regeneron que no reclute más pacientes graves en su experimento con Regn-Cov2

(Regeneron hit by 'safety signal' for COVID-19 cocktail as data board tells pharma to stop enrolling sicker patients)

Ben Adams |

Fiercebiotech, 30 de octubre de 2020

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/regeneron-hit-by-safety-signal-for-covid-cocktail-as-data-board-tells-pharma-to-stop>

Traducido por Salud y Fármacos

La saga de I + D de anticuerpos COVID-19 con el cóctel de anticuerpos Regn-Cov2 continúa. Lo utilizó el presidente Donald Trump y se ha promocionado como una cura, pero se ha cuestionado su seguridad, y al mismo tiempo se sigue presionando a la FDA para que le otorgue autorización para uso de emergencia.

El cóctel, que se ha denominado erróneamente "Regeneron", se está testando en una serie de pruebas que incluyen pacientes hospitalizados con COVID-19. Pero el viernes por la mañana, el Comité Independiente del Monitoreo de Datos (CIMD) dijo a Regeneron que los cuestionamientos sobre su seguridad exigen la interrupción de su uso para los pacientes más graves que participan en los ensayos [1].

Dijo "Basándonos en una posible señal de seguridad y teniendo en cuenta que en este momento el perfil riesgo/beneficio es desfavorable, el CIMD recomienda que se suspenda la

inscripción adicional de pacientes que requieren un alto flujo de oxígeno o ventilación mecánica, en espera de recopilar y analizar más datos de los pacientes que ya están inscritos".

No dio detalles sobre cuál era el problema de seguridad. Sin embargo, el CIMD dijo que Regeneron puede continuar con la inscripción de pacientes hospitalizados que no necesitan o solo requieren bajo flujo de oxígeno, ya que el "riesgo / beneficio sigue siendo aceptable en estas cohortes". También puede seguir el ensayo ambulatorio "sin modificaciones".

Actualmente, la FDA está evaluando los cócteles para otorgarles rápidamente una autorización por uso de emergencia, específicamente en pacientes ambulatorios leves a moderados, en alto riesgo de tener un desenlace indeseable. No está claro cómo esta noticia afectará a esta evaluación.

Esto se produce solo unos días después del análisis de los primeros datos que mostró que la terapia redujo las visitas médicas relacionadas con la COVID-19 en un 57%.

Referencia

1. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Regn-cov2 independent data monitoring committee recommends holding enrollment in hospitalized patients with high oxygen requirements and continuing enrollment in patients with low or no oxygen requirements October 30, 2020.

Mentiras y desesperación: cómo, por qué los 'sujetos de estudio profesionales' sesgan la investigación clínica (*Lies and desperation: How, why 'professional study subjects' skew clinical research*)

Damian McNamara

Medscape, 14 de julio de 2020

https://www.medscape.com/viewarticle/933869?nlid=136427_3902&src=wnl_newsexcl_200716_MSCPEDIT&uac=67369MY&mpID=2462968&faf=1

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: integridad de la ciencia, adherencia, conducta de los participantes, participantes en ensayos clínicos, fraude, compensación participantes en ensayos clínicos, registro de participantes en ensayos clínicos

Cuando se lanzó un estudio clínico sobre el asma a fines de 2019 en Louisiana, Patricia M (no es su nombre real) se inscribió. Pero ella no fue totalmente honesta sobre su elegibilidad.

"Uno de los criterios era que no podía haber tomado esteroides de prednisona en las últimas dos o tres semanas. En realidad había tomado prednisona unos días antes, así que mentí y dije que no", dijo a Medscape Medical News. De lo contrario, dice, "eso me habría dejado fuera del estudio".

Para otro estudio, sobre alergias graves y pólipos nasales, Patricia omitió su historia de consumo de medicamentos.

"Estaban probando diferentes aerosoles nasales para ver qué tan bien encogían los pólipos nasales. Querían probar Nasacort [Sanofi]. En realidad, yo ya estaba usando Nasacort, pero les dije que no", dice.

"No me pareció bien haber hecho esto. Por lo general, soy una persona honesta", agrega. "Pero el estudio pagaba US\$400".

Los investigadores verificaron su licencia de conducir, solicitaron una nota de su médico, fotos de sus medicamentos de venta con receta y permiso para acceder a su portal de salud. "Si no tiene asma, diabetes o hipertensión, no podrá fingir y participar en un estudio", dice Patricia.

