

# **Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos***

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



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volumen 27, número 4, noviembre 2024**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas,  
Colombia

#### Editores Asociados

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

Adriane Fugh-Berman, EE UU

Volnei Garrafa, Brasil

Sergio Gonorazky, Argentina

Alejandro Goyret, Uruguay

Fernando Hellmann, Brasil

Luis Eduardo Hernández

Ibarra, México

Óscar Lanza, Bolivia

René Leyva, México

Mariano Madurga, España

Ricardo Martínez, Argentina

Gonzalo Moyano, Argentina

Peter Maybarduk, EE UU

Gabriela Minaya, Perú

Julián Pérez Peña, Cuba

Francisco Rossi, Colombia

Luis Carlos Saíz, España

Bruno Schlemper Junior, Brasil

Jan Helge Solbakk, Noruega

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Panamá

Claudia Vacca, Colombia

Susana Vázquez, Perú

Emma Verástegui, México

Claude Verges, Panamá

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

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

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14058491>

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)*

---

### Novedades sobre la Covid

---

<b>Moderna acusada de ofrecer incentivo de US\$2.000 a menores para inscribirse en ensayo clínico</b> Salud y Fármacos	1
---	---

---

### Herramientas Útiles

---

<b>Calcular los costos de mantener un CEI</b> Salud y Fármacos	1
---	---

---

### Globalización y Ensayos Clínicos

---

<b>¿Qué se investiga y quién realiza la investigación clínica relacionada a medicamentos en Argentina?</b> Gustavo H. Marin, Silvia Boni, Valeria Garay, Manuel Limeres	2
<b>Transferencia de datos entre la UE y EE UU: un desafío permanente para colaborar en la investigación en salud</b> Lalova-Spinks T, Valcke P, Ioannidis JPA, Huys I.	3
<b>Panamá. MICI y ONUDI exploran estrategias para convertir a Panamá en hub farmacéutico</b> Gobierno Nacional, agosto 22 de 2024	3
<b>El Reino Unido invierte €464 millones para impulsar los ensayos clínicos</b> Fernando Ruiz Sacristán	3

---

### Ensayos Clínicos y Ética

---

<b>Una Carta Ética mundial para la protección de los voluntarios sanos en ensayos clínicos</b> The Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)	5
<b>El sacrificio humano ocasional: la experimentación médica y el precio de decir no</b> Salud y Fármacos	6
<b>La investigación clínica en Canadá</b> Salud y Fármacos	7
<b>La FDA investigan los ensayos clínicos con éxtasis de Lykos</b> Salud y Fármacos	8
<b>Revelan que biofarmacéuticas de EE UU realizaron ensayos clínicos ilegales en colaboración con el ejército chino durante más de una década</b> Leandro Fleischer	9
<b>África, terreno de juego para los ensayos clínicos de Pfizer</b> Ariane Denoyel	9
<b>Cassava Sciences y los ensayos clínicos con simufilam</b> Salud y Fármacos	11
<b>Ética de las nuevas inteligencias: Memorias de las ponencias 2do Congreso de Ética en Investigación</b> Roitman, Adriel Jonas.	12

---

### Comités de Ética en Investigación

---

<b>Derechos humanos en la ciencia: observaciones de los comités de ética a protocolos de investigación médica</b> SantiagoVasco-Morales et al.	12
---	----

<b>Entre los bastidores de la supervisión del comité de ética de la investigación: un estudio cualitativo con presidentes de comités de la región de Medio Oriente y el Norte de África.</b> Ashkar CE, Nakkash R, Matar A, Makhoul J.	13
<b>La FDA identifica problemas en el CEI de MIT</b> Salud y Fármacos	13

---

## **Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados**

---

<b>Informe final del taller regional: Fortalecer los ensayos clínicos para proveer evidencia de alta calidad sobre las intervenciones de salud, y mejorar la calidad y coordinación de la investigación</b> OPS, Septiembre 2024	14
<b>Opiniones de los ejecutivos de la industria sobre la ICH E6(R3)</b> Salud y Fármacos	14
<b>Los criterios de valoración indirectos en informes de ensayos controlados aleatorizados (CONSORT-Surrogate): ampliación de la lista de verificación con explicación y elaboración</b> Manyara A M, Davies P, Stewart D, Weir C J, Young A E, Blazeby J et al.	15
<b>Criterios de valoración indirectos en los ensayos: ampliaciones SPIRIT y CONSORT</b> Taylor RS, Manyara AM, Ross JS, Ciani O.	16
<b>Utilizar el requisito estadounidense para compartir los datos de los participantes en los ensayos clínicos internacionales</b> Salud y Fármacos	17
<b>El impacto de la nueva Ley de Inteligencia Artificial de la UE, en la investigación clínica</b> James Riddle	18
<b>La FDA establece el Centro CDER para la Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI)</b> FDA, abril 2024	21
<b>Guías de la FDA</b> Salud y Fármacos	21
<b>Para fomentar la integridad en la investigación, el HHS concluye la nueva norma sobre mala conducta en investigación</b> DHHS, 12 de septiembre de 2024	24
<b>Guía de la EMA</b> Salud y Fármacos	25

---

## **Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes**

---

<b>Consentimiento dinámico: ¿una vía real hacia el consentimiento en la investigación?</b> Bruns A, Winkler EC	26
<b>Inscripción de pacientes en ensayos clínicos oncológicos patrocinados por la industria vs por el gobierno federal</b> Unger JM, Xiao H, Vaidya R, LeBlanc M	27
<b>Los participantes en investigación clínica deberían conocer los resultados</b> Salud y Fármacos	27
<b>Mirándome al espejo: mi experiencia en un ensayo clínico para el tratamiento del cáncer de páncreas</b> Blanchard B	28
<b>Muertes de pacientes mientras participan en ensayos clínicos</b> Salud y Fármacos	28
<b>Familias descorazonadas por el cierre de un ensayo clínico de Roche</b> Salud y Fármacos	29

---

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

---

<b>¿Qué se entiende por vibración del efecto?</b> Vinatier C, Hoffmann S, Patel C, et al	30
<b>La tiranía de los ensayos de no inferioridad.</b> Tannock IF, Buyse M, De Backer M, Earl H, Goldstein DA, Ratain MJ, Saltz LB, Sonke GS, Strohbehn GW	31
<b>El valor de los ensayos clínicos descentralizados: inclusión, accesibilidad e innovación</b> Jean-Louis G, Seixas AA	31
<b>TELEPIK, un ensayo descentralizado fallido</b> Salud y Fármacos	32
<b>Concordancia entre los megaensayos y los ensayos más pequeños: una revisión sistemática y un análisis de metainvestigación</b> Kastrati L, Raeisi-Dehkordi H, Llanaj E, et al.	33
<b>Se debería acceder e las cartas del Comité de Monitoreo de Datos</b> Zarin D, Wittes JT, Fleming TR, Rockhold F, Ellenberg S, DeMets DL	34
<b>La supervivencia libre de progresión como criterio de valoración indirecto en los ensayos clínicos de mieloma: un paradigma en evolución.</b> Pawlyn C., Schjesvold FH, Cairns DA. et al.	35
<b>El uso de placebo en los ensayos clínicos con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a posibles daños</b> Salud y Fármacos	35
<b>Estadificación inadecuada y vigilancia por imágenes excesiva: evaluación de la magnitud del beneficio de las terapias dirigidas en el cáncer de pulmón</b> Benjamin DJ, Prasad V.	36
<b>Consideraciones éticas en el diseño y realización de ensayos clínicos con inteligencia artificial</b> Youssef A, Nichol AA, Martinez-Martin N, et al.	36
<b>Los modelos causales, la inteligencia artificial y los ensayos clínicos</b> Salud y Fármacos	37
<b>SOMS contribuye al éxito de los ensayos clínicos</b> Salud y Fármacos	38

---

## Novedades sobre la Covid

### Moderna acusada de ofrecer incentivo de US\$2.000 a menores para inscribirse en ensayo clínico

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags:** vacunas ARNm, inducción indebida a participar, incentivos financieros, violación ética en ensayos clínicos

Según la Regulación de Ensayos Clínicos de la Unión Europea y del Reino Unido [1,2] no se pueden ofrecer incentivos económicos para reclutar a menores de 16 años para participar en ensayos clínicos. El objetivo de esta regulación es mantener la integridad del consentimiento informado y evitar la influencia indebida [1]. Sin embargo, un pediatra del sistema nacional de salud (NHS) del Reino Unido ofreció por WhatsApp £1.500 (US\$2.000) a los niños que se ofrecieran a participar en un ensayo clínico de Moderna, según denunció el Consejo Asesor de Vacunas Infantiles contra la Covid frente a la autoridad que supervisa la adherencia al código de conducta para los medicamentos de venta con receta (*Prescription Medicines Code of Practice Authority o PMCPA*). Por ello, la PMCPA denunció a Moderna [1].

El mensaje del pediatra también violó las pautas de la PMCPA que se emitieron el año pasado, los códigos de la Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) y el Sistema Integrado de Solicitud de Investigación del Reino Unido (*U.K.'s Integrated Research Application System*), que agiliza el proceso para realizar investigaciones [2].

El Consejo Asesor de Vacunas Infantiles contra la Covid, un grupo independiente de profesionales de la salud y científicos que desafían el asesoramiento del gobierno sobre los beneficios y riesgos de las vacunas covid para niños, se enteró de que el comité de ética de investigación que revisó y aprobó el estudio expresó su preocupación por el dinero ofrecido, porque podría considerarse una coerción. De hecho, este comité exigió a Moderna que redujera el reembolso a US\$250 [2].

Moderna respondió a las acusaciones diciendo que se enteró de la existencia del mensaje de WhatsApp en enero de 2024. El fabricante de la vacuna dijo que proporcionó materiales aprobados y apropiados para su uso durante el ensayo; sin embargo, el pediatra en cuestión no los utilizó [1].

Moderna confirmó que no pagaron a ningún participante las cantidades incorrectas mencionadas en el mensaje del pediatra y

que los participantes solo recibieron una compensación por sus gastos, por ejemplo por el transporte. El panel respondió a esta afirmación diciendo: “El hecho de que Moderna no comunicara claramente que el documento era un ‘borrador’, ocasionando la oferta de un incentivo económico inapropiado, indica que no se habían mantenido altos estándares” [1].

Se determinó que Moderna había incumplido dos cláusulas. La cláusula 5.1, por no mantener altos estándares; y la cláusula 2, por desacreditar y reducir la confianza en la industria farmacéutica [1].

El ensayo de fase III NextCOVE (NCT05815498) que evaluaba la candidata a la vacuna contra la covid-19 de próxima generación de la empresa, mRNA-1283, inscribió a adultos y niños de 12 años o más en varios lugares del Reino Unido, EE UU. y Canadá. Moderna informó los resultados del ensayo en marzo de 2024 [1].

Previamente, el PMCPA había denunciado a Pfizer por promover su vacuna covid antes de que hubiera recibido la aprobación regulatoria [2].

En respuesta a un estudio que concluyó que las compañías farmacéuticas del Reino Unido han estado violando cada vez con mayor frecuencia el código voluntario de marketing de la industria, y que cuando hay quejas tardan más en analizarse, el PMCPA está revisando y fortaleciendo sus mecanismos de monitoreo de la industria, que entre otras cosas deberá informar sobre el monto de financiamiento que entregan a grupos de pacientes [2].

#### Fuente Original

1. Jenna Philpott. Moderna blamed after children offered £1,500 to take part in Covid-19 trial. Clinical Trials Arena, September 26, 2024. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/moderna-blamed-after-children-offered-1500-to-take-part-in-covid-19-trial/?cf-view>
2. Ed Silverman. Moderna is scolded by a U.K. trade group for offering kids \$2,000 to participate in a Covid trial. Statnews, Sept. 25, 2024. <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/09/25/moderna-uk-vaccines-covid-trials-research-children/>

## Herramientas Útiles

### Calcular los costos de mantener un CEI

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags:** economía de CEI, presupuesto de CEI, costo de mantener un CEI, costo de mantener un comité de ética en investigación

Advarra es una empresa con sede en EE UU que realiza la revisión ética de protocolos de investigación. Según su página web, anualmente revisa más de 12.000 protocolos de ensayos

clínicos, y más de 3.500 centros de investigación (incluyendo el 78% de los centros designados por el Instituto Nacional del Cáncer como centros de estudios oncológicos) y 50.000 investigadores confían en sus dictámenes (Ver <https://www.advarra.com/>).

Esta empresa ha publicado un documento que podría ser de interés para muchos países y entidades que ofrecen servicios de revisión ética de los protocolos. Se trata de una herramienta que permite calcular el costo de mantener un comité de ética en investigación (CEI), que forma parte del sistema de protección de los derechos (Human Rights Protection Programs HRPP) [1]. Tanto en EE UU como en América Latina se considera que las revisiones de protocolos son baratas, porque muchos de los miembros del CEI trabajan de forma voluntaria. Esto dificulta que las instituciones que albergan esos CEI asignen los fondos necesarios para el correcto funcionamiento de los sistemas para proteger a los participantes.

Algunos componentes de esta herramienta que ha desarrollado Advarra no aplican a América Latina, pero sería interesante que los países de la región que quieren promover la realización de ensayos clínicos en su territorio, adaptaran esta herramienta al contexto local. Conocer los costos de mantener la red funcionando es importante para poder obtener el financiamiento apropiado y permite hacer un cálculo más preciso de los beneficios económicos para los países y establecimientos de salud que los albergan que se atribuyen a la realización de investigaciones patrocinadas por la industria multinacional.

A continuación, ofrecemos algunos de los elementos que proponen los expertos que trabajan en el programa de protección de los seres humanos que participan en investigación (HRPP) que contribuyeron al documento de Advarra:

1. Hay que partir del año más reciente de actividades del CEI y determinar los proyectos aprobados y la cantidad de revisiones realizadas.
2. Hay que ponderar cada actividad en función de la proporción de tiempo que el CEI ha invertido en cada actividad. Por ejemplo, un CEI puede decidir que la revisión de la junta completa debe ponderarse en un 100%. Comparativamente,

puede ponderar la revisión acelerada en un 85%, ya que no requiere tantos recursos como la revisión de la junta completa.

3. En base a las actividades realizadas durante el año previo, se calculan las unidades de trabajo realizadas. El término “Unidad de trabajo” se utiliza para significar “el valor asignado al trabajo del CEI en función del presupuesto operativo”. Se multiplica el número de actividades por el porcentaje ponderado y luego se divide el presupuesto operativo general por el total de actividades ponderadas para ese año fiscal. El resultado es su costo por unidad de trabajo.
4. Asigne un costo a cada actividad del CEI: comience por redondear los costos unitarios de trabajo para que sea más fácil trabajar con ellos. Luego, asigne el “trabajo” requerido para cada actividad del CEI y calcula el costo por actividad.
5. El costo por actividad sirve para preparar la plantilla de presupuesto.

El documento incluye planillas para calcular tanto los costos como para elaborar los presupuestos. Al hacer los cálculos hay que tener en cuenta los factores que podrían impactar en los costos, incluyendo la duración del estudio, las posibles enmiendas, el número de centros de investigación, etc. Esto también incluye el tiempo de los administradores y de expertos, los gastos de tecnología y cualquier otro costo relevante en el que incurra la organización.

Reconocer que ninguna revisión del CEI es realmente gratuita es el primer paso hacia la creación de un modelo financiero sostenible y transparente que beneficie tanto a la institución como a sus investigadores.