Para los investigadores, estos denominados "sujetos de estudio profesionales" son mucho más que una molestia. Sus engaños pueden arruinar las posibilidades de que un medicamento que de otro modo sería efectivo llegue al mercado, pudiendo destruir las esperanzas y poniendo en peligro la salud de pacientes reales que viven con una variedad de enfermedades agudas y crónicas.

La tergiversación de los problemas médicos, no revelar con precisión los medicamentos que están tomando o fabricar una respuesta de los efectos que ha producido el producto que se está testando también pueden sesgar los resultados, en algunos casos lo suficiente como para invalidar los resultados e incluso detener la investigación adicional.

Tratamiento gratuito

Janette P, quien también aceptó compartir su historia solo bajo condición de anonimato, admite que mintió para participar en ensayos clínicos pagados.

Se ha inscrito en tres estudios durante los últimos 5 años. "No aparecen con tanta frecuencia, y no estoy dispuesta a inscribirme en muchos de ellos. Si quieren probar algo nuevo conmigo, les digo que no".

El primer estudio evaluó el uso no autorizado de toxina botulínica. No recibió ningún pago "pero fue un tratamiento gratuito".

Desde entonces, se ha inscrito en un estudio posterior de la toxina botulínica, esta vez evaluando una formulación que no requiere reconstitución antes de la inyección. Los investigadores hacen un análisis de sangre, un ECG y otras pruebas de forma regular, dice.

Con la excepción del primer estudio no remunerado, la ex maestra de 67 años de Arizona complementa su jubilación con el dinero que gana participando en investigaciones médicas y grupos focales.

Como Patricia, mintió acerca de no haber usado el tratamiento. "Una de las preguntas era '¿Alguna vez ha usado Botox?' Y dije que no", dice Janette. "Quería entrar al estudio. Quería Botox gratis, así que participé. Y me pagaron, ¿por qué no iba a hacerlo?"

Janette también ha mentido sobre su edad.

"A los 65 años, muchas de las oportunidades desaparecen", dice. Hasta ahora, nadie ha verificado su identificación. "Si Ud, no me va a pedir que demuestre mi edad, le diré que soy más joven".

Utilizar el engaño, dice, "fue un poco incómodo, pero no fue difícil".

Más allá de la generación de ingresos, al participar en estos estudios, tanto Patricia como Janette creen que están contribuyendo a la investigación médica y a la sociedad en general.

"Una bendición"

Chris W, un hombre de California de unos 40 años que también pidió que no divulgáramos su apellido, dice que nunca ha calificado para participar en un estudio utilizando medios engañosos, pero se ha encontrado con personas que sí lo han hecho.

"He conocido a gente fantástica y también he conocido a gente loca", dijo. Algunas personas ingresan a los ensayos con buenas intenciones y otras "no sienten que tengan que seguir las reglas", dice a Medscape Medical News.

Los ensayos clínicos ofrecen un flujo de ingresos que agradece y que ha utilizado constantemente durante la última década para mantenerse y pagar sus deudas.

Pero más allá del dinero, dice, lo está haciendo como una forma de ayudar y aportar beneficios. Por una prueba con un medicamento contra el Alzheimer le pagaron US\$31.000 y tuvo la sensación de ser útil.

"Como mi abuela tiene Alzheimer, me sentí más motivado", dice. "Es un buen sueldo, pero al final, si puedes ayudar más con un medicamento que podrían darle a tu abuela y ayudarla... [o] darle una mejor calidad de vida ... es simplemente genial".

Recientemente completó el despistaje para otro estudio de Alzheimer. Este paga US\$10.000. Para él, los ensayos clínicos como estos, que son muy lucrativos, que le dan más libertad financiera, son "una bendición".

"Me atrapaste"

Las personas que participan en ensayos clínicos con engaños, ya sea que mientan sobre su identidad, historial de salud o inscripción simultánea en múltiples estudios, no solo sesgan los resultados de la investigación sino que ponen en riesgo su propia salud y seguridad.

A diferencia de los estudios que involucran afecciones como la hipertensión, donde los posibles participantes se someten a exámenes biológicos objetivos cuando se inscriben en el ensayo, los ensayos que investigan afecciones como la depresión, la ansiedad y el dolor crónico, generalmente se basan en síntomas auto informados y son más susceptibles al fraude.

Thomas Shiovitz, MD, psiquiatra y fundador de California Neuroscience Research Medical Group Inc, Sherman Oaks, California, informa a Medscape Medical News que "Un sujeto fue a varios sitios, siete que yo sepa, en el transcurso de menos de 12 meses, a menudo simultáneamente, afectando negativamente varios estudios [psiquiátricos] simultáneamente",.

Al ser confrontado, el sujeto que cometió fraude para estar en el estudio dijo: "¡Me atrapaste!" informa Shiovitz, quien también es presidente de CTSdatabase LLC, una empresa comercial de bases de datos de participantes en ensayos clínicos.

El engaño de otros sujetos profesionales puede ser más obvio.

"Estaba haciendo ensayos clínicos y me encontraba con personas que simplemente me estaban mintiendo. Fue evidente cuando miré sus historias clínicas", dice Eric Devine, PhD, profesor asistente de psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston.

Devine agrega: "Lo hacía incluso gente que regresaba, que yo conocía y sabía que tenían una identidad diferente, y me daban un nombre diferente o detalles diferentes porque querían participar en uno de mis estudios". Así que comencé a controlar mucho para tratar de no inscribir a las personas que amenazan la validez del estudio, pero que también representan una amenaza para ellos mismos".

Investigación "el capo de los ensayos"

Un estudio de 100 personas realizado por Devine y sus colegas mostró que el 75% de los que habían participado en dos o más ensayos durante el año anterior informaron que habían engañado a los investigadores sobre su estado de salud.

Casi un tercio ocultó problemas de salud, el 28% no informó los medicamentos que le habían recetados y el 20% ocultó información sobre el uso de drogas recreativas. Además, el 25% de la muestra dijo que había exagerado sus síntomas para optar a

un ensayo, y el 14% fingió tener una condición de salud relevante.

Devine también descubrió evidencia de que había un "capo de los ensayos" que daba pistas a sujetos profesionales y les aconsejaba cómo mejorar sus posibilidades de ingresar a uno de los estudios de Devine.

"Un capo trato de entrar en nuestro estudio porque nuestro reembolso era [muy alto]. Estábamos pagando US\$60 al inicio", dice Devine, "pero ellos tuvieron que pagar US\$40 para averiguar qué tenían que hacer para calificar".

Cuando Devine y sus colegas redujeron el reembolso para el despistaje, "toda nuestra gente desapareció de la noche a la mañana".

Algunas personas tratan de inscribirse en los ensayos clínicos como si fuera un trabajo, dice Devine, y son muy organizadas para ello. Citó el sitio web Just Another Lab Rat, una comunidad en línea que presenta las ubicaciones de los ensayos clínicos, estado de inscripción y criterios del estudio.

"En sus foros, hablan bastante abiertamente sobre cómo nos engañan. No es ningún secreto", dice Devine.

Muchos sujetos profesionales se preocupan por si quedan excluidos de los ensayos clínicos. El moderador del foro 'Vark' señala que hay compañías como Verified Clinical Trials (VCT) y otras que tratan de detectar los engaños. Advierte a los miembros del foro sobre los ensayos que deben evitar si planean violar las reglas para inscribirse.

"Un verdadero dolor de cabeza"

Kerri Weingard, fundadora y directora de operaciones de la VCT, estima que del 14% al 25% de los sujetos solicitan inscripción en los sitios de investigación de EE UU violando los criterios del estudio.

Algunos, que se habían inscrito previamente en un estudio para pacientes con una afección específica, modifican su historial y luego se postulan a un ensayo posterior como controles sanos, dice. Por ejemplo, una persona que se inscribe en un estudio de diabetes en enero completa el ensayo y luego se inscribe en otro ensayo en mayo del mismo año como control saludable, alegando que no tiene problemas médicos.

Para Weingard "Esa es una de las cosas más importantes que vemos en el SNC [ensayos del sistema nervioso central]. Si piensa en ensayos de depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de pánico o ansiedad, van al sitio de investigación que hace estos estudios y dicen que tienen uno de estos trastornos y, como quieren ganar dinero... también se van a una unidad que buscan voluntarios sanos. Allí les dicen que nunca han tenido ningún problema".

En una charla de 2019 en la reunión de la Sociedad Estadounidense de Psicofarmacología Clínica, Weingard presentó un estudio de 113 ensayos del SNC. La población total incluyó 10.092 participantes evaluados por la VCT entre agosto de 2016 y marzo de 2019.

De un total de 498 violaciones a los criterios de inclusión o exclusión, 91 personas violaron el período de lavado, 45 intentaron calificar para otro estudio en el mismo sitio y 25 más en un sitio diferente, y 42 fueron sorprendidos tratando de inscribirse en más de un estudio.

Pero existen posibles soluciones.