#### Referencia

1. Frank Conte Vice President, Strategic Partnerships. Budgeting for IRB Review: A Guide for HRPP Leadership/Advarra, August 14, 2024 <https://www.advarra.com/blog/budgeting-for-irb-review-a-guide-for-hrpp-leadership/>

## Globalización y Ensayos Clínicos

### ¿Qué se investiga y quién realiza la investigación clínica relacionada a medicamentos en Argentina?

Gustavo H. Marin, Silvia Boni, Valeria Garay, Manuel Limeres  
*Medicina* (Buenos Aires) 2024; 84.

[https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol84-24/destacado/original\\_220.pdf](https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol84-24/destacado/original_220.pdf)

#### Resumen

**Introducción:** Los ensayos clínicos que involucran medicamentos, tienen como objetivo determinar su eficacia y seguridad. En Argentina, estos estudios se presentan ante la agencia reguladora Administración Nacional Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), para registrarlos; o bien ante el Ministerio de Salud de la Nación (MSAL). El objetivo de este trabajo fue conocer cuáles son los medicamentos de interés y quiénes son los que llevan adelante este tipo de investigación clínica en Argentina.

**Materiales y métodos:** Se exploraron las bases de datos MSAL/ANMAT. Las variables fueron fechas de solicitud del trámite, institución solicitante, fase del estudio, modalidad de enrolamiento, producto investigado, grupo terapéutico,

comparador, enfermedad involucrada y lugar de realización de laboratorio.

**Resultados:** Se detectaron en el periodo 201 protocolos, todos ellos con fines registrales. Veinte compañías farmacéuticas realizaron el 60% de los estudios (17 de capitales extranjeros). El 70% fueron fase III (90% multicéntricos). Tres de cada 4 ensayos correspondieron al grupo de oncológicos/ inmunosupresores. En el 65% el comparador fue placebo. El 71% de los estudios se realizaron en instituciones de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El 98 % de controles de laboratorio se realizaron en el exterior.

**Discusión:** Las compañías farmacéuticas extranjeras son quienes realizan con fines registrales el mayor número de ensayos

clínicos sobre medicamentos en Argentina. El predominio del uso de placebo como comparador resulta inapropiado, ya que el verdadero valor del estudio es cuando un fármaco innovador demuestra superioridad contra otro ya existente de reconocida

eficacia. Las enfermedades oncológicas/inmunológicas fueron aquellas que despertaron mayor interés entre los investigadores y patrocinantes por prevalencia y rentabilidad.

### Transferencia de datos entre la UE y EE UU: un desafío permanente para colaborar en la investigación en salud

(*EU-US data transfers: an enduring challenge for health research collaborations*)

Lalova-Spinks T, Valcke P, Ioannidis JPA, Huys I.

*NPJ Digit Med.* 2024 Aug 16;7(1):215. doi: 10.1038/s41746-024-01205-6.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11329736/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** gestión de datos personales, protección de la confidencialidad, intercambio de datos confidenciales, reglamento de protección de datos

#### Resumen

La transferencia de datos de investigación en salud entre la UE y EE UU sigue siendo una cuestión especialmente complicada en vista de las estrictas normas del Reglamento General de Protección de Datos de la UE (RGPD en inglés *General Data Protection Regulation GDPR*) y los desafíos relacionados con los programas de vigilancia masiva de EE UU, en particular por la forma en que las fuerzas de seguridad y las agencias de seguridad nacional de EE UU pueden acceder a los datos personales recopilados en la UE.

Desde la entrada en vigor del RGPD, cada vez hay más evidencia de que obstaculiza la colaboración, especialmente el intercambio de datos con instituciones públicas estadounidenses. La adopción en julio de 2023 de un mecanismo de adecuación entre la UE y los EE. UU no promete ser una solución duradera debido a los riesgos de ser impugnada e invalidada, una vez más, por el Tribunal de Justicia de la UE.

Mientras la comunidad investigadora pide respuestas, la nueva propuesta de reglamento para el Espacio Europeo de Datos de Salud podría ser la clave para resolver algunos de los problemas existentes. En este artículo, analizamos críticamente las normas actuales y esbozamos un posible camino a seguir para las transferencias de datos entre organismos públicos.

### Panamá. MICI y ONUDI exploran estrategias para convertir a Panamá en hub farmacéutico

Gobierno Nacional, agosto 22 de 2024

<https://mici.gob.pa/2024/08/22/mici-y-onudi-exploran-estrategias-para-convertir-a-panama-en-hub-farmacautico/>

Como parte de la estrategia del Gobierno para posicionar a Panamá como un hub farmacéutico regional, el ministro de Comercio e Industrias, Julio Moltó, se reunió con representantes de la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI) para explorar y evaluar estrategias y recomendaciones clave para este proyecto.

La reunión se enfocó en el fortalecimiento de la cadena de valor farmacéutica, con ONUDI proporcionando recomendaciones valiosas basadas en su extensa experiencia global en la creación de hubs industriales.

Tanto Ludmilla de Oliveira Diniz, jefa de la Dirección de Asociaciones Globales y Relaciones Externas, como Alexis Rodríguez, oficial de Coordinación del Desarrollo Económico,

reconocieron el potencial de Panamá para alcanzar este objetivo, destacando su posición estratégica y la infraestructura en desarrollo.

Moltó subrayó la importancia de este encuentro, enfatizando que las recomendaciones de ONUDI son fundamentales para avanzar en la estrategia y lograr el objetivo propuesto.

El gobierno panameño no solo busca atraer empresas del sector, sino también establecer una infraestructura que respalde el crecimiento y la innovación en el ámbito farmacéutico.

En la reunión también participó Ariane Neira, coordinadora de Proyecto Senior del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD).

### El Reino Unido invierte €464 millones para impulsar los ensayos clínicos

Fernando Ruiz Sacristán

*El Global*, 5 de septiembre de 2024

<https://elglobal.es/industria/el-reino-unido-invierte-464-millones-de-euros-para-impulsar-los-ensayos-clinicos/>

Una colaboración público-privada sin precedentes impulsará la innovación en tratamientos y fortalecerá la posición de Gran Bretaña como líder global en investigación médica

El Reino Unido ha anunciado una inversión histórica de hasta €464 millones destinada a fortalecer el sector de las ciencias de

la vida y la investigación médica, con el objetivo de mejorar el acceso de los pacientes a tratamientos innovadores y acelerar los ensayos clínicos. Esta ambiciosa iniciativa, presentada bajo el marco del Plan Voluntario para la Fijación de Precios, Acceso y Crecimiento de Medicamentos de Marca (VPAG, por sus siglas

en inglés), busca posicionar al país como líder global en investigación sanitaria y atraer inversiones internacionales.

Los fondos estarán dirigidos a crear 18 nuevos Centros de Investigación Comercial, mejorar la fabricación sostenible de medicamentos y modernizar los métodos de evaluación de nuevas tecnologías sanitarias

Este proyecto, que representa la mayor colaboración público-privada de su tipo en el mundo, tiene como objetivo no solo fomentar la innovación médica, sino también impulsar el crecimiento económico a través de la investigación en salud y el desarrollo de nuevas tecnologías. Los fondos estarán dirigidos a crear 18 nuevos Centros de Investigación Comercial (CRDC, por sus siglas en inglés), mejorar la fabricación sostenible de medicamentos y modernizar los métodos de evaluación de nuevas tecnologías sanitarias, contribuyendo así a la competitividad global del Reino Unido.

### **Acceso rápido a tratamientos innovadores y creación de nuevos centros**

Una de las principales metas de esta inversión es acelerar la transición de los descubrimientos científicos desde los laboratorios hasta los pacientes. El programa asignará el 75% de los fondos, equivalente a €348 millones, para la creación de los 18 CRDC en todo el país, que estarán equipados con la tecnología más avanzada. Esta infraestructura permitirá que los ensayos clínicos comerciales se realicen de forma más rápida y eficiente, mejorando el acceso de los pacientes del Servicio Nacional de Salud (NHS) a tratamientos pioneros.

Según el Secretario de Salud y Asistencia Social, Wes Streeting, esta inversión es un “voto de confianza” para el Reino Unido. Streeting subrayó que este esfuerzo contribuirá a mejorar la competitividad global del país en la investigación médica, además de reducir las listas de espera en el NHS y convertirlo en un motor de crecimiento económico. Los nuevos centros también acercarán la investigación a las comunidades, permitiendo que más pacientes participen en ensayos clínicos y tengan acceso temprano a terapias innovadoras.

### **Innovación en la fabricación de medicamentos**

Alrededor del 20% de los fondos, o unos €93 millones, se destinará a proyectos que promuevan la sostenibilidad en la fabricación de medicamentos. Este esfuerzo busca no solo mejorar la eficiencia en la producción farmacéutica, sino también reducir los residuos y las emisiones, en línea con los objetivos medioambientales del Reino Unido. La industria farmacéutica, junto con el gobierno, ha establecido compromisos para alcanzar la neutralidad en carbono, y estas iniciativas permitirán que el país se mantenga a la vanguardia de la innovación, sin dejar de lado su responsabilidad medioambiental.

El impulso de la fabricación sostenible es un paso importante no solo para la mejora de la competitividad global del Reino Unido, sino también para garantizar que la industria farmacéutica opere de manera más responsable y eficiente. Al invertir en nuevas tecnologías y métodos de producción más limpios, el país está allanando el camino hacia una industria más ecológica y preparada para el futuro.

### **Modernización de la evaluación de tecnologías sanitarias**

El 5% restante de la inversión, equivalente a unos €23 millones, se utilizará para mejorar los métodos de evaluación de tecnologías sanitarias, facilitando el acceso a medicamentos innovadores. Este tipo de evaluaciones, que analizan la relación coste-eficacia de los nuevos tratamientos, son fundamentales para asegurar que los pacientes reciban las terapias más avanzadas de manera oportuna y rentable. El programa también apoyará el laboratorio de innovación del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), así como la plataforma UK Pharmascan, que proporcionará información clave sobre nuevos medicamentos en desarrollo.

La modernización de estos procesos es crucial para que el Reino Unido mantenga su liderazgo en el campo de la investigación sanitaria. Al agilizar la evaluación de las nuevas tecnologías, el sistema de salud podrá integrar más rápidamente los tratamientos innovadores, beneficiando tanto a los pacientes como al NHS en su conjunto.

### **Un esfuerzo conjunto entre gobierno e industria**

El VPAG es un acuerdo entre el Departamento de Salud y Asistencia Social, el NHS y la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (ABPI). Este esfuerzo conjunto ha sido aplaudido tanto por representantes gubernamentales como por líderes de la industria farmacéutica. Richard Torbett, director ejecutivo de ABPI, destacó el potencial de esta inversión para transformar el panorama sanitario del Reino Unido. Según Torbett, esta colaboración permitirá no solo mejorar el acceso de los pacientes a medicamentos innovadores, sino también atraer más inversiones internacionales al sector de las ciencias biológicas del país.

El Secretario de Ciencia y Tecnología, Peter Kyle, añadió que esta inversión no solo beneficiará a los pacientes, sino que también contribuirá al crecimiento económico del Reino Unido. “Estamos decididos a hacer del Reino Unido el mejor lugar para descubrir e implementar nuevos medicamentos”, afirmó, señalando que los ensayos clínicos son fundamentales tanto para mejorar los tratamientos como para impulsar el potencial de crecimiento económico del país.

### **Impacto positivo**

El impacto positivo de este programa no se limitará a Inglaterra. Los representantes de los gobiernos de Escocia, Gales e Irlanda del Norte también han expresado su entusiasmo por los beneficios que esta colaboración público-privada traerá a sus respectivas naciones. Neil Gray, Secretario de Salud del Gobierno escocés, señaló que el acceso rápido a medicamentos innovadores es crucial para mejorar los resultados de los pacientes y destacó los beneficios económicos que traerá el crecimiento del sector de las ciencias biológicas en Escocia. Del mismo modo, el gobierno galés y el de Irlanda del Norte han subrayado la importancia de esta inversión para reducir las desigualdades en salud y mejorar el acceso a tratamientos efectivos en todo el Reino Unido.

La inversión de €464 millones en el sector de la salud y las ciencias biológicas del Reino Unido representa una oportunidad sin precedentes para mejorar el acceso a tratamientos innovadores, fortalecer los ensayos clínicos y fomentar el crecimiento económico. Al combinar los esfuerzos del gobierno y la industria, esta colaboración pionera tiene el potencial de

transformar el panorama de la investigación médica en el Reino Unido y establecer nuevas bases para el futuro de la atención sanitaria en el país.

Puede leer la nota del gobierno del Reino Unido en esta referencia y enlace en: UK secures £400 million investment to boost clinical trials (Press release 28 de Agosto de 2024 <https://www.gov.uk/government/news/uk-secures-400-million-investment-to-boost-clinical-trials?source=email>)

**Nota de Salud y Fármacos:** Reproducimos esta noticia para mantener informados a nuestros lectores, sin embargo, no estamos convencidos de que incrementar el número de ensayos clínicos que se hacen en el Reino Unido sea algo positivo para el país o para los pacientes. Nos gustaría que alguien cuantificara los beneficios netos que esta actividad aporta, así como los subsidios y costos que representan para el gobierno y los ciudadanos – incluyendo el costo de restaurar la salud de los que sufren eventos adversos o mueren durante los experimentos clínicos.

## Ensayos Clínicos y Ética

### Una Carta Ética mundial para la protección de los voluntarios sanos en ensayos clínicos

The Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

VoIREthics, junio 2024

[https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/07/Inserm\\_VolREthics\\_Carta\\_Etica\\_Es\\_-Juillet2024.pdf](https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/07/Inserm_VolREthics_Carta_Etica_Es_-Juillet2024.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: proteger a los participantes en investigación, derechos de los voluntarios que participan en investigación, ética en investigación, transparencia en la investigación**

A principios de 2022, el Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica de Francia (*Institut national de la santé et de la recherche médicale o Inserm*) puso en marcha una iniciativa internacional para las cuestiones éticas relacionadas con la participación de voluntarios sanos en investigación biomédica. Esta iniciativa, denominada VolREthics (Voluntarios en Investigación y Ética), cuenta con el apoyo de numerosos socios internacionales. Su objetivo es promover el intercambio y el debate sobre diversas prácticas a nivel internacional, para que cada país pueda decidir cuál es la mejor manera de proteger a sus voluntarios sanos. En junio de 2024, tras una consulta internacional en la que participó un grupo de voluntarios sanos, se hizo público un resultado clave de la iniciativa VolREthics: la Carta Ética Mundial para la Protección de los Voluntarios Sanos en los Ensayos Clínicos.

Para obtener más información sobre esta iniciativa puede consultar <https://www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/> (en inglés)

La carta mundial que hemos mencionado desarrolló cada uno de los derechos que se mencionan a continuación (la información completa está disponible en el enlace que aparece en el encabezado)

Para estar protegidos de los riesgos de daño y explotación, los voluntarios sanos tienen derecho a:

1. Leyes y reglamentos que los protegen específicamente como participantes en la investigación,

2. Garantía de que su participación en la investigación es ética y científicamente necesaria,
3. Representación adecuada a lo largo de todo el proceso de investigación,
4. Transparencia sobre los ensayos clínicos en los que participan,
5. Supervisión adecuada de la ética de la investigación,
6. Supervisión adecuada del centro del estudio y del investigador,
7. Protección contra daños físicos,
8. Que se preste la debida atención a su bienestar,
9. Protección adecuada contra posibles daños a largo plazo,
10. Protección contra los riesgos del abuso de voluntariado,
11. Reclutamiento a través de prácticas justas y respetuosas,
12. Información relevante del estudio para proporcionar un consentimiento fundamentado genuino,
13. Compensación económica justa por su participación,
14. Indemnización posterior al juicio por lesiones relacionadas con la investigación,
15. Procesos adecuados para la notificación confidencial de inquietudes.