El uso de registros de participantes como los de las empresas CTS, VCT y otros es "una manera fácil de eliminar algunas manzanas podridas", dice Shiovitz. "Utilizar un registro de participantes lleva menos de 5 minutos y se hace antes de realizar procedimientos invasivos o que consumen más tiempo". Supervisar la dosificación y el muestreo farmacocinético también son buenas ideas, dice.

Shiovitz y sus colegas llevaron a cabo un estudio que examinó el impacto de los sujetos profesionales en los estudios de migraña titulado "Un dolor de cabeza real: sujetos profesionales en ensayos de migraña".

Identificaron a 2.192 sujetos en la base de datos de la CTS que solicitaron participar en una investigación sobre migraña. Descubrieron que casi el 19% intentó inscribirse en otro sitio de estudio durante un período de 18 meses. De este grupo, el 24% intentó postularse a otro ensayo de migraña. El 76% restante solicitó participar en estudios de depresión mayor, esquizofrenia y voluntarios sanos, entre otros.

Ingenio vs Nefasto

A diferencia de aquellos que intencionalmente violan las reglas para ingresar a un ensayo clínico, hay otra categoría de 'sujetos profesionales' que es más ingenua que nefasta. Muchas personas no comprenden que no pueden participar simultáneamente en múltiples ensayos clínicos, dice Weingard.

"Les damos estos consentimientos informados de 20 páginas y esperamos que asimilen y comprendan todas las reglas que establecemos".

Aunque el dinero sigue siendo una motivación frecuente, Devine, Weingard y otros señalan que algunos participantes actúan por desesperación clínica. La enfermedad de Alzheimer es un buen ejemplo.

"La gente está desesperada por encontrar algo que detenga, o al menos desacelere, esta enfermedad fatal que ellos o un ser querido tienen", dice Keith Fargo, PhD, director de programas científicos y divulgación de la Asociación de Alzheimer en Chicago.

Desesperados por recibir un tratamiento que podría salvarles la vida, dice Fargo, estos individuos a veces viajan cientos de millas para inscribirse en múltiples sitios de estudio, tratando de aumentar sus posibilidades de ser asignados al azar a un grupo del ensayo que no sea placebo.

En su presentación a ASCP, Weingard citó a un paciente que se inscribió en un estudio de trastorno bipolar en un sitio, luego viajó 17 millas para inscribirse por segunda vez en un sitio diferente para el mismo estudio. VCT alertó sobre el intento.

¿Tecnología al rescate?

Algunos investigadores están recurriendo a empresas emergentes que ofrecen utilizar inteligencia artificial (IA), pruebas biomédicas y otras tecnologías avanzadas para minimizar la inscripción de sujetos profesionales en ensayos clínicos.

"La industria farmacéutica está utilizando cada vez más las tecnologías digitales, incluyendo las tecnologías de inteligencia artificial, que permiten la captura remota de datos de pacientes para acelerar la investigación, mejorar la calidad de los datos y aumentar enormemente la comprensión del comportamiento del paciente y cómo los pacientes responden al tratamiento fuera de la clínica," Amanda Paley, directora de soluciones estratégicas a la investigación clínica en AiCure, una compañía que incorpora inteligencia artificial en el análisis avanzado de datos, dijo a Medscape Medical News en un correo electrónico.

Paley señala que la estrategia puede ayudar a abordar la inscripción engañosa, algo que, según ella, es un "problema endémico en la industria".

Pero, aunque las empresas de ensayos clínicos individuales ofrecen soluciones, no existe una base de datos centralizada de inscripciones. Eso, dice Devine, es lo que realmente se necesita en este campo. Así como los investigadores tienen que registrarse en Clinicaltrials.gov, debe haber una base de datos nacional y centralizada de los inscritos en los ensayos clínicos.

"Eso puede sonar muy 'como el Gran Hermano' porque probablemente rastree a las personas con datos biomédicos para evitar el fraude", dice Devine. "Pero piense en la calidad de nuestra información: puede salvar vidas o no hacerlo. ¿Realmente queremos tomar riesgos con la medicina como ciencia y dejarlo en manos de 'Bueno, espero que no tengamos demasiados sujetos profesionales en este ensayo?'"

Los datos biomédicos probablemente son una forma inteligente de manejar algunos de los problemas relacionados con los sujetos profesionales, agregó. La VCT y RSVP clínico, por ejemplo, ofrecen escanear las huellas dactilares para ayudar a los investigadores a identificar a los sujetos profesionales.

Evitar que los pacientes se inscriban simultáneamente en varios estudios no solo protege la investigación, también protege al paciente, dice Devine.

Alguien que recibe tratamiento para una condición que realmente tiene, por ejemplo, corre el riesgo de sufrir posibles efectos secundarios frente al beneficio de responder a la terapia. Pero alguien que finge tener una enfermedad no tendrá ningún beneficio clínico que compense esos efectos secundarios.

Weingard está de acuerdo y señala que se han producido efectos secundarios, eventos adversos graves e incluso muertes entre los sujetos del estudio que participaron en múltiples ensayos clínicos. Esto hace que sea imposible determinar si esos eventos se deben al uso de un agente único específico o a una interacción farmacológica.

Los sujetos profesionales también pueden sesgar los resultados de los ensayos cuando dicen que se adhieren perfectamente al

tratamiento y no lo están tomando. "Disminuye su capacidad para separar el tratamiento activo del placebo", dice Shiovitz.

"La caja de Pandora" en el horizonte

David McCann, PhD, y sus colegas del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas, describen otro tema, uno que ellos llaman "destinado al éxito". Estas personas fingen tener una afección, se inscriben en un ensayo y notifican síntomas que se resuelven rápidamente.

Descubren que es más fácil fabricar la remisión que la enfermedad. Tal comportamiento, señala McCann, puede aumentar sustancialmente la tasa de respuesta estadística al placebo, al tiempo que disminuye la gravedad de un efecto observado.

Cada vez hay más literatura que sugiere que el 30% de los sujetos profesionales de estudio no toman el fármaco del estudio de acuerdo con el protocolo, señala Paley. Paley explica que las personas que informan una adherencia excesiva sesgan los datos que los investigadores recopilan durante un estudio, dice.

Cuando los investigadores observan los resultados pueden malinterpretar el efecto de un fármaco en particular y poner en riesgo a futuros pacientes. Además, estos resultados falsos pueden y han causado el fracaso de ensayos con medicamentos, en algunos casos impidieron que un medicamento potencialmente útil obtenga la aprobación y se comercialice.

"Estos sujetos exageran intencionalmente la adherencia", dice Paley. "Esto no solo interfiere con la integridad de los datos, sino que puede llevar a que los resultados del ensayo se interpreten de forma incorrecta, poniendo en riesgo a futuros pacientes".

O, dice, podría ocasionar el fracaso del ensayo, impidiendo el progreso de lo que de otro modo podría haber sido un fármaco potencialmente exitoso.

Incluso una vez que se hayan abordado todos estos problemas, Weingard ve otro peligro potencial en el horizonte: la inscripción en los ensayos en línea.

"En los próximos 2 a 3 años veremos un gran cambio hacia los ensayos virtuales. El médico interactuará con el participante por video y todo lo que se necesite para la prueba se enviará a su casa".

Cuando esto suceda, dice, las personas no tendrán que presentarse en los sitios de investigación. Se hará todo virtualmente, dice Weingard, "si no se toman medidas para prevenir o minimizar la inscripción en múltiples ensayos se abrirá una 'Caja de Pandora'".

Shiovitz es presidente de la CTSdatabase. Devine recibe fondos de los NIH (NIAAA y NIDA) para realizar ensayos clínicos. Weingard es fundador y director de operaciones de la Verified Clinical Trials. Fargo ha declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente. Paley es director de investigación clínica de soluciones estratégicas en la AiCure.

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

Investigación clínica en Colombia: Precisar los términos y el liderazgo ayudara a definir el rumbo

Villar-centeno, Juan Carlos, et al

Acta Médica Colombiana, 2019; 44 (4)

http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-24482019000400034&script=sci_arttext&tlng=es

A raíz de iniciativas recientes se ha iniciado un necesario debate sobre la situación de la investigación clínica (IC) en el país. Una primera argumentación partió desde dos organizaciones gremiales relacionadas, la Asociación Colombiana de Centros de Investigación Clínica (ACIC) y AFIDRO, que agrupa a la industria farmacéutica multinacional en Colombia. A su vez, diversas instituciones académicas del país han empezado a abordar el asunto.

Dentro de las primeras argumentaciones expresadas se encuentra el artículo titulado "Estado de la Investigación Clínica en Colombia", publicado por esta revista. Similares contenidos fueron esbozados en una comunicación circulada a los miembros de la ACMI y replicados por la página la Sociedad Colombiana de Cardiología, suscritas por comités de estas sociedades científicas y la ACIC. Estos argumentos fueron también publicitados en un foro convocado por la Cámara de Comercio de Bogotá, con el patrocinio de AFIDRO. De hecho, esta entidad presentó ante diversas instancias del gobierno nacional un Plan de Interés Estratégico Nacional (PINE, un tipo de instrumento instituido por el gobierno nacional en 2013, donde entes diversos

pueden proponer cambios en la política de un sector), donde se sugiere una política para la IC, de acuerdo a su visión e intereses.