**El sacrificio humano ocasional: la experimentación médica y el precio de decir no**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)***Tags: cultura médica, aceptación de comportamientos irregulares, ética en medecian, ética en la investigación clínica, la profesión médica**

El Dr. Carl Elliot enseña ética médica en la Universidad de Minnesota, es el autor de varios libros, el más reciente se titula *“The Occasional Human Sacrifice: Medical Experimentation and the Price of Saying No”* (El sacrificio humano ocasional: la experimentación médica y el precio de decir no) y el 7 de mayo de 2024 publicó un ensayo sobre el mismo en el New York Times [1]. A continuación, traducimos algunos de los párrafos más impactantes.

¿Qué es lo que lleva a un individuo a decir no a prácticas que son engañosas, explotadoras o dañinas cuando todos los demás piensan que están bien? Durante mucho tiempo asumí que decir no era principalmente una cuestión de coraje moral. La pregunta era: si eres testigo de una mala acción ¿serás lo suficientemente valiente para hablar?

Pero luego comencé a hablar con personas con información privilegiada que habían denunciado investigaciones médicas abusivas. Pronto me di cuenta de que había obviado la importancia de la percepción moral. Antes de decidir hablar sobre una mala acción, tienes que reconocerla por lo que es.

No es tan sencillo como parece. Empezar una carrera en medicina es como mudarse a un país extranjero, donde no entiendes las costumbres, los rituales, los modales ni el idioma. Al principio, la principal preocupación es encajar y evitar ofender. Esto es cierto incluso si las costumbres locales parecen retrógradas o crueles. Es más, EE UU tiene un gobierno autoritario y se rige por una jerarquía rígida que no solo desalienta la disidencia, sino que también la castiga. Vivir felizmente en este país requiere convencerse de que cualquier incomodidad que uno sienta proviene de su propia ignorancia y falta de experiencia. Con el tiempo, uno se adapta e incluso puede llegar a reírse de lo ingenuo que era cuando llegó por primera vez.

Pocas personas se aferran a esa incomodidad y aprenden de ella. Cuando Michael Wilkins y William Bronston empezaron a trabajar como médicos jóvenes a principios de los años 70 en la Escuela Estatal Willowbrook en Staten Island, encontraron a miles de niños con discapacidad mental condenados a vivir en las condiciones más horribles imaginables: niños desnudos meciéndose y gimiendo en pisos de cemento, en charcos de su propia orina; un hedor abrumador a enfermedad y suciedad; una unidad de investigación donde los niños eran infectados deliberadamente con hepatitis A y B.

“Era realmente un campo de concentración estadounidense”, me dijo el Dr. Bronston. Sin embargo, cuando él y el Dr. Wilkins intentaron reclutar a médicos y enfermeras de Willowbrook para reformar la institución, se encontraron con indiferencia u hostilidad. Parecía como si nadie más del cuerpo médico pudiera ver lo que ellos veían. Sólo cuando el Dr. Wilkins buscó a un

periodista y este le mostró al mundo lo que estaba sucediendo detrás de los muros de Willowbrook, algo comenzó a cambiar.

Cuando le pregunté al Dr. Bronston cómo era posible que los médicos y enfermeras trabajaran en Willowbrook sin identificarlo como la escena de un crimen, me dijo que se originaba en la forma en que la institución estaba estructurada y organizada. “Médicamente segura, médicamente administrada, validada por los médicos”, dijo. Los profesionales médicos simplemente se adaptaron al status quo. Dijo: “Te sumas al programa porque eso es para lo que te han contratado”.

Uno de los grandes misterios del comportamiento humano es cómo las instituciones crean mundos sociales en los que prácticas impensables llegan a parecer normales. Esto es tan cierto en los centros médicos académicos como en las prisiones y centros militares. Cuando nos cuentan un escándalo de investigación médica terrible, suponemos que lo hubiéramos visto igual que Peter Buxtun, el denunciante que vio en el estudio de la sífilis de Tuskegee: un abuso tan impactante que sólo un sociópata podría no percibirlo.

Sin embargo, rara vez sucede así. A Buxtun le llevó siete años convencer a otros de que vieran los abusos como lo que eran. Otros denunciantes han tardado aún más tiempo. Incluso cuando el mundo exterior condena una práctica, las instituciones médicas suelen insistir en que los de afuera no la entienden realmente.

Según Irving Janis, el psicólogo de Yale que popularizó la noción de pensamiento grupal, las fuerzas de la conformidad social son especialmente poderosas en las organizaciones que están impulsadas por un profundo sentido de propósito moral. Si los objetivos de la organización son justos, sus miembros sienten que está mal poner obstáculos en el camino.

Esta observación ayuda a explicar por qué la medicina académica no sólo defiende a los investigadores acusados de malas prácticas, sino que a veces también los recompensa. Muchos de los investigadores responsables de los abusos más notorios de la historia médica reciente (el estudio de la sífilis en Tuskegee, los estudios de la hepatitis en Willowbrook, los estudios de la radiación en Cincinnati, los estudios en la prisión de Holmesburg) recibieron elogios profesionales incluso después de que se denunciaran los abusos.

La cultura de la medicina es notoriamente resistente al cambio. Durante la década de 1970 se pensaba que la solución a la mala conducta médica era la educación formal en ética. Hoy prácticamente todas las escuelas de medicina del país exigen formación en ética pero, su impacto es debatible.

Muchos de los abusos éticos más atroces de las últimas décadas han ocurrido en centros médicos con destacados programas de bioética, como la Universidad de Pensilvania, la Universidad de Duke, la Universidad de Columbia y la Universidad Johns Hopkins, y la Universidad de Minnesota.

Se podría perdonar a alguien que llegara a la conclusión de que la única manera de cambiar la cultura de la medicina es imponiendo cambios desde fuera, por parte de organismos de supervisión, legisladores o litigantes.

Un objetivo central de la formación médica es transformar su sensibilidad. Se enseña a los profesionales a endurecerse contra sus reacciones emocionales naturales ante la muerte y la desfiguración; a dejar de lado sus opiniones habituales sobre la privacidad y la vergüenza; a ver el cuerpo humano como algo que debe ser examinado, estudiado y en el que se pueden hacer experimentos.

Un peligro de esta transformación es que verá a sus colegas y superiores hacer cosas horribles y tendrá miedo a decirlo. Pero el peligro más sutil es que ya no verá lo que están haciendo como algo horrible. Simplemente pensará: Así es como se hace.

#### Referencia

1. Carl Elliott. In Medicine, the Morally Unthinkable Too Easily Comes to Seem Normal. New York Times May 7, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/05/07/opinion/medical-ethics-dissent.html>

## La investigación clínica en Canadá

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)*

**Tags: ensayos clínicos en Canadá, registro de participantes en ensayos clínicos, participar en ensayos clínicos para sobrevivir, ensayos clínicos remunerados, integridad de los datos de los ensayos clínicos, amenazas a la integridad de los datos**

Toronto Star describe con claridad el entorno en el que se realizan los ensayos clínicos, especialmente los de Fase I en Canadá [1]. Para escribir el artículo, los periodistas hablaron con expertos en bioética, participantes en ensayos clínicos y con funcionarios de Health Canada, que es responsable de supervisar los ensayos clínicos. A continuación, hacemos un resumen de lo más importante.

Health Canada no sabe exactamente cuántos ensayos clínicos se están haciendo en Canadá en un momento dado, pero dice que aprueban unos 1.100 ensayos clínicos al año y albergan el 4% de los ensayos que se realizan a nivel mundial. Según esta entidad, es el país de la G7 que más ensayos clínicos per capita realiza. (La G7 es un grupo de naciones con economías avanzadas que incluye a Alemania, Canadá, EE UU, Francia, Italia, Japón y Reino Unido) .

Para realizar estos ensayos clínicos, los grupos interesados, incluyendo las organizaciones de investigación por contrato, realizan fuertes campañas de reclutamiento, y a veces utilizan incentivos que explotan a la población pobre y ocasionan que los participantes y y posibles mientan.

Los ensayos clínicos de Fase I se han convertido en una buena fuente de ingresos para algunos de los participantes, quienes dijeron a Star que ganan mucho más participando en ensayos clínicos que haciendo otras tareas remuneradas. Uno de los entrevistados dijo que participando en ensayos ganaba unos 30.000 dólares al año. Hay ensayos clínicos que llegan a pagar 20.000 dólares a cada participante, además de otros beneficios. Pero los participantes solo reciben el pago completo si aguantan hasta el final del ensayo, lo que ocasiona que mientan o minimicen los eventos adversos. Cuando el participante tiene que abandonar el ensayo por un evento adverso, el pago se reduce drásticamente.

Participar en un ensayo significa que los sujetos pueden pasar días o incluso semanas confinados en el sitio del ensayo clínico, donde se someten a supervisión médica y pruebas las 24 horas

del día. Por lo general, deben seguir una dieta estricta y un horario de sueño, a veces vistiendo ropa a juego que muestra sus números de participante, que los investigadores utilizan para identificarlos.

El incentivo económico para inscribirse en un ensayo clínico es alto, y algunas de las empresas lo incrementan de diversas formas, por ejemplo, ofreciéndoles bonos por referir a otros sujetos, puntos por fidelización, dándoles preferencia para participar en otros ensayos, y a veces en lugar de pagarles en efectivo les dan una tarjeta de débito, lo que puede ser especialmente atractivo para los pobres que no tienen cuentas de banco, incluyendo los inmigrantes, y otro tipo de población vulnerable. Una empresa prometió entregarles un Ipad.

La necesidad financiera de los participantes compromete su autonomía para dar el consentimiento informado. Un estudio estadounidense de 2018 encontró que más de un tercio de los 178 voluntarios de investigación encuestados describieron los ensayos como “un medio fundamental para mantenerse a flote”, y algunos dependen únicamente de ese ingreso y “no ven otras alternativas para llegar a fin de mes”.

Los participantes reconocieron que es frecuente que mientan al responder a las preguntas para ver si cumplen con los criterios de inclusión. Por ejemplo, algunos dicen que están sanos cuando en realidad están tomando medicamentos o tienen problemas importantes de salud mental; otras veces intercambian muestras de orina para que no detecten si han consumido drogas; es frecuente que mientan en su historia de consumo de estupefacientes y alcohol, y en el periodo transcurrido desde que participaron en otro ensayo. Los que reciben tratamiento por un problema de salud pre-existente, dejan de tomarlo mientras participan en el ensayo clínico. Uno de los participantes dijo que, para cumplir con los requisitos de peso de ensayos, usa un té que provoca diarrea y fuma metanfetamina.

Es frecuente que los participantes encadenen los ensayos clínicos y no se sometan al periodo de lavado. Esto porque en Canadá no hay un registro de participantes en ensayos clínicos, como existe en otros países. Algunas CRO utilizan mecanismos para detectar a participantes que no han respetado el periodo de lavado, pero no todas lo hacen. Muchos consideran que corresponde a Health Canada crear un registro de participantes en ensayos clínicos.

Una vez inscritos en el ensayo, los participantes hacen lo posible para terminarlo, ya que su pago depende de la proporción del estudio que completan. Los bonos por llegar al final del estudio pueden ser de miles de dólares. Esta bonificación por finalización es “un incentivo para ocultar [los efectos secundarios]”.

Uno de los entrevistados dijo que había participado en al menos 40 ensayos clínicos.

Health Canada ha dicho que quiere fortalecer la regulación en 2025, pero en este momento está dedicando pocos recursos a la protección de los participantes y a la supervisión de los ensayos clínicos. Es más, Health Canada dijo “Cada ensayo debe ser aprobado por un comité de ética de la investigación, comité independiente que garantiza que ‘los ensayos clínicos se diseñen y realicen de manera ética, y que se protejan los derechos de los participantes en el estudio’. Los documentos de consentimiento informado, así como las decisiones sobre la remuneración y los incentivos para los participantes, ‘caen dentro del ámbito de competencia de los REB’”.

El programa de inspecciones de Health Canada emplea solo a 11 inspectores. En 2022/23 inspeccionaron 55 ensayos clínicos. El año fiscal previo, 65.

Entre las 460 inspecciones de ensayos realizadas entre 2012/2013 y 2020/2021, las violaciones por no adherirse a los protocolos de investigación y a la ética fueron frecuentes, con 3.661 infracciones. Estas cifras incluyen a los ensayos patrocinados por hospitales y universidades.

Hubo al menos 33 ensayos con errores relacionados con la notificación o documentación de reacciones adversas a medicamentos, incluyendo al menos cuatro que no informaron “reacciones adversas a medicamentos graves e inesperadas” a Health Canada dentro de los 15 días requeridos. Hubo al menos 82 ensayos en los que hubo problemas con el proceso de consentimiento informado o los datos. En al menos 109 ensayos, “no todas las personas que llevaron a cabo el ensayo clínico tenían la educación, la capacitación y la experiencia para realizar sus respectivas tareas”.

Tal como se están realizando los ensayos clínicos en Canadá, no solo se podría estar explotando a participantes vulnerables, sino que también se puede dudar de la calidad de los datos recabados.

#### Fuente Original

1. Robert Cribb, Max Binks-Collier, Masih Khalatbari, Charlie Buckley. Inside Canada’s ‘exploitative’ clinical trial industry, where study participants say they’re incentivized to lie — even about medications’ side effects. Toronto Star, 20 de septiembre de 2024

### La FDA investigan los ensayos clínicos con éxtasis de Lykos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags: MDMA, éxtasis, síndrome de estrés postraumático, eventos adversos en ensayos clínicos, midomafetamina**

La FDA rechazó la solicitud de Lykos para comercializar *midomafetamina*, también conocida como MDMA o éxtasis, para el tratamiento del estrés postraumático, y ahora intensifica su investigación sobre los ensayos clínicos que se incluyeron en dicha solicitud, informa el *Wall Street Journal* en el artículo que resumimos a continuación [1].

Al rechazar el medicamento, un portavoz de la FDA dijo “Hay limitaciones significativas en los datos contenidos en la solicitud que impiden a la agencia concluir que este fármaco es seguro y efectivo para la indicación propuesta”.

Tras el rechazo, la revista científica *Psychopharmacology* retractó tres artículos relacionados con los primeros ensayos clínicos de la terapia basada en éxtasis de Lykos, afirmando que los editores de la revista se enteraron de “violaciones del protocolo que equivalen a una conducta poco ética” por parte de los investigadores.

La FDA está preocupada por la información sobre los eventos adversos, pues parecería que no se detectaron efectos secundarios graves y que ninguno de los sujetos que participaron en el estudio tuvo pensamientos suicidas. En cambio, la agencia ha hablado con al menos cuatro personas familiarizadas con los ensayos, y una de ellas dijo que un sujeto experimentó pensamientos suicidas que no fueron reportados.

Lykos dijo que la FDA le había pedido que completara un nuevo ensayo clínico y que planeaba pedirle a la agencia que reconsiderara su decisión. Añadió que recortaría el 75% de su personal, pero que intentaría volver a presentar la solicitud para la MDMA, y que Rick Doblin, un veterano defensor de los psicodélicos y fundador de la organización sin fines de lucro que creó Lykos, había dejado la junta directiva de la empresa.

#### Fuente Original

1. Liz Essley Whyte. FDA Widens Probe of Ecstasy-Based Drug Studies. Agency investigators asked people involved in the trials whether side effects went unreported. WSJ, Aug. 23, 2024 [https://www.wsj.com/health/healthcare/fda-widens-probe-of-ecstasy-based-drug-studies-510307b0?mod=latest\\_headlines](https://www.wsj.com/health/healthcare/fda-widens-probe-of-ecstasy-based-drug-studies-510307b0?mod=latest_headlines)

## Revelan que biofarmacéuticas de EE UU realizaron ensayos clínicos ilegales en colaboración con el ejército chino durante más de una década

Leandro Fleischer

La Voz, 21 de agosto de 2024

<https://voz.us/es/sociedad/240821/15701/revelan-biofarmaceuticas-eeuu-realizaron-ensayos-clinicos-ilegales-colaboracion-ejercito-chino-decada.html>

Un comité de la Cámara de Representantes envió una carta a la FDA manifestando su preocupación por riesgos relacionados con la seguridad nacional y por presuntos ensayos en los que Pekín “obligó a los pacientes-víctimas a participar”.

El Comité Selecto de la Cámara responsable de temas relacionados con el Partido Comunista Chino reveló recientemente que empresas biofarmacéuticas de EE UU han estado realizando ensayos de medicamentos en colaboración con el ejército chino durante más de una década.

Este comité envió este lunes una misiva a Robert Califf, comisionado de la FDA pidiendo información sobre el asunto.

John Moolenaar (R-Mich.), Raja Krishnamoorthi (D-Ill.), Neal Dunn (R-Fla.) y Anna Eshoo (D-Calif.) manifestaron que “estas actividades de investigación colaborativa plantean serias preocupaciones por si propiedad intelectual crítica está en riesgo de ser transferida al [ejército chino] o de ser cooptada bajo la Ley de Seguridad Nacional de la República Popular China”. Y añadieron que también existen preocupaciones relacionadas con la “confiabilidad de los datos de los ensayos clínicos producidos en el extranjero por instituciones del Ejército Popular de Liberación (EPL)”.

En la carta, los miembros del comité señalaron que cientos de ensayos clínicos se han llevado a cabo en centros médicos y hospitales de China que están afiliados al ejército de ese país, entre los que se encuentran el Hospital General y la Escuela de Medicina del EPL, la Universidad Médica de la Fuerza Aérea del EPL y el Hospital del EPL, que es operado por la Academia de Ciencias Médicas Militares (AMMS, por sus siglas en inglés) del EPL.

Cabe señalar que el Departamento de Comercio de Estados Unidos ha prohibido a las compañías biofarmacéuticas intercambiar tecnología con la AMMS por preocupaciones relacionadas con la seguridad nacional.

Según el comité, se han realizado otros ensayos en la Región Autónoma Uigur de Xinjiang, donde el Gobierno chino ha estado llevando a cabo una violenta represión contra la población musulmana uigur y se han denunciado violaciones, esterilizaciones e incluso extracción de órganos de las mujeres en los llamados campos de reeducación.

Los legisladores indicaron en la misiva que las empresas no cuentan con la capacidad necesaria para asegurar que los ensayos clínicos en esa región sean voluntarios, por lo que las compañías biofarmacéuticas podrían estar obteniendo ganancias a partir de estos experimentos en los que el Gobierno chino “obligó a los pacientes-víctimas a participar”.

El comité ha solicitado a Califf que responda antes del 1 de octubre si la FDA ha revisado formalmente algunos de los ensayos clínicos, o bien si está al tanto de la colaboración con el Ejército chino.

En declaraciones para The New York Post, un vocero de la FDA dijo que la agencia “ha recibido la carta y responderá directamente a los miembros del Congreso”.

**Nota de Salud y Fármacos:** Puede leer la carta de los legisladores en el siguiente enlace:

<https://selectcommitteeontheccp.house.gov/sites/evo-subsites/selectcommitteeontheccp.house.gov/files/evo-media-document/8.19.24%20FDA%20Letter%20on%20PLA%20Trials.pdf>

## África, terreno de juego para los ensayos clínicos de Pfizer (*L'Afrique, terrain the jeu des essais cliniques de Pfizer*)

Ariane Denoyel

Le Monde, 24 de abril de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)*

**Tags:** virus respiratorio sincitial, VRS, vacunas VRS, vacuna VRS en embarazadas, bajo peso al nacer y vacunas, bronquitis, doble estándar en investigación

¿Cómo podemos justificar la exposición de mujeres embarazadas y de sus bebés a un riesgo tan grave a cambio de un beneficio tan incierto? Desde que hace tres años la industria lanzó su ofensiva contra el virus respiratorio sincitial (VRS), la principal causa de bronquiolitis en los bebés, el Dr. Peter Selley pasa regularmente de la incredulidad a la indignación. El último episodio de esta ofensiva preocupa. Se trata del interés en hacer un ensayo clínico con una vacuna de Pfizer que se aplicaría a las madres, que cuenta con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud

(OMS) y la Fundación Bill y Melinda Gates, y que está previsto que comience a finales de este año.

Esta vacuna, Abrysvo, recibió la luz verde de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en julio de 2023 para ser administrada durante el embarazo. El médico general inglés se enteró del proyecto africano cruzando fuentes: una mención en una conferencia, una línea en un informe de actividades... Se habla de un “estudio de impacto”: es una manera de designar a un ensayo clínico con un producto ya comercializado. El mercado global del VRS podría alcanzar los US\$10.000 millones, según la agencia Bloomberg.

**Dudas sobre la relación riesgo-beneficio.** Desde que se jubiló, el médico de familia de Devon, que no tiene ningún conflicto de intereses, se ha convertido en un investigador médico independiente. Sus críticas a los formularios de consentimiento informado para un ensayo de Pfizer con Abrysvo se publicaron en el *British Medical Journal*: contraviniendo todo el conocimiento médico sobre el embarazo, los documentos afirmaban que el feto no corría ningún riesgo tras vacunar a la madre. “¡Es paradójico que un producto administrado a la madre durante el embarazo genere, a través de la placenta, inmunidad protectora en el niño durante su primer año! Sobre todo, porque la protección es mediocre y de corta duración. El fabricante no ha demostrado que aporte ningún beneficio en la mortalidad o en las hospitalizaciones por todas las infecciones respiratorias. La frenética comercialización de este tipo de productos podría perjudicar la aceptación de vacunas básicas que salvan vidas: esto me preocupa mucho”.

Peter Selley fue también el primero en demostrar que el gigante estadounidense Pfizer había ocultado un importante riesgo de prematuridad relacionado con esta nueva “vacuna para embarazadas”. “Para tomar una decisión informada, las futuras madres deben saber que la vacuna solo reduce el riesgo real de VSR para su hijo en un 0,5%, según el artículo de Beate Kampmann, publicado en el *New England Journal of Medicine* en abril de 2023, retoma el médico de cabecera. Pero las expone a que se doble su riesgo de parto prematuro y preeclampsia (hipertensión relacionada con el embarazo que puede amenazar sus vidas y las de los bebés). También deberíamos decirles que los niños prematuros tienen una tasa de mortalidad superior a la media a lo largo de su vida y son más frágiles. Deberíamos informarles de que un ensayo realizado por un laboratorio competidor, GSK, con una vacuna materna casi idéntica, tuvo que ser interrumpido a mitad de camino, precisamente debido a que se había duplicado el riesgo de prematuridad”.

### La bronquiolitis, un problema de salud pública

La última información importante que hay que transmitirles es: la lactancia materna sola reduce a la mitad el riesgo del bebé de contraer el VRS, así como el riesgo de hospitalización a causa de este virus. Numerosos estudios lo han demostrado, incluido uno publicado en el *British Medical Journal-Global Health* en febrero de 2023. Un factor que el fabricante elimina por completo de los documentos oficiales y de las formas de consentimiento que los voluntarios deben firmar para confirmar su participación en el ensayo clínico.

Los ensayos anteriores se realizaron en ocho países, incluyendo en Sudáfrica, donde los resultados mostraron que producía una mayor tasa de prematuridad y su efectividad era débil. “La ética exigiría que antes de lanzar otro ensayo en este país, la firma realice una investigación para determinar las causas de estos aumentos de riesgo”, continúa Peter Selley. Pero, estas precauciones básicas no se tomarán. Los experimentos avanzarán con el apoyo de la Fundación Gates, que desde 2022 ha aportado más de US\$128 millones a esta causa, específicamente para “avanzar” en la vacunación materna contra el VRS en países de ingresos bajos y medianos. Pensamos que antes de hacerlo se debería haber garantizado su seguridad”, pero la máquina ya se ha puesto en marcha.

Hicimos preguntas a la Fundación Gates, que no respondió. Pfizer acusó recibo de una de nuestras solicitudes de entrevista, pero no ha dado más señales. Sin embargo, el riesgo de prematuridad y preeclampsia aparece en las instrucciones estadounidenses para Abrysvo, un documento escrito por las empresas que está aprobado por la FDA. GSK, por su parte, nos remitió a los artículos científicos publicados. Incluso teniendo formación científica, entender todos los datos sobre los beneficios esperados y los riesgos incurridos no es fácil; para las personas sin acceso a educación formal, esto se convierte en un verdadero desafío. La empresa Pfizer parece haber anticipado esta hipótesis, como leemos en el “protocolo” de 434 páginas (las instrucciones del ensayo) publicado en abril de 2023 en el *New England Journal of Medicine*. Leemos, página 42: “Si los participantes son analfabetos, se debe obtener el consentimiento colocando una huella digital y (el formulario) será firmado y fechado por un testigo imparcial presente durante todo el proceso de obtención del consentimiento, confirmando que el participante ha sido informado de todos los aspectos relevantes del estudio”.

Cuando se le preguntó sobre las preocupaciones que esto podría generar, la doctora Margaret Harris, portavoz de la OMS, se limitó a asegurar que “los participantes recibirán toda la información necesaria (sobre todos los ensayos de la vacuna contra el VRS para mujeres embarazadas) para que puedan tomar su decisión”.

El profesor Louis Bont, especialista en enfermedades infecciosas pediátricas de la Universidad de Utrecht (Países Bajos), coordinador de la fundación internacional RSV Resvinct (financiada por la industria), dice que participó en conversaciones informales con la Fundación Gates sobre el protocolo del estudio de impacto, que él aprueba. La “señal” (en la jerga médica) sobre la prematuridad no justifica, en su opinión, que se deba esperar, porque cree que si se vacunara a la mayoría de las mujeres embarazadas se salvarían vidas en todos los países. El profesor Bont nos dijo que personalmente no había recibido ninguna financiación, pero señaló que su hospital ha recibido más de €100.000 euros de AstraZeneca, Sanofi, Pfizer y la Fundación Gates.

Estas posturas suscitan incompreensión en algunos ginecólogos, como la bruselense Ingrid Theunissen, quién declara tener vínculos con los laboratorios Boiron y BLife: “Durante décadas, informados por el desastre de la talidomida (nota del editor: un sedante que se utilizaba para prevenir las náuseas y se comercializó en los años 1950 y 1960, que resultó ser teratogénico y provocó graves malformaciones en decenas de miles de bebés), los médicos han estado recetando lo menos posible a las mujeres embarazadas. Hoy estamos en una especie de carrera para medicarlas y vacunarlas cada vez más. Esto me sorprende. ¿Qué evidencia científica respalda esto?”

### Precaución científica e imperativos comerciales

Defendiendo la urgencia de proteger a la población contra el VRS, Pfizer ya se ha beneficiado de procedimientos de aprobación acelerada, subraya el Dr. Selley: “Las autoridades sanitarias se contentaron con algunos estudios en animales, en ratas y conejos, y aceptaron que no se hicieran ensayos de Fase I, que son los que permiten establecer la tolerancia y la presencia de efectos adversos en mujeres embarazadas voluntarias sanas”. En cuanto a la emergencia, es más percibida que real, y se debe

sobre todo a campañas masivas de “información”, financiadas por empresas, sobre la supuesta peligrosidad del virus. “En la gran mayoría de los casos es benigno y, cuando evoluciona a bronquiolitis, logramos tratar a los niños con mucho éxito”, confirma Peter Selley. Si el VRS se presenta ahora como una causa creciente de mortalidad en los países pobres, es por una especie de efecto óptico, gracias a la continua disminución de la mortalidad infantil por todas las causas en esos países. Una tendencia que sólo podemos acoger con satisfacción».

El profesor Cyril Schweitzer, miembro de la junta directiva de la Sociedad Francesa de Pediatría que trabaja en el Hospital Universitario de Nancy, cree que la bronquiolitis constituye una amenaza para la salud pública en todas partes: “Desde hace veinticinco años, cada invierno, los bebés que padecen bronquiolitis saturan nuestra capacidad de hospitalización. Todas las herramientas para luchar contra el VSR son bienvenidas. Cada uno debe recopilar información para escoger entre ellas”. Este punto de vista genera una pregunta: ¿cuánto pesa la destrucción masiva de nuestra capacidad hospitalaria en las

decisiones de salud pública? Al preguntarle sobre sus conflictos de interés, el profesor Schweitzer menciona varias colaboraciones, entre ellas con Sanofi y AstraZeneca, sin especificar los importes. En [transparence.sante.gouv.fr](http://transparence.sante.gouv.fr), oscilan entre unas pocas decenas y casi €7.000, pero no están todas.

Si Pfizer quiere trabajar más duro, quizás se deba en parte al éxito de Beyfortus, el anticuerpo monoclonal anti-VRS comercializado por Sanofi y AstraZeneca desde septiembre de 2023. “Una inyección preventiva que parece eficaz, pero que 'No deberíamos ofrecer a todos los bebés unos días después del nacimiento", afirma Peter Selley. Sobre todo, porque sólo se probó en bebés con una edad media de dos meses y medio. Incluso la Agencia Europea de Medicamentos, que generalmente es muy complaciente con la industria, ha destacado la falta de datos de seguridad de Beyfortus. Una vez más, se debe tener precaución, pero los imperativos comerciales dictan su regulación. La industria y los reguladores nos han acostumbrado a esto, y lamento que mis colegas no reaccionen o parezcan tener miedo de abrir el debate”.

### Cassava Sciences y los ensayos clínicos con simufilam

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags: mentir a inversionistas, mentir en resultados de ensayos clínicos, ensayos clínicos basados en información fraudulenta, ensayos que se deben interrumpir, fraude en la investigación clínica**

A finales de septiembre, la Comisión de Valores y Bolsa de EE UU (*U.S. Securities and Exchange Commission SEC*) determinó que Cassava Sciences, su fundador y ex director ejecutivo, Remi Barbier, y su ex vicepresidente sénior de neurociencia, el Dr. Lindsay Burns, deberán pagar más US\$40 millones por haber mentido a los inversionistas sobre los resultados de los ensayos clínicos con simufilam para tratar el Alzheimer [1]. Los resultados cuestionados corresponden a un ensayo Fase II, pero la acción de la SEC ha ocasionado que expertos en neurología y en ética cuestionen si la FDA debería forzar la interrupción de los ensayos de Fase III que están en curso y han inscrito a 1.900 participantes [2, 3].

La SEC también acusó al Dr. Hoau-Yan Wang, profesor asociado de la Facultad de Medicina de City University en Nueva York, consultor de Cassava y codesarrollador del simufilam, de manipular los resultados del ensayo clínico [1].

Según la SEC, Wang recibió información con la que pudo identificar a aproximadamente un tercio de los pacientes inscritos en el ensayo, lo que le permitió manipular los datos para crear la apariencia de que el fármaco había causado mejoras espectaculares en los biomarcadores asociados con la enfermedad de Alzheimer, como la tau total y la tau fosforilada, que se utilizan con frecuencia para dar seguimiento a los pacientes con Alzheimer. Wang sabía que Cassava revelaría los datos manipulados al anunciar los resultados de su ensayo clínico de Fase 2, y Cassava de hecho publicó los datos en un comunicado de prensa y en una presentación para inversores que se emitieron el 14 de septiembre de 2020. Otra demanda civil de la SEC alega que Cassava y Burns engañaron a los inversores

con afirmaciones de que el ensayo de Fase 2 se realizó en condiciones ciegas, a pesar de que Wang no estaba cegado [1].