El otro grupo de contribuciones al debate incluyó manifestaciones desde centros de investigación como el Centro de Pensamiento Medicamentos, Información y Poder de la Universidad Nacional de Colombia, y un foro promovido por el foco de ciencias de la vida y la salud de la misión de sabios. Como miembros de este sector, y participantes en algunas de estas manifestaciones, quisiéramos contribuir al debate ampliando algunas ideas al respecto. Nos referiremos en este breve artículo al significado de la primera serie de iniciativas y esbozaremos nuestra visión para avanzar en este fundamental aspecto en el país.

El artículo completo se puede leer en el enlace que aparece en el encabezado. Salud y Fármacos considera que las reflexiones de estos autores son extrapolables a otros países.

Al final del artículo, los autores concluyen: La comunidad científica del país no puede darse el lujo de limitar la investigación clínica (IC) a aquella que se realiza con fines de obtención de licencia de comercialización de nuevos medicamentos y dispositivos. Las incipientes cifras de inversión local en investigación clínica e incongruencia institucional en torno a la IC difieren de las altas potencialidades para responder más preguntas relevantes de salud de mejor manera. La formulación de una necesaria política de estímulo de una ICSCOL (Investigación clínica surgida de las instituciones

colombianas) mayor, diversa y robusta será la forma cierta de avanzar en la generación de valor en nuestros sistemas de CTI (Ciencia, Tecnología e Innovación) y de salud. Optar por este camino, precisar los términos y el liderazgo, esclarece un rumbo de la IC que beneficie a la población, contribuya a solucionar las inequidades en la disponibilidad y el acceso a servicios y tratamientos y aumente nuestra productividad.

Se han suspendido ensayos clínicos de dos vacunas y un tratamiento para la COVID-19 (y es una buena señal)

Carl Zimmer

The New York Times, 15 de octubre de 2020

<https://www.nytimes.com/es/2020/10/15/espanol/ciencia-y-tecnologia/suspenden-ensayo-clinico.html>

Los expertos señalaron que las pausas en los ensayos de vacunas son comunes, aunque detener ensayos de medicamentos, como el de Eli Lilly, es poco frecuente. En ambos casos, dijeron, reconforta la cautela de las compañías.

Debido a posibles problemas de seguridad, esta semana se suspendieron dos ensayos clínicos de gran repercusión, los cuales ya estaban en las últimas fases: el ensayo de una vacuna contra el coronavirus de Johnson & Johnson y el estudio de Eli Lilly de un medicamento para combatir la COVID-19. Solo un mes antes, se suspendió el ensayo para la vacuna de AstraZeneca porque dos voluntarios se enfermaron de gravedad.

Los expertos en ensayos clínicos dijeron que, de alguna manera, estas demoras eran reconfortantes: demuestran que los investigadores siguen los procedimientos de seguridad adecuados. Pero, por el momento, son pocos los detalles acerca del carácter de las enfermedades de los voluntarios. Y pese a que las suspensiones de ensayos para vacunas son frecuentes, algunos expertos afirmaron que es más inesperado, y quizás más preocupante, suspender los ensayos de tratamientos, como la del medicamento de anticuerpos de Eli Lilly.

Ese ensayo probaba un tratamiento en pacientes hospitalizados: un grupo de personas que ya estaban enfermas y en el que no sería sorprendente que sufrieran un deterioro de su salud. Así que, para que se suspendiera un ensayo de ese tipo, las preocupaciones de seguridad debieron ser significativas, dijeron.

“He trabajado en más de 50 comités de monitoreo, y es algo que no se hace muy a menudo”, comentó Tim Friede, bioestadístico del Centro Médico Universitario de Gotinga, en Alemania, al referirse a su participación como evaluador de seguridad en pruebas de medicamentos.

Por el momento, las empresas responsables de los ensayos no han dicho mucho. En un comunicado de septiembre, AstraZeneca afirmó que suspendió sus pruebas para investigar “un solo evento de una enfermedad inexplicable”. Pero se dice que dos voluntarios vacunados desarrollaron la misma enfermedad, una inflamación de la médula espinal denominada mielitis.