Cassava y Barbier sabían que el laboratorio de Wang no estaba calificado para realizar las pruebas de biomarcadores que sugerían que el simufilam era eficaz para el Alzheimer. Burns, quien admitió que “negligentemente no reveló por completo” que se habían eliminado datos del 40% de los voluntarios en el ensayo clínico de Fase 2 con simufilam después de saber quiénes recibieron simufilam o el placebo [4].

La demanda de la SEC alega que Cassava engañó a los inversores al anunciar que la terapia mejoró significativamente la cognición del paciente, pues al informar los resultados, Cassava no reveló que, a diferencia del subconjunto de datos seleccionados manualmente por Burns, el conjunto completo de datos de los pacientes no mostró una mejora cognitiva mensurable. Cassava y Barbier tampoco revelaron el papel de Wang en el ensayo clínico, a pesar de su interés personal, financiero y profesional en el éxito de la terapia [1].

Cassava, Barbier y Burns aceptaron medidas cautelares civiles contra futuras violaciones y aceptaron pagar multas civiles de US\$40 millones, US\$175.000 y US\$85.000, respectivamente. Barbier y Burns aceptaron estar sujetos a prohibiciones para ejercer como miembros de juntas directivas y directores de tres y cinco años, respectivamente. La orden de la SEC alega que Wang violó las disposiciones antifraude de las leyes federales y que ayudó e instigó a Cassava a violar las disposiciones de presentación de informes. Sin admitir ni negar las violaciones, el Dr. Wang aceptó cesar y desistir de futuras violaciones y pagar una multa de US\$50.000 [1].

Dado que hay evidencia sólida de que los datos de los ensayos de Fase 2, en los que se basan los ensayos de Fase 3, están manipulados, seguir utilizando el mismo producto experimental

en miles de personas con pérdida de memoria no parece ético, y muchos consideran que los ensayos en curso con simufilam deberían detenerse [2,4].

Según Statnews [2] Cassava incluyó los datos falsos sobre el simufilam en los documentos de los ensayos de Fase III, concretamente en el folleto (brochure) para investigadores, un documento que resume los datos clínicos y no clínicos del producto en investigación y que los médicos utilizan para informar a los posibles participantes del estudio sobre las características del fármaco que se está investigando y, lo que es más importante, sobre los posibles beneficios y riesgos del ensayo clínico.

Si la información del folleto de Cassava para los investigadores no es precisa, o peor aún si es engañosa, las personas con Alzheimer, sus familias y sus cuidadores habrían consentido participar en los estudios sobre el simufilam bajo falsas pretensiones [2].

Como era de esperar, la empresa dice que la información para los investigadores no incluye datos falsos [2] y hay datos que sugieren que el producto podría ser útil [3].

El primero de los estudios de Fase 3 de Cassava está a punto de concluir, pero todavía hay medidas que la FDA podría tomar para rescatar a los participantes. Si el primer estudio es negativo, el segundo estudio de Fase 3, que sigue abierto y está

programado para continuar hasta bien entrado el año 2025, debería cerrarse [2].

El doctor Roger Nicoll, neurocientífico de la Universidad de California en San Francisco, dijo que continuar los ensayos que no se apoyan en una base científica adecuada podría tener un costo: “Es un desperdicio de dinero y es mantener una falsa esperanza” [3].

#### Referencias

1. SEC. SEC Charges Cassava Sciences, Two Former Executives for Misleading Claims About Alzheimer’s Clinical Trial. SEC, 26 de septiembre de 2024. <https://www.sec.gov/newsroom/press-releases/2024-151>
2. Adam Feuerstein. After Cassava Alzheimer’s drug fiasco, the FDA must intervene to protect patients. The agency acknowledges it is aware of the developing situation. Statnews, Oct. 2, 2024 <https://www.statnews.com/2024/10/02/cassava-sciences-simufilam-alzheimers-disease/>
3. Teddy Rosenbluth. Officials Cast Doubt on a Dementia Drug, but Human Trials Continue. NYTimes, Oct 8, 2024 <https://www.nytimes.com/2024/10/02/health/alzheimers-simufilam-cassava-sciences.html>
4. Charles Piller. Company misled investors on possible Alzheimer’s drug, SEC charges. Agency fines Cassava \$40 million, and two of its employees lesser amounts, over research on simufilam. Science, 30 Sep 2024. <https://www.science.org/content/article/company-misled-investors-possible-alzheimer-s-drug-sec-charges>

### Ética de las nuevas inteligencias: Memorias de las ponencias 2do Congreso de Ética en Investigación

Roitman, Adriel Jonas.

Ciudad de Buenos Aires; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Ministerio de Salud. Dirección General de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional; 2024. 94 p.

<https://buenosaires.gob.ar/sites/default/files/2024-07/E%CC%81tica%20de%20las%20nuevas%20inteligencias.pdf> (libre acceso en español)

Memoria de las ponencias del 2do Congreso de Ética en Investigación, realizado en la Ciudad de Buenos Aires en septiembre de 2023, y organizado por el Comité Central de Ética en Investigación del Ministerio de Salud de esta ciudad. Se presentan las ponencias del congreso, organizadas en los

capítulos Inteligencia Artificial y Datos en la investigación; Conducta responsable en investigación e integridad científica; y Mecanismos alternativos para la instrumentación del consentimiento informado en investigaciones en salud.

### Comités de Ética en Investigación

#### Derechos humanos en la ciencia: observaciones de los comités de ética a protocolos de investigación médica

Santiago Vasco-Morales et al.

*Rev. Gest. Soc. Ambient.* 2024;18 (10) 1-26, e08300

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la frecuencia con la que los Comités de Ética en Investigación (CEI) identifican incumplimientos de principios éticos en protocolos de investigación.

**Marco Teórico:** Los principios éticos en investigación humana están establecidos en el Código de Nüremberg, (consentimiento informado y bien común); la Declaración de Helsinki, (protección a grupos vulnerables); y el Informe Belmont (autonomía, beneficencia y justicia). Estos principios son vigilados por CEI para proteger a los participantes y asegurar la

equidad en el uso de recursos. El consentimiento informado garantiza la autonomía e integridad de la investigación.

**Método:** Se realizaron búsquedas en PubMed, Scopus y Google académico, hasta el 30 de noviembre 2023. Se realizó un metaanálisis de proporción única. Registro PROSPERO: CRD42021291893.

**Resultados y Discusión:** Se revisaron 9 publicaciones y se encontraron faltas al principio de justicia en hasta el 100% de protocolos. En Latinoamérica las observaciones fueron del 9% (IC del 95%: 7-12), y en Europa del 15% (IC del 95%: 9-24). La

autonomía se observó en el 26% (IC 95%: 20-33) de los protocolos, con un 17% (IC 95%: 13-22) en estudios experimentales. Las observaciones sobre beneficencia variaron entre el 41.17% y el 77.38%. Las observaciones por protocolo variaron entre el 5.26% y el 27.11%, mostrando disparidades regionales entre tipos de estudio. Los CEI deben garantizar evaluaciones exhaustivas para garantizar la autonomía y maximizar los beneficios para los participantes.

**Implicaciones de la investigación:** Brindar una base para futuras investigaciones sobre el trabajo de los CEI, la implementación de principios éticos y equidad en la investigación.

**Originalidad/Valor:** La publicación de las observaciones sobre los principios éticos realizados por los CEI, es fundamental para la redacción nuevos protocolos de investigación.

**Entre los bastidores de la supervisión del comité de ética de la investigación: un estudio cualitativo con presidentes de comités de la región de Medio Oriente y el Norte de África.** (*Behind the scenes of research ethics committee oversight: a qualitative research study with committee chairs in the Middle East and North Africa region*)

Ashkar CE, Nakkash R, Matar A, Makhoul J.

*BMC Med Ethics*. 2024;25(1):86. doi: 10.1186/s12910-024-01083-3. PMID: 39118102; PMCID: PMC11308332.

<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-024-01083-3> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** entrevistas a miembros de comités de ética, desempeño de los CEI, deficiencias de los CEI, carga de trabajo de los CEI

### Resumen

**Antecedentes:** La literatura cita las deficiencias y los desafíos que enfrentan los comités de ética en investigación (CEI) en muchas regiones del mundo, incluyendo en los países árabes. Este artículo presenta los resultados de entrevistas en profundidad con presidentes de CEI, con el objetivo de explorar sus puntos de vista sobre los desafíos que enfrentan al supervisar la investigación que involucra a poblaciones humanas.

**Métodos:** Se realizaron entrevistas virtuales en profundidad con presidentes (n = 11) de comités de ética de investigación biomédica y/o socioconductual en seis países. Las entrevistas se transcribieron, codificaron y sometieron a análisis temático según temas recurrentes.

**Resultados:** Dos conjuntos de temas recurrentes obstaculizan el trabajo de los comités y plantean inquietudes sobre la calidad de las propuestas de investigación: (1) procedimientos y desafíos a nivel de comité: incluyendo una gran carga de trabajo, diferencias en la calificación de los miembros, procedimientos burocráticos que obstaculizan, trabajo excesivo para los miembros y valores socioculturales que se entrecruzan en el proceso de revisión; (2) inconsistencias en la competencia de los investigadores, tanto en ética de la investigación aplicada como en metodología de la investigación, tal como lo revelan sus protocolos.

**Conclusiones:** Los relatos de los presidentes de los CEI son importantes para recopilar experiencias y cuestiones que no se recogen en las encuestas, y contribuyen a enriquecer el conjunto de conocimientos con implicaciones para la región y los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) de otras partes del mundo. Las colaboraciones internacionales en materia de investigación podrían beneficiarse de los resultados.

### La FDA identifica problemas en el CEI de MIT

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** CEI que no cumplen, consentimiento informado y CEI, fracaso del control ético en centros prestigiosos, CEI del MIT

La FDA hizo una supervisión del CEI de MIT en mayo y junio de 2023, y los inspectores detectaron problemas importantes tanto en las formas de consentimiento informado como en la documentación sobre la composición y las actividades del CEI. La carta de advertencia definitiva, tras recibir la respuesta del CEI al informe de inspección de la FDA, no estuvo disponible hasta junio de 2024 [1]. A continuación, recogemos los puntos más importantes.

Entre los problemas relacionados con el consentimiento informado, la FDA dijo que el CEI del MIT no se aseguró de que la forma de consentimiento incluyera las alternativas de tratamiento que estaban disponibles para los participantes en dos ensayos clínicos. El CEI reconoció que las formas de consentimiento informado cuestionadas podrían haber incluido alguna descripción del estándar de atención y propuso ponerse en

contacto con los investigadores principales de los protocolos identificados para solicitar modificaciones a las formas de consentimiento e incluir lenguaje adicional. Sin embargo, la FDA consideró que la respuesta no era adecuada porque no incluía el detalle de las descripciones que se incluirían en el consentimiento informado.

La FDA también indicó que el CEI del MIT no exigió que las formas de consentimiento informado de una investigación clínica que implicaba más que un riesgo mínimo explicara si se compensaría a los que pudieran sufrir alguna lesión, y en caso afirmativo en qué consistiría esa compensación.

La FDA también observó que los consentimientos informados de varios ensayos clínicos no decían que la FDA podía tener acceso a los datos.

Los problemas de documentación se referían a la ausencia de detalles sobre las características de algunos miembros del CEI, la

forma como se documenta la asistencia de los miembros a las reuniones, y el proceso de la reunión.

#### Fuente Original

1. FDA. WARNING LETTER. Massachusetts Institute of Technology MIT. MARCS-CMS 663218 — June 21, 2024  
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/massachusetts-institute-technology-mit-663218-06212024>

## Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

### Informe final del taller regional: Fortalecer los ensayos clínicos para proveer evidencia de alta calidad sobre las intervenciones de salud, y mejorar la calidad y coordinación de la investigación

OPS, Septiembre 2024

<https://www.paho.org/es/documentos/informe-final-taller-regional-fortalecer-ensayos-clinicos-para-proveer-evidencia-alta>

Como parte de la implementación de la resolución WHA 75.8 de la 75.a Asamblea Mundial de la Salud sobre el fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencia de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y la coordinación de las investigaciones, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó un taller los días 4 y 5 de octubre del 2023, en Brasilia, Brasil, con participantes de

diferentes países de la Región de las Américas. El objetivo fue identificar, discutir y proponer acciones concretas para fortalecer la realización de ensayos clínicos científica y éticamente sólidos en la Región de las Américas. El informe final resume la reflexión y discusión de los problemas y desafíos identificados durante el taller regional y presenta las acciones clave propuestas por los participantes.

### Opiniones de los ejecutivos de la industria sobre la ICH E6(R3)

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags: cambios a las BPC, gestión de calidad basada en riesgo, ensayos clínicos más flexibles, ensayos adaptativos, ICH**

La FDA, en colaboración con el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) ha publicado el borrador de una actualización de la guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

La ICH E6(R3) reemplazaría a la ICH E6(R2) y se espera que entre en vigor en 2025. Outsourcing Pharma entrevistó a Madeleine Whitehead, miembro de TransCelerate BioPharma Inc. y directora de gestión de calidad en Roche, y a Nicole Stansbury, miembro del Foro ACRO y vicepresidenta Operaciones Clínicas Globales en Premier Research, para conocer sus opiniones sobre la nueva guía [1]. A continuación, reproducimos algunos de sus comentarios.

Las BPC establecen pautas para ayudar a garantizar que los ensayos clínicos prioricen la seguridad, la integridad y la confiabilidad de los datos. Esta revisión, establece un marco más flexible y colaborativo, que facilitará su adopción y logrará que la guía sea más perdurable en el tiempo.

La E6(R3) reconoce que ciertos aspectos de la E6(R2) son innecesariamente rígidos y difíciles de implementar. La E6(R3) intenta eliminar cargas y complejidades innecesarias y avanzar hacia procesos de ensayos clínicos más dinámicos, ágiles y flexibles. El documento hace hincapié en gestionar la calidad utilizando estrategias proporcionales al riesgo, lo que marca un cambio significativo.

Al aprovechar un marco de gestión de la calidad basada en el riesgo (RBQM), E6(R3) demuestra que los reguladores no aspiran a la perfección, sino que instan a las partes interesadas a

concentrarse en las actividades y los datos que tienen mayor impacto en la seguridad del paciente y en los resultados del estudio. Es un cambio considerable en la forma en que se espera que todas las partes interesadas piensen sobre los ensayos clínicos.

También incorpora una sección dedicada íntegramente a la gobernanza de datos. Esta sección describe medidas para abordar la tecnología en rápida evolución y la gran cantidad de datos que ahora se recopilan durante los ensayos clínicos.

Al adoptar una estrategia de calidad basada en riesgo, la RBQM afectará muchos aspectos del proceso de ensayos clínicos. Dos ejemplos dignos de mención son los nuevos conceptos de “Rangos Aceptables” y “daños/riesgos”:

Los Rangos Aceptables son una medida más flexible, pero no menos rigurosa, de los “Límites de Tolerancia de Calidad” (QTL, por sus siglas en inglés) de la E6(R2). Permite reajustes dentro de rangos más amplios de medidas de control en lugar de exigir que se rindan cuentas cada vez que un ensayo se desvía de los estrechos QTL predefinidos.

“Error(es)” ahora se denominan “daños/riesgos”. Este cambio sutil pero significativo en la redacción reconoce que no todos los errores tienen el mismo impacto. Aunque todavía se deben tener en cuenta todos los errores, E6(R3) nos permite priorizar nuestro tiempo y recursos en aquellos errores que llegan al nivel de causar “daños/riesgos” en la seguridad del paciente o en la calidad de los datos.

Tal vez los mayores beneficios potenciales de E6(R3) provengan de su capacidad para facilitar mayor innovación, eficiencia y centralidad en el paciente. El constructo RBQM debería permitir

más agilidad a lo largo del desarrollo de fármacos y mayor adaptabilidad de la guía a la evolución de la industria.

La directriz permite mayor flexibilidad en el diseño de los ensayos (por ejemplo, ensayos descentralizados con monitoreo remoto), mayor integración de las tecnologías de recopilación y gestión de datos, la toma de decisiones más rápida y un mayor énfasis en la participación de los pacientes. Gran parte de esto se debe al cambio estratégico hacia la RBQM, que fomenta que se haga una evaluación de riesgos y de planes de mitigación más personalizados, y permite que las partes interesadas utilicen los recursos de manera más eficaz, concentrando los esfuerzos en las áreas con mayor impacto en los pacientes y en los resultados.

Los patrocinadores y las CRO deberán alinear sus prácticas operativas y de gestión con las estrategias basadas en el riesgo. Reevaluar las estrategias vigentes de gestión de riesgos y garantizar que respalden los principios de RBQM, rangos aceptables, etc., requerirá una planificación y ejecución cuidadosas.

Fomentar una cultura de colaboración y pensamiento crítico también será esencial para la adopción y la adherencia a la guía. Los patrocinadores y las CRO deberán reevaluar cómo logran un

equilibrio adecuado entre flexibilidad y agilidad por un lado, y la seguridad del paciente y la integridad del ensayo por el otro. Pero ninguna organización necesita hacerlo sola. La E6(R3) alienta a los patrocinadores, las CRO, los centros de investigación, los pacientes y otras partes interesadas a aprovechar las oportunidades de trabajar juntos para diseñar ensayos de manera efectiva, definir factores críticos de calidad, identificar y mitigar riesgos, etc. Al hacerlo, los patrocinadores y las CRO tienen más probabilidades de facilitar la implementación y la adopción de la E6(R3), así como de capitalizar en las oportunidades que presenta.

La E6(R3) encaja perfectamente con otras normas como ICH E8(R1), que revisa las consideraciones generales para los estudios clínicos. E6(R3) y E8(R1) se complementan entre sí y ayudan a garantizar que los ensayos clínicos se puedan planificar y ejecutar utilizando los mismos principios básicos.

#### Fuente Original

1. Liza Laws. How ICH E6(R3) is set to upgrade clinical trials: Insights from industry experts. Outsourcing 29-Jul-2024 - Last updated on 29-Jul-2024 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2024/07/29/understanding-the-impact-of-ich-e6-r3-on-clinical-research>

### Los criterios de valoración indirectos en informes de ensayos controlados aleatorizados (CONSORT-Surrogate): ampliación de la lista de verificación con explicación y elaboración (*Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports [CONSORT-Surrogate]: extension checklist with explanation and elaboration*)

Manyara A M, Davies P, Stewart D, Weir C J, Young A E, Blazeby J et al.

BMJ 2024; 386 :e078524 doi:10.1136/bmj-2023-078524

<https://www.bmj.com/content/386/bmj-2023-078524>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: informar ensayos que utilizan criterios de valoración indirectos, indicadores indirectos de efectividad, indicadores sustitutos de efectividad, CONSORT**

#### Resumen

- Los ensayos controlados aleatorizados a menudo utilizan criterios de valoración indirectos en lugar de utilizar los indicadores clínicos (objetivo) de interés, especialmente para la aprobación regulatoria y la evaluación de las tecnologías de salud, como los medicamentos y productos biológicos.
- El uso de criterios de valoración indirectos en los ensayos puede ser engañoso, al hacer afirmaciones sobre la eficacia o efectividad de la intervención en modificar los resultados clínicos que se pretende obtener, y proporcionan información limitada sobre los daños.
- Este artículo describe la ampliación CONSORT-Surrogate, una guía para mejorar la presentación de los reportes de ensayos que utilizan criterios de valoración indirectos como resultado primario, con el objetivo de mejorar la información para el cuidado de los pacientes, así como las decisiones sobre la atención médica y las políticas.
- Los autores de ensayos, editores de revistas y revisores deben utilizar la extensión CONSORT-Surrogate para mejorar los reportes de protocolos relevantes, para así mejorar la

integridad, la transparencia, la replicabilidad de los métodos, la interpretación y la utilidad de los hallazgos.

#### Alcance y uso de CONSORT-Surrogate

El cuadro 1 resume el alcance y el uso de la ampliación CONSORT-Surrogate (CONSORT= Consolidated Standards of Reporting Trials). La ampliación se debe utilizar para informar sobre todos los tipos y fases de ensayos que utilizan criterios de valoración indirectos (sea cual sea su definición) como resultado(s) primario(s), incluso cuando se utiliza un criterio de valoración indirecto como parte de un resultado compuesto. Dado que los resultados primarios determinan la evaluación de las intervenciones y las conclusiones de los ensayos, el objetivo de la ampliación se centra en este aspecto.

La ampliación indica los elementos mínimos que se recomienda informar, pero los autores pueden proporcionar información adicional que ayude con la transparencia de los ensayos que utilizan criterios de valoración indirectos y con la interpretación de los resultados.

Es importante destacar que esta ampliación no obliga a que los que hacen ensayos cambien su diseño o hagan planes para adaptarse a los elementos recomendados: los autores solo deben ser explícitos sobre lo que se hizo o se planificó, pero se les recomienda encarecidamente que consideren la posibilidad de implementar todos los elementos, cuando sea posible. El Cuadro 1 presenta más aspectos del alcance y el uso de la ampliación. La

Tabla A1 del Apéndice (que SyF no ha incluido en esta nota) presenta consideraciones metodológicas clave para el diseño y la presentación de informes de ensayos que utilizan criterios de valoración indirectos, que aportan detalles sobre los elementos que se han incluido en la ampliación.

### Cuadro 1: Resumen del alcance y uso de la ampliación CONSORT-Surrogate

#### Elegibilidad para su uso

Todos los ensayos controlados aleatorizados de intervenciones que utilicen criterios de valoración indirectos (independientemente de la definición que se utilice) como resultado(s) primario(s). Incluye casos en los que los criterios de valoración indirectos son parte de un resultado compuesto primario.

#### Requisito mínimo

La ampliación representa el conjunto mínimo de elementos que se deben informar, pero los autores pueden proporcionar más información para mejorar la transparencia, la claridad y la interpretación de los hallazgos.

#### Los métodos de validación de los indicadores indirectos están fuera del alcance

La evaluación de los métodos o métricas de validación que se quieran usar o citar queda fuera del alcance de esta ampliación.

#### Resultado(s) objetivo

Los responsables del ensayo deben considerar la recopilación de los resultados objetivo (como resultado(s) secundario(s)) e informar sobre los efectos de la intervención. Dicha información puede respaldar los análisis posteriores para validar de criterios de valoración indirectos y evaluar los posibles daños de la intervención.

#### Flexibilidad en el orden de los elementos de informe

Los elementos se pueden combinar o informar en secciones diferentes a las sugeridas en la ampliación. Las secciones de elementos específicos son recomendaciones y no requisitos.

#### Extrapolación de los elementos de la ampliación

La ampliación se desarrolló para ensayos, pero podría ser relevante para informar ensayos no aleatorios, estudios observacionales y otros estudios que utilizan criterios de valoración indirectos.

### Criterios de valoración indirectos en los ensayos: ampliaciones SPIRIT y CONSORT

(*Surrogate End Points in Trials—SPIRIT and CONSORT Extensions*)

Taylor RS, Manyara AM, Ross JS, Ciani O.

JAMA. Publicado en línea el 5 de agosto de 2024. doi:10.1001/jama.2024.15219

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2822038>

Resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: informar ensayos que utilizan criterios de valoración indirectos, indicadores indirectos de efectividad, indicadores sustitutos de efectividad, CONSORT, SPIRIT**

La evaluación de las intervenciones de atención en salud se debería basar en los criterios de valoración clínicos (objetivo), es decir de interés directo para los participantes en el ensayo, los investigadores, los pacientes, los médicos u otras partes interesadas. Sin embargo, estos estudios a menudo requieren muestras de gran tamaño y largos períodos de seguimiento, por lo que a veces se utilizan criterios de valoración indirectos o sustitutos. Los criterios de valoración indirectos suelen consistir en análisis de laboratorio o en imágenes, y sus niveles de correlación con las variables de interés clínico varían.

Este artículo describe las nuevas pautas para reportar los resultados de estudios que utilizan criterios de valoración indirectos

En 2018, la FDA [1] publicó una tabla en línea con más de 100 criterios de valoración indirectos "que ya se han utilizado en programas de desarrollo de medicamentos que han sido aprobados, o criterios de valoración indirectos que la FDA ha indicado que son aceptables".

A pesar de sus beneficios en términos de mejorar la eficiencia de los ensayos, el uso de criterios de valoración indirectos en la evaluación y la aprobación regulatoria de intervenciones

sanitarias sigue siendo muy controvertido. Algunos medicamentos aprobados sobre la base de criterios de valoración indirectos no han logrado mejorar los resultados clínicos de interés para los pacientes y, en algunos casos, han causado más daños que beneficios [2,3]. Además, se ha demostrado que los ensayos que utilizan un resultado primario indirecto sobreestiman la eficacia de las intervenciones en más del 40%, en comparación con los ensayos que utilizan un resultado clínico relevante [4], lo que puede tener un impacto negativo en las políticas públicas.

Es importante validar los criterios de valoración indirectos, ya sea a través de su plausibilidad biológica, su valor pronóstico y, lo más importante, con evidencia estadística que demuestre una fuerte asociación entre el efecto del tratamiento medido a través del criterio de valoración indirecto y los resultados clínicos [2,3]. Sin embargo, un análisis reciente mostró que casi el 60% de los criterios de valoración indirectos que la FDA acepta como elegibles para estudiar nuevos medicamentos para tratar enfermedades crónicas no oncológicas carecen de evidencia sólida de su asociación con los indicadores clínicos, según los metaanálisis publicados de ensayos aleatorios [5].

Una revisión [6] de ensayos aleatorizados que se habían publicado en 2005 y 2006 en *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine* y *PLoS Medicine* encontró que el 17% (109 de 626) utilizó un criterio de valoración principal indirecto. De estos, solo la mitad informó

claramente que el resultado principal era un criterio de valoración indirecto y solo un tercio mencionó si el criterio de valoración indirecto o sustituto estaba validado.

### Recomendaciones para la presentación de informes de estudios con puntos finales sustitutos

Recientemente, se publicaron las ampliaciones de SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)–Surrogate y CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)–Surrogate con el objetivo de mejorar los reportes de ensayos que utilicen criterios de valoración indirectos [7,8].

La ampliación SPIRIT-Surrogate modifica 9 elementos de la lista de verificación SPIRIT, y la ampliación CONSORT-Surrogate modifica 9 elementos de la lista de verificación CONSORT y añade 2 elementos nuevos. Las características clave de ambas listas incluyen:

- una declaración de que el resultado primario es un criterio de valoración indirecto, incluyendo el resultado objetivo al que sustituye;
- una justificación del uso del criterio de valoración indirecto, incluyendo la presentación de evidencia de validación (o la falta de ella) y su impacto en la estimación del tamaño de la muestra;
- un análisis de si se informará o se informó a los participantes del ensayo de que el ensayo se basa en un criterio de valoración indirecto, y una interpretación de la eficacia general y de los daños por el uso de un criterio de valoración indirecto

Para maximizar su potencial de mejorar la integridad, la transparencia, la interpretación y la utilidad de los hallazgos del

### Utilizar el requisito estadounidense de compartir los datos de los participantes en los ensayos clínicos internacionales

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags: políticas de gestión de datos, compartir datos de participantes entre países, normas de NIH para protección de datos, repositorios de datos de ensayos clínicos**

Dal-Ré et al han publicado un interesante artículo sobre la normativa estadounidense que requiere compartir los datos de los participantes en los ensayos clínicos y su impacto en los ensayos clínicos que recaban datos en otros países [1]. Resumimos lo más importante.

El artículo hace referencia a:

1. La política de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para la gestión y el intercambio de datos que entró en vigor en enero de 2023 y exige que al concluir el estudio, o cuando salga una publicación, se hagan públicos los datos anonimizados de los sujetos que participaron en el mismo, así como el resto de datos científicos generados a partir de investigaciones financiadas por los NIH [2]. Dado que el NIH es el mayor financiador de ensayos clínicos, con una inversión anual de

ensayo, se debe alentar la adopción de las ampliaciones de SPIRIT y CONSORT.

### Referencias

1. Surrogate endpoint resources for drug and biologic development. US Food and Drug Administration. Accessed June 1, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-biologicdevelopment>
2. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 3rd ed. McGraw-Hill Education; 2015. Accessed July 12, 2024. <https://jamaevidence.mhmedical.com/content.aspx?bookid=847&sectionid=69030714>
3. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Use of surrogate end points in healthcare policy: a proposal for adoption of a validation framework. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(7):516. doi:10.1038/nrd.2016.81PubMedGoogle
4. Ciani O, Buyse M, Garside R, et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ.* 2013;346:f457. doi:10.1136/bmj.f457
5. Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al. Associations between surrogate markers and clinical outcomes for nononcologic chronic disease treatments. *JAMA.* 2024;331(19):1646-1654. doi:10.1001/jama.2024.4175
6. la Cour JL, Brok J, Götzsche PC. Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ.* 2010;341:c3653. doi:10.1136/bmj.c3653
7. Manyara AM, Davies P, Stewart D, et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ.* 2024;386:e078524. doi:10.1136/bmj-2023-078524
8. Manyara AM, Davies P, Stewart D, et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ.* 2024;386:e078525. doi:10.1136/bmj-2023-078525

US\$3.000 millones de dólares, esta política es un paso importante hacia la mejora de la transparencia de los datos.

2. La Oficina de Política Científica y Tecnológica de la Casa Blanca emitió un memorando en 2022 solicitando que los datos en que se apoyan todas las investigaciones financiadas por el gobierno federal de EE UU fueran de libre acceso inmediatamente después de su publicación, a más tardar el 31 de diciembre de 2025 [3].

Ambas normas exigen que la forma de gestionar y compartir los datos sea coherentes con los principios FAIR, es decir, los datos deben ser fáciles de encontrar, accesibles, interoperables y reutilizables [4]. Como datos científicos se entiende todo el material de “calidad suficiente para validar y replicar los hallazgos de la investigación”.

Consecuentemente, todos los datos procedentes de investigaciones financiadas por el gobierno federal deben publicar los datos de los participantes individuales en un

repositorio público, lo que podría constituir un problema cuando los ensayos recaban datos fuera de EE UU.

Una búsqueda en ClinicalTrials.gov mostró que de los 10.720 ensayos financiados por el gobierno federal de EE UU que comenzaron entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2023, 918 (8,6 %) no recopilaban datos en centros de investigación de EE UU. Además de estos 918 ensayos realizados fuera de EE UU, otros ensayos incluyen sitios de EE UU y de otros países, por ejemplo Australia (48 ensayos), Brasil (n = 43), Canadá (n = 180), China (n = 24), Alemania (n = 19), India (n = 40), Kenia (n = 88), Sudáfrica (n = 102) y el Reino Unido (n = 34).

Los investigadores que realizan ensayos clínicos financiados por EE UU en terceros países deben averiguar si las leyes domésticas de protección de datos afectan su compromiso con compartir los datos en repositorios públicos, y determinar el tipo de información que tendrán que incluir en las formas de consentimiento informado, que tendrán que aprobar los CEI correspondientes.