Johnson & Johnson dijo que la suspensión del ensayo clínico de su vacuna se debía a que se presentó una enfermedad “que no tenía explicación”. El ensayo del tratamiento con anticuerpos de Eli Lilly se suspendió porque hubo una diferencia —hasta ahora

no divulgada— en la salud del grupo que recibió el fármaco y el grupo que recibió un placebo.

Cuando las personas se ofrecen como voluntarias para un ensayo que está en fase avanzada, conocida como fase 3, se les administra un tratamiento o un placebo de manera aleatoria, y ni ellos ni su médico saben cuál de los dos recibieron. En las semanas siguientes, son cuidadosamente monitoreados. Tal vez a las personas que participan en el ensayo de una vacuna se les practique un chequeo completo cada mes y cualquier síntoma que experimenten se registre en una bitácora. Es posible que a las personas que reciben un medicamento mientras están hospitalizadas se les realicen pruebas de sangre y exámenes médicos.

Los síntomas moderados, como un salpullido leve o un dolor de cabeza, no son suficientes como para suspender un ensayo clínico. Pero cuando los investigadores observan un problema grave —conocido como “evento adverso”— tienen que reportarlo a las empresas patrocinadoras. Y luego estas deben informar tanto a la FDA como a sus asesores independientes, conocidos como comités para la evaluación de los datos y la confiabilidad.

Si el comité o la empresa consideran que el evento adverso es muy preocupante, quizás suspendan el ensayo, incluso sin saber todavía si el evento se presentó en alguien que recibió el tratamiento o el placebo.

Paul Offit, profesor de la Universidad de Pensilvania y miembro del panel asesor sobre vacunas de la FDA, dijo que la pausa de un ensayo es un enorme desafío logístico, especialmente para alguien como Johnson & Johnson, con planes de reclutar 60.000 voluntarios en diez países.

“Es un gran navío de guerra que dejas de mover”, dijo Offit.

Cuando se suspende un ensayo, es posible que un comité de seguridad solicite que se “desenmascare” al voluntario del estudio que sufrió el evento adverso; es decir, que se sepa si el voluntario recibió el placebo o el tratamiento. Si el voluntario recibió el placebo, quiere decir que el tratamiento no fue la causa del evento, y el ensayo puede proseguir.

Si resulta que el voluntario sí recibió el tratamiento, el comité realiza una serie de pesquisas detectivescas. Los miembros revisan los expedientes médicos. Tal vez soliciten más información acerca de las condiciones de salud de los voluntarios o incluso ordenen otras pruebas, no solo para las personas que presentaron los eventos adversos, sino para todas las que participan en el ensayo clínico.

El comité usa estos datos para concluir si lo más probable es que el tratamiento haya tenido alguna relación con el evento. Por ejemplo, en muy pocas ocasiones, algunas vacunas pueden provocar un trastorno nervioso llamado síndrome de Guillain-Barré. Pero la enfermedad tarda semanas en desarrollarse. Si un voluntario presenta síntomas de Guillain-Barré el día que le aplicaron la vacuna, esa no puede ser la causa.

Posteriormente, los reguladores evalúan la decisión de los comités y pueden aceptarla o solicitar más información. Para los

ensayos que se realizan en varios países al mismo tiempo, esta evaluación puede hacer que la suspensión de un ensayo plantee un desafío aún mayor. Después de que el 6 de septiembre AstraZeneca suspendiera sus ensayos a nivel global para hacer una evaluación, los reguladores de Brasil, India, Japón, Sudáfrica y el Reino Unido dieron luz verde para que se reanudara el ensayo. Pero los reguladores estadounidenses aún analizan los datos y mantienen suspendido el ensayo en Estados Unidos.

Si un comité de seguridad determina que lo más probable sea que el evento adverso no ha sido resultado de una vacuna ni de un tratamiento, puede autorizar a que se reanude el ensayo. Si, por otro lado, existe algún problema urgente —por ejemplo, un lote de medicamentos contaminados— el ensayo tendría que detenerse. Cuando los datos no son tan claros, es posible que el comité permita que se reanude el ensayo, pero que se realicen más pruebas o estudios. Quizás un segundo caso del mismo evento ya no sea algo casual, y esto obligaría a que se diera por concluido el ensayo clínico.

Sin embargo, existen diferencias importantes en la manera en que se suspenden los ensayos para las vacunas —como los de Johnson & Johnson y de AstraZeneca— y los de fármacos —como los de Eli Lilly—. Las vacunas están diseñadas para administrarse a millones o miles de millones de personas sanas, así que se requiere una inocuidad extrema. Con solo una persona que se enferme en un ensayo de la vacuna se tiene que realizar un escrutinio más minucioso.