Los patrocinadores y los investigadores no estadounidenses también deben conocer los repositorios que se consideran adecuados por las agencias federales estadounidenses para alojar y preservar datos anonimizados de participantes individuales. Una evaluación de 5.700 repositorios para determinar su

adherencia a los criterios FAIR encontró que, si bien todos cumplieron con el criterio de facilidad de búsqueda, la accesibilidad, la interoperabilidad y la reutilización se lograron solo en el 22%, el 47% y el 61%, respectivamente.

Una posible solución sería que las agencias federales establezcan colectivamente una red de repositorios aceptados como fuentes validadas de datos de participantes individuales. Los repositorios no estadounidenses que cumplan con un conjunto mínimo de requisitos deberían ser elegible para unirse a esta red.

#### Fuente Original

1. Dal-Ré R, Bekker L, Jha V, Le Louarn A, Naudet F. Navigating US participant data sharing requirements: implications for international clinical trials. *BMJ* 2024; 386 :e079701 doi:10.1136/bmj-2024-079701. <https://www.bmj.com/content/386/bmj-2024-079701>

#### Referencias

2. National Institutes of Health. Office of the director. Final NIH policy for data management and sharing. NOT-OD-21-013. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-21-013.html>
3. Nelson A. Memorandum on ensuring free, immediate, and equitable access to federally funded research. 2022. <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2022/08/08-2022-OSTP-Public-access-Memo.pdf>
4. Stall S, Yarmey L, Cutcher-Gershenfeld J, et al. Make scientific data FAIR. *Nature* 2019;570:27-9. doi:10.1038/d41586-019-01720-7 pmid:31164768

### El impacto de la nueva Ley de Inteligencia Artificial de la UE, en la investigación clínica (Understanding the Impact of the New EU Artificial Intelligence Act on Clinical Research)

James Riddle

Advarra, 8 de agosto de 2024

<https://www.advarra.com/blog/understanding-the-impact-of-the-new-eu-artificial-intelligence-act-on-clinical-research/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** inteligencia artificial y ensayos clínicos, riesgos de usar IA, grupos control sintéticos

La inteligencia artificial (IA) ha arrasado en todo el mundo, y los organismos reguladores están prestándole atención. El Parlamento Europeo adoptó recientemente la Ley de Inteligencia Artificial (Ley de IA), lo que representa un importante paso regulatorio en la supervisión de las tecnologías basadas en la IA.

Esta importante legislación pretende crear un marco amplio para el desarrollo y la aplicación de la IA, garantizando el uso ético, la seguridad y la transparencia para los residentes en la Unión Europea (UE).

Las implicaciones de la Ley de IA de la UE se extienden a la investigación clínica, donde la IA se utiliza cada vez más en tareas como el análisis de imágenes médicas, el procesamiento de lenguaje natural para el análisis de criterios de valoración y la generación o el análisis de datos para grupos control sintéticos (es decir compuestos por datos existentes en lugar de reclutar individuos).

Este artículo explora el posible impacto de la Ley de IA en el software y en los sistemas utilizados en la investigación clínica, y cómo afecta a las entidades que no pertenecen a la UE. También resumimos la información clave que las empresas farmacéuticas

y las organizaciones de investigación por contrato (CRO o *contract research organizations*) deben conocer para estar preparadas para cumplir con dicha ley.

#### Visión general de la Ley de IA

La nueva Ley clasifica las aplicaciones de IA en función de los siguientes niveles de riesgo: inaceptable, alto, limitado y mínimo.

Un ejemplo de sistemas de riesgo limitado y mínimo incluye el uso de la IA en aplicaciones benignas de juegos y generadores de lenguaje. Las aplicaciones de IA con estos niveles de riesgo se enfrentan a menos regulaciones, pero deben cumplir ciertas normas para garantizar un uso ético.

Los sistemas de IA de riesgo inaceptable se prohíben totalmente, mientras que los de riesgo alto deben cumplir requisitos estrictos, como transparencia, gobernanza de datos, registro ante las autoridades centrales competentes y supervisión por humanos.

Aunque algunas de las fechas de cumplimiento de la Ley de IA se fijaron para agosto de 2024, la Ley en su totalidad entrará en vigor en marzo de 2026.

### Sistemas potenciados por la IA de alto riesgo: Requisitos clave

Es probable que, en virtud de la Ley de IA, muchos sistemas basados en IA que se utilizan actualmente en ensayos clínicos se consideren de "alto riesgo". Esto incluye softwares para el descubrimiento de fármacos, soluciones de viabilidad de estudios, herramientas de reclutamiento de pacientes y otros.

A continuación, se exponen algunos requisitos clave para los sistemas de IA de "alto riesgo" en relación con los ensayos clínicos. (Esta no es una lista exhaustiva; para más detalles, consulte la Ley de IA) [1]:

- **Transparencia y que se pueda explicar de forma que se entienda:** Los sistemas de IA deben ser transparentes, es decir, que sus procesos de toma de decisiones se deben poder explicar a los profesionales de salud y a los pacientes. La Ley de IA requiere que los profesionales de salud y los pacientes entiendan y confíen en las decisiones basadas en IA.
- **Gobernanza de datos:** Los sistemas de IA de alto riesgo deben aplicar medidas sólidas de **gobernanza de datos**, incluyendo la gestión de la calidad de los datos, para garantizar que los datos utilizados para la formación y el funcionamiento de estos sistemas sean precisos, representativos y libres de sesgos.
- **Supervisión humana:** La Ley de IA indica que la supervisión humana es esencial para utilizar sistemas de IA de alto riesgo. En los entornos clínicos, los profesionales de salud deben intervenir para garantizar que los expertos humanos hayan revisado y validado las recomendaciones de la IA.
- **Precisión y fiabilidad:** La Ley exige procesos rigurosos de validación y documentación para verificar que los modelos de IA están simulando de forma precisa y coherente los resultados del grupo control, el análisis de los criterios de valoración, etc.
- **Consideraciones éticas:** La IA debe tener en cuenta las implicaciones éticas, especialmente en lo relativo a la privacidad de datos y el consentimiento. Este requisito es especialmente relevante para el reclutamiento de participantes. La Ley hace hincapié en que los sistemas de IA se deben diseñar y utilizar de forma que se respeten los derechos y valores fundamentales.
- **Supervisión continua:** Los sistemas de IA se deben supervisar continuamente para garantizar que sigan siendo precisos y eficaces. A medida que se disponga de nuevos datos, los investigadores deben realizar evaluaciones y recalibraciones continuas de los modelos de IA.

### Posible impacto en la investigación clínica

Los proveedores de software, los patrocinadores, las organizaciones de investigación por contrato y los centros clínicos están utilizando cada vez más componentes de IA en sus procedimientos, programas y sistemas. A continuación se exponen las tres áreas clave de la investigación clínica en las que la Ley de IA podría tener un impacto:

#### Análisis de imágenes e historias clínicas

Una de las aplicaciones más innovadoras de la IA en la investigación clínica es el análisis de imágenes e historias

clínicas. Los algoritmos de IA pueden procesar grandes cantidades de datos de imágenes e historias clínicas para detectar anomalías, identificar marcadores de enfermedades y ayudar en el diagnóstico y la identificación de criterios de valoración con gran precisión y rapidez.

Es probable que los sistemas de análisis de imágenes e historias clínicas entren en la categoría de alto riesgo de la Ley de IA, debido al gran impacto que pueden tener sobre la salud y la seguridad en la prestación de atención clínica. Esta categorización también considera el impacto que representa la IA en el análisis de adjudicación de criterios de valoración, que en última instancia influye en las decisiones de aprobación regulatoria de fármacos y dispositivos.

#### Grupos control sintéticos

El uso de software potenciado por IA para generar datos para grupos control sintéticos en ensayos clínicos es otra posible área de "alto riesgo" que está posicionada para tener un impacto importante. Los grupos control sintéticos utilizan datos históricos de ensayos clínicos y evidencia de la práctica clínica para simular un grupo control, lo cual reduce la necesidad de grupos placebo y acelera el proceso del ensayo.

Las agencias reguladoras están presionando para que se utilice la Evidencia de la Práctica Clínica (RWE o *real-world evidence*) para acelerar las aprobaciones y reducir los gastos y la complejidad de los ensayos clínicos [2]. Sin embargo, ¿qué ocurre cuando la tecnología de IA procesa grandes bases de Datos de la Práctica Clínica (RWD o *real-world data*) y extrapola cómo sería un grupo de control hipotético de pacientes, también hipotéticos, a partir de conjuntos de datos masivos agregados (es decir, un grupo control sintético)?

Aunque el grupo control sintético que se ha descrito anteriormente se basa en datos reales, el reto reside en cómo confiar en las hipótesis que formula la IA. Los organismos reguladores deben considerar cómo verificar la procedencia de los datos, y lo que la IA determinó y supuso para generar los datos para el grupo control, así como las implicaciones que esas hipótesis tienen en el resultado final: la aprobación de un fármaco o dispositivo.

#### Identificación de pacientes

La IA también está revolucionando la identificación de pacientes para ensayos clínicos, un proceso difícil y crucial para que la investigación tenga éxito. Los algoritmos de IA pueden analizar grandes bases de datos, incluyendo historias clínicas electrónicas (HCE o *electronic health records*) y datos genómicos, para identificar candidatos adecuados para los ensayos clínicos, con mayor precisión y eficiencia. Esto puede ser especialmente valioso para el creciente número de ensayos que analizan biomarcadores, que pueden hacer que resulte más difícil encontrar participantes que cumplan con criterios estrictos y requieran una mayor recopilación de datos antes y durante el estudio.

Según la Ley de IA de la UE, los sistemas para la identificación de pacientes se pueden considerar de alto riesgo, debido a su posible impacto en la salud y la privacidad de los pacientes.

## Impacto de la Ley de IA en las empresas que no pertenecen a la UE

Al igual que el Reglamento general de privacidad de datos (RGPD o *General Data Privacy Regulation*) de la UE [3], la Ley de IA se aplica fuera de la zona económica de la UE. Tiene implicaciones que pueden ser significativas para cualquier empresa que haga negocios dentro de la UE, especialmente aquellas que comercialicen productos y servicios de investigación clínica basados en IA, dentro de la región.

Las empresas que no forman parte de la UE deben cumplir con la Ley si sus sistemas de IA se utilizan en el mercado de la UE. Para aquellas organizaciones que no estén establecidas en la UE, y que estén llevando a cabo ensayos clínicos, hay que tener en cuenta lo siguiente:

1. Entender el panorama regulatorio: Las empresas de fuera de la UE deben comprender a fondo los requisitos de la Ley de IA y su aplicación a productos, servicios y acciones. Esto incluye mantenerse informado sobre las actualizaciones regulatorias y cualquier orientación aclaratoria que las autoridades de la UE emitan.
2. Designar a un representante de la UE: Al igual que el Reglamento general de privacidad de datos, las empresas fuera de la UE pueden tener que designar a un representante con sede en la UE, para garantizar el cumplimiento de la Ley de IA y coordinarse con los organismos reguladores de la UE.
3. Adaptar los productos y servicios para garantizar el cumplimiento: Las empresas que no son de la UE se deben asegurar de que sus sistemas basados en IA cumplan la Ley, en materia de transparencia, gobernanza de datos, supervisión por humanos y otros requisitos. Esto puede requerir la modificación de las ofertas existentes y el posible desarrollo de otras nuevas, específicamente para el mercado de la UE.

## Cómo se deben preparar las partes interesadas en ensayos clínicos que operan en la UE, para cumplir la Ley de IA

Los patrocinadores, las organizaciones de investigación por contrato y otros agentes del sector de la investigación deben tener en cuenta las siguientes medidas:

1. Realizar un inventario y una evaluación del cumplimiento: Enumerar todos los sistemas actuales mejorados o compatibles con la IA y determinar la clasificación de riesgo de cada sistema, con arreglo a la Ley de IA. Posteriormente, identificar las áreas que requieren actualización o modificación para cumplir los nuevos requisitos regulatorios.
2. Implementar protocolos de gobernanza de datos: Establecer o mejorar los marcos de gobernanza de datos para garantizar la calidad, representatividad y seguridad de los datos que utilizan

los sistemas de IA, incluyendo los procesos para las auditorías y actualizaciones periódicas de datos.

3. Mejorar la transparencia y el que se pueda explicar de forma que se entienda: Desarrollar mecanismos para garantizar que los sistemas de IA sean transparentes y que sus decisiones se puedan explicar, como, por ejemplo, interfaces fáciles de usar que permitan a los profesionales de salud entender e interpretar los resultados de la IA.
4. Fortalecer la supervisión por humanos: Garantizar que los sistemas de IA se diseñen con mecanismos sólidos de supervisión humana, como la formación de profesionales de salud e investigadores sobre cómo supervisar y validar eficazmente las decisiones de la IA.
5. Formación ética y jurídica: Formar al personal sobre las implicaciones éticas y legales del uso de la IA en la investigación clínica, para ayudar a garantizar que todos los miembros del equipo sean conscientes de sus responsabilidades en el cumplimiento de la Ley de IA.

La aprobación de la Ley de Inteligencia Artificial por el Parlamento Europeo representa un momento crucial en la regulación de la tecnología basada en IA, sobre todo en campos de alto riesgo, como la investigación clínica.

Es probable que esto solo sea el principio de la regulación de la IA; incluso las empresas que no operan en la UE deberían tomar nota y considerar el impacto de la Ley, ya que podría predecir futuras políticas nacionales. El énfasis que pone la Ley en la transparencia, la gobernanza de los datos y la supervisión humana tiene como objetivo garantizar el uso seguro y ético de la IA, fomentando en última instancia una mayor confianza y fiabilidad en la investigación clínica basada en la IA.

Una versión de este artículo apareció originalmente en PharmaPhorum en julio de 2024 [4].

## Referencias

1. EU AI Act: first regulation on artificial intelligence | Topics | European Parliament. Topics | European Parliament. August 6, 2023. <https://www.europarl.europa.eu/topics/en/article/20230601STO93804/eu-ai-act-first-regulation-on-artificial-intelligence>
2. On-Demand webinar: Real-World Evidence: What Researchers must know. Advarra. (n.d.). <https://info.advarra.com/rwe-reg-on-dem.html>
3. Advarra Regulatory Team. The GDPR and its impact on the clinical research community (Including Non-EU researchers). Advarra. May 24, 2018. <https://www.advarra.com/blog/the-gdpr-and-its-impact-on-the-clinical-research-community-including-non-eu-researchers/>
4. Riddle, J. Coming soon: New EU Artificial Intelligence Act. (2024, July 12). Pharmaphorum. <https://pharmaphorum.com/digital/coming-soon-new-eu-artificial-intelligence-act>

**La FDA establece el Centro CDER para la Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI)***(FDA establishes CDER Center for Clinical Trial Innovation (C3TI))*

FDA, abril 2024

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-establishes-cder-center-clinical-trial-innovation-c3ti>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (3)*

**Tag: Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA, Centro de Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI), enfoques innovadores para ensayos clínicos, mejoras en el diseño y la realización de ensayos clínicos, Programa de Demostración C3TI.**

El Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (en inglés Center for Drug Evaluation and Research CDER) de la FDA anunció el lanzamiento del Centro de Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI) del CDER. La misión del C3TI es promover las actividades de innovación en ensayos clínicos del CDER, mejorando la comunicación y colaboración, tanto interna como externamente.

Patrizia Cavazzoni, M.D., directora del CDER dijo “Los esfuerzos de larga data del CDER para integrar la innovación en el diseño y la realización de ensayos clínicos en nuestro trabajo regulatorio han sido cruciales para comercializar nuevas terapias para cubrir necesidades médicas no satisfechas”, dijo. “Estamos ansiosos por construir sobre esta base con el lanzamiento del C3TI para impulsar aún más la innovación en ensayos clínicos en toda la industria y dentro del CDER”.