“No es poco común que esto suceda”, afirmó Anna Durbin, profesora de Salud a nivel Internacional en la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins. “En la gran mayoría de los casos, el ensayo continúa”.

Y en un ensayo tan grande como el de Johnson & Johnson, esperas que ocurra algún tipo de evento adverso, sin importar los riesgos potenciales del tratamiento que se está probando. Sería extraño que los investigadores no informaran nada. “Entonces te preocuparía que el sistema de vigilancia de eventos adversos no esté funcionando”, dijo Saad Omer, el director del Instituto de Salud Global de Yale.

Stanley Plotkin, experto en vacunas y profesor emérito de la Universidad de Pensilvania, no se sorprendió de que se detuvieran dos ensayos de vacunas. Después de todo, un gran número de candidatas a vacuna —43 hasta la fecha— están siendo probadas en ensayos clínicos. Muchas de ellas se basan en diseños de vanguardia que nunca antes han sido autorizados para su aplicación. “Significa que están abriendo un nuevo camino, así que la gente está siendo doblemente cuidadosa”, dijo.

Sin embargo, las suspensiones en las pruebas para tratamientos no son tan comunes. Existe una sencilla razón para esta diferencia: las personas que reciben los fármacos tienen una enfermedad, en ocasiones una muy seria. Por ejemplo, para el ensayo de Eli Lilly, los investigadores solo han reclutado a personas que ya están hospitalizadas con COVID-19. En ese grupo de personas muy enfermas, incluso un deceso, tristemente, no sería una gran sorpresa.

Es por eso que a menudo se deben tener mayores indicios de un evento adverso para suspender el ensayo de un medicamento. De hecho, ese parece ser el caso de los ensayos que se han suspendido para los fármacos contra la COVID-19. Tan solo un paciente hizo que Johnson & Johnson detuviera su ensayo. Pero una vocera de los Institutos Nacionales de Salud afirmó que las pruebas de Eli Lilly se suspendieron porque el comité de seguridad descubrió que los pacientes que recibieron los anticuerpos presentaron una “situación clínica” diferente a la que presentaron quienes recibieron un placebo.

Eric Topol, profesor de medicina molecular en Scripps Research en La Jolla, California, todavía tiene esperanzas en el tratamiento de los anticuerpos. Observó que tanto Eli Lilly como otra compañía, Regeneron, ya han administrado anticuerpos monoclonales a miles de personas con COVID-19 sin ningún informe previo de problemas (aunque algunas de las pruebas se realizaron en personas con casos relativamente leves). “Sigo siendo bastante optimista”, dijo.

Aunque hacer una pausa en los ensayos es un procedimiento estándar, no es uno familiar. Antes de que la pandemia centrara la atención del mundo en los ensayos clínicos, los investigadores hacían pausas en los ensayos e investigaban los eventos adversos sin mucho aviso. Si había que abandonar un ensayo en pausa, esa pausa podría ser mencionada un año más tarde en un artículo científico sobre el ensayo.

Pero si un ensayo se reanuda y termina con éxito, entonces la pausa puede parecer un detalle irrelevante. “Es muy posible que nunca lo menciones”, dijo Peter G. Lurie, presidente del Centro para la Ciencia en el Interés Público y excomisionado asociado para la estrategia y el análisis de la salud pública en la FDA.

Pero en una pandemia —especialmente en una en la que el presidente de Estados Unidos afirma sin justificación que la vacuna estará lista para el día de las elecciones y que los anticuerpos monoclonales son una “cura” milagrosa para la COVID-19— esas pausas llaman la atención como nunca antes. “Eso es algo a lo que no estamos acostumbrados en absoluto”, dijo Friede.

Sin embargo, Friede dijo que es vital que los investigadores se atengan a sus protocolos, sin importar la presión que sientan para acelerar las cosas. “Es una situación muy difícil, pero creo que es muy importante que mantengamos los estándares”, dijo.

Independientemente del resultado de las suspensiones, muchos expertos consideraron que esta precaución era alentadora. “Esto me indica que la inocuidad se está tomando muy en serio”, comentó Durbin. “Es un ejemplo de la manera en que se deben hacer las cosas”.

Nota de Salud y Fármacos. El 21 de octubre de 2020 se informó que había muerto un voluntario que participaba en el ensayo de AstraZeneca en Brasil. Como el voluntario estaba en el grupo placebo, no se interrumpió el ensayo.