Durante años, el CDER ha defendido la innovación, y nuestras actividades para fomentar y apoyar la innovación abarcan programas de desarrollo de medicamentos, áreas terapéuticas y disciplinas. Estos esfuerzos del CDER han logrado mejoras en el diseño y la realización de ensayos clínicos, con el objetivo de generar evidencia sobre la seguridad y la eficacia de las nuevas terapias de manera eficiente y que satisfaga las crecientes demandas del desarrollo de medicamentos.

Recientemente, quisimos conocer el impacto de estos esfuerzos mediante la realización de entrevistas, sesiones para recibir retroalimentación y un taller público con partes internas y externas, solicitando comentarios para contar con un expediente público. Con lo aprendido en esas actividades, reconocimos que teníamos la oportunidad de mejorar la implementación de

nuestros esfuerzos innovadores y maximizar el impacto en el desarrollo de medicamentos.

C3TI será un centro neurálgico dentro del CDER que respaldará acercamientos innovadores para los ensayos clínicos que estén diseñados para mejorar la eficiencia del desarrollo de medicamentos. C3TI facilitará el intercambio de lo aprendido en todas las iniciativas de innovación de ensayos clínicos del CDER, y se comunicará y colaborará con partes externas. C3TI también administrará un programa de demostración que ampliará las oportunidades para que los patrocinadores de ensayos clínicos innovadores interactúen con el personal del CDER y para que estos ensayos sirvan como ejemplos de casos para ampliar su implementación. Las tres áreas de proyecto iniciales bajo el Programa de Demostración C3TI son: 1) ensayos pragmáticos o en el punto de atención; 2) análisis bayesianos; y 3) ensayos que utilizan la recopilación selectiva de datos de seguridad.

Este nuevo centro dentro del CDER permitirá que las partes internas y externas accedan a información sobre los esfuerzos de innovación en ensayos clínicos con mayor facilidad, participen en colaboraciones, identifiquen recursos que puedan respaldar aún más el uso de modalidades innovadoras e identifiquen programas de desarrollo en los que un enfoque concertado para innovar en los ensayos clínicos sería impactante. El objetivo de estos esfuerzos es ayudar a los implicados en la investigación clínica a mantenerse al día en las innovaciones en los ensayos clínicos, mejorar su eficiencia y eficacia, ayudar a aumentar la participación de poblaciones diversas y, a su vez, acelerar el desarrollo de nuevos fármacos seguros y eficaces.

El objetivo de estos esfuerzos es ayudar a quienes participan en la investigación clínica a mantenerse al día con las innovaciones en ensayos clínicos, mejorar la eficiencia y eficacia de los ensayos clínicos, ayudar a aumentar la participación de poblaciones diversas y, a su vez, acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos seguros y efectivos.

**Guías de la FDA**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)*

**Tags: ensayos clínicos multirregionales, ensayos oncológicos, ensayos clínicos descentralizados, integrar los ensayos clínicos en la práctica clínica, optimizar la dosis de tratamientos oncológicos, ensayos con grupos control sintéticos, uso de datos de la práctica clínica en los ensayos clínicos**

**Cómo hacer ensayos clínicos oncológicos multirregionales (borrador, 16 de septiembre de 2024 [1])**

Como su nombre indica, esta guía, cuando esté finalizada, hará recomendaciones para que los patrocinadores realicen ensayos clínicos multirregionales (MRCT, por sus siglas en inglés) que puedan utilizar para respaldar las solicitudes de comercialización de productos oncológicos. Un MRCT es un estudio que se lleva a

cabo en más de una región bajo un único protocolo, en el cual “región” se define como una área geográfica, país o región regulatoria.

La proporción de participantes estadounidenses en los MRCT ha disminuido, lo que puede generar dudas sobre la aplicabilidad de los resultados a la población de EE UU. La nueva guía amplía los principios que los MRCT deben respetar, y aporta recomendaciones para mejorar la planificación, el diseño, la realización y el análisis de los MRCT en oncología.

El doctor Richard Pazdur, director del Centro de Excelencia en Oncología de la FDA y director interino de la Oficina de

Enfermedades Oncológicas del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA dijo. “La nueva guía, no solo respaldará la revisión por parte de la agencia de los datos generados a partir de los ensayos clínicos multirregionales, sino que también ayudará a los patrocinadores a mejorar la generalizabilidad y aplicabilidad de los resultados de estos ensayos a la población y a la práctica médica en EE UU”.

La FDA recomienda a los patrocinadores que como mínimo consideren [2, 3]:

- i) factores relacionados con el paciente (p. ej., exposición a factores de riesgo de enfermedad, antecedentes genéticos ancestrales);
- ii) factores relacionados con la enfermedad (por ejemplo, prevalencia de subtipos de enfermedad, frecuencia y distribución de ciertos factores que puedan intervenir en la oncogénesis);
- iii) el sistema de atención médica, que puede afectar los tratamientos recibidos previamente y los tratamientos disponibles después de la investigación clínica; y
- iv) los factores socioculturales (p. ej., dietas, creencias culturales con respecto al uso de terapias “alternativas” para tratar el cáncer).

En la medida de lo posible, los patrocinadores deben inscribir una cantidad suficiente de participantes estadounidenses. Siempre que sea posible, el grupo control debe reflejar el estándar de atención en EE UU, para garantizar que los resultados del ensayo sean aplicables a la población estadounidense. Los patrocinadores deben crear un plan de análisis que incluya una estimación de los efectos del tratamiento a nivel regional y el razonamiento detrás de las estimaciones, así como una descripción y justificación de las estrategias de tratamiento que se han utilizado en cada región [3].

Se recomienda que los patrocinadores consulten con la FDA y con las agencias reguladoras de otras jurisdicciones.

#### **Guía para los ensayos clínicos descentralizados (versión final, septiembre 2024) [4]**

La FDA define los ensayos clínicos descentralizados como aquellos que se llevan a cabo en lugares no tradicionales, como el hogar de un participante o en un centro de atención médica habitual. Los proveedores e instalaciones de laboratorio clínico locales pueden usarse en un ensayo con elementos descentralizados para gestionar a los participantes del ensayo; y para recabar datos se pueden usar tecnologías de salud digital y telesalud o visitas domiciliarias por personal que realiza ensayos o proveedores de atención médica que residen en la localidad.

Los ensayos clínicos con elementos descentralizados pueden presentar desafíos únicos en cuanto a su viabilidad, diseño, implementación y análisis. La FDA ofrece recomendaciones que, entre otras, incluyen [2]:

- Cuando las visitas y otras actividades relacionadas con los ensayos clínicos son a distancia, los patrocinadores o investigadores deben considerar:
  - i) la idoneidad de telesalud en comparación con las visitas en persona;
  - ii) la protección de la privacidad de los participantes;
  - iii) el uso de personal especializado en ensayos o profesionales de la salud locales capacitados para realizar visitas a persona y otras actividades relacionadas con los ensayos;
  - iv) el procedimiento para evaluar y gestionar los eventos adversos identificados de forma remota; y
  - v) el cumplimiento de las leyes estatales y extranjeras que rigen la telesalud.
- Tecnologías de salud digital. Los patrocinadores o investigadores deben consultar los recursos que tiene la FDA relacionados con el uso de datos digitales de salud en ensayos clínicos, como la guía “Tecnologías de salud digital para la adquisición remota de datos en investigaciones clínicas”. También deben asegurarse de que los datos digitales estén disponibles y sean adecuadas para que los utilicen todos los participantes en el ensayo.
- Monitoreo de seguridad. Los patrocinadores deben desarrollar un plan de monitoreo de los profesionales de la salud que están en contacto con los participantes, vigilar la integridad de los datos recabados e implementar mecanismos que garanticen que los eventos adversos y los errores de medicación se notifiquen y se aborden adecuadamente.

La guía también incluye las recomendaciones sobre:

- i) el diseño y realización de estudios descentralizados
- ii) los roles y responsabilidades de los patrocinadores e investigadores. Por ejemplo, los investigadores deben revisar los datos que recaben los profesionales sanitarios locales y hacer un seguimiento de los datos que falten, sean preocupantes o parezcan erróneos, y deben asegurarse de que las actividades de los profesionales sanitarios locales se lleven a cabo de conformidad con los documentos del estudio y las normas aplicables de la FDA. Los patrocinadores son responsables de garantizar las cualificaciones de las redes de profesionales sanitarios contratados localmente para realizar tareas relacionadas con los ensayos. La FDA también recomienda que los patrocinadores mantengan un registro de estas redes y otros proveedores de servicios contratados, incluyendo sus funciones y actividades asignadas [3].
- iii) la supervisión de la FDA (inspectores y evaluaciones regulatorias remotas);
- iv) el consentimiento informado y supervisión por el CEI;

- v) los productos en investigación en un ensayo clínico descentralizado;
- vi) el empaquetado y envío de productos en investigación; y
- vii) los sistemas electrónicos para gestionar el estudio descentralizado.

### **Guía para la integración de ensayos controlados aleatorios de medicamentos y productos biológicos en la práctica clínica habitual (borrador, 17 de septiembre de 2024) [5].**

Con esta guía, la FDA deja claro su compromiso con promover el uso de datos de la práctica clínica en las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos, aunque estos estudios también se pueden realizar con medicamentos aprobados (por ejemplo, cuando se estudian nuevas indicaciones o nuevas poblaciones) [3], como se vio cuando la FDA aprobó en 2020 de tocilizumab (el medicamento para la artritis reumatoide de Genentech, Actemra) para el tratamiento de pacientes hospitalizados con covid-19 en base a datos de la práctica clínica del Reino Unido.

Cuando se realiza este tipo de estudios con medicamentos que no se han comercializado, se debe tener información bastante completa sobre su patrón de seguridad, y eso ocurre cuando por ejemplo el producto en experimentación pertenece a una clase existente, o su seguridad ya está bien caracterizada a partir de ensayos previos.

Esta guía respalda la realización de ensayos clínicos con protocolos y procedimientos simplificados que se centran en la recopilación de datos esenciales, lo que permite su integración en la práctica clínica rutinaria. Estos llamados “ensayos en el lugar punto de la atención” o “ensayos grandes y simples” pueden mejorar la comodidad y la accesibilidad para los participantes del ensayo. Estos ensayos siguen estando sujetos a las regulaciones de consentimiento informado de la FDA y requieren la supervisión de un CEI.

La guía distingue entre las actividades que pueden realizar los profesionales sanitarios locales, y que deben realizar los investigadores, los subinvestigadores u otro personal del ensayo por que “contribuyen de manera directa y significativa a los datos del ensayo y requieren capacitación específica del estudio o conocimiento detallado del protocolo” [3].

Al trasladar los ensayos clínicos a entornos de práctica clínica, la FDA recomienda que los patrocinadores consideren los siguientes aspectos, entre otros [2,3]:

- El papel de los patrocinadores, las instituciones de atención médica, los investigadores clínicos y los profesionales sanitarios locales.

Los patrocinadores deben, entre otras cosas:

- i) ejecutar acuerdos que establezcan las responsabilidades y las tareas relacionadas con el ensayo que realizarán las instituciones de atención médica y los profesionales sanitarios locales; y

- ii) asegurarse de que las instituciones de atención médica y los profesionales sanitarios locales tengan las credenciales y la calificación adecuadas para participar en la investigación.

Los investigadores deben supervisar a los proveedores locales de atención médica.

- Utilizar un enfoque de calidad por diseño. La calidad por diseño para garantizar la calidad, la integridad y la precisión de los datos del ensayo. El enfoque de calidad por diseño es aquel en que el proceso de diseño del ensayo se centra en la identificación de factores que son clave para garantizar la calidad del estudio, la determinación prospectiva de los riesgos que amenazan la integridad de esos factores y, según sea necesario, la incorporación de elementos para mitigar estos riesgos. La FDA recomienda que los patrocinadores incorporen una flexibilidad adecuada en los protocolos de los ensayos clínicos de rutina para dar cabida, entre otras cosas, a la variación en el desempeño de la atención clínica, así como a la posible necesidad de recopilar datos complementarios. El seguimiento basado en el riesgo que realiza un patrocinador de las actividades del ensayo debe abordar los factores críticos para la calidad que se hayan identificado.

La FDA señala que algunos ensayos clínicos controlados y aleatorios pueden no ser apropiados para su integración en entornos de práctica clínica.

Si los profesionales sanitarios locales no pueden realizar todas las actividades relacionadas con el ensayo, la FDA deja abierta la posibilidad de que los patrocinadores adopten un enfoque híbrido que “combine los datos aportados por los profesionales sanitarios locales mientras otros procedimientos específicos los realiza el personal del ensayo”.

### **Guía de preguntas y respuestas sobre el uso de historias clínicas electrónicas en ensayos clínicos [6]**

Esta guía pretende ayudar a los patrocinadores e investigadores clínicos a cumplir con la normativa para los registros electrónicos que se utilicen en ensayos clínicos, según la Parte 11 del Título 21 del CFR.

Según informa Regulatory News [7], la guía se aplica al uso de sistemas electrónicos en investigaciones clínicas de productos médicos, alimentos, productos de tabaco y nuevos medicamentos para animales. Incluye 29 preguntas y respuestas sobre registros electrónicos, sistemas electrónicos implementados por entidades reguladas, proveedores de servicios de tecnología de la información y tecnología de salud digital, así como un glosario y un apéndice que incluye referencias de la FDA.

La FDA dijo esta guía actualiza las recomendaciones para aplicar e implementar controles de integridad y seguridad de datos y amplía las recomendaciones sobre el enfoque basado en el riesgo para la validación de sistemas electrónicos que se describieron en la guía de agosto de 2003 sobre firmas electrónicas.

Los registros médicos electrónicos pueden incluir registros de admisión hospitalaria, registros de farmacia, registros de laboratorio y registros de imágenes creados durante el curso de la

atención al paciente que se utilizan para respaldar las solicitudes de comercialización.

### Optimización de la dosis de medicamentos recetados para uso humano y productos biológicos para el tratamiento de enfermedades oncológicas: guía para la industria [8]

Esta guía tiene como objetivo ayudar a los patrocinadores a identificar una o más dosis optimizadas de medicamentos de venta con receta para uso humano o productos biológicos para el tratamiento de enfermedades oncológicas durante el desarrollo clínico, antes de presentar una solicitud de comercialización para una nueva indicación o uso. Esta guía no aborda la selección de la dosis inicial para los primeros ensayos en humanos, ni la optimización de la dosis de radiofármacos, productos de terapia celular y génica, oncolíticos, microbiota o vacunas contra el cáncer, ni aborda específicamente el desarrollo de medicamentos pediátricos.

La guía final hace énfasis en la disponibilidad de la FDA para proporcionar asesoramiento específico sobre productos, ya que no existe un enfoque único para todos, y claridad en la recopilación y análisis de datos farmacológicos clave.

#### Referencias

1. Considerations for Generating Clinical Evidence From Oncology Multiregional Clinical Development Programs; Draft Guidance for Industry; Availability <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-generating-clinical-evidence-oncology-multiregional-clinical-development-programs>

2. Jonathan Trinh, Eva Yin. FDA Issues Multiple Guidances Supporting Clinical Trial Innovation, JD Supra, 27 de septiembre de 2024 <https://www.jdsupra.com/legalnews/fda-issues-multiple-guidances-5648327/>
3. Joshua Oyster, David Peloquin, Michael J. Purcell, Patricia I. Adekunle. Three of a Kind: FDA Guidance Documents Provide Recommendations on Non-Traditional Clinical Trial Designs. Ropes and Grey, September 25, 2024 <https://www.ropesgray.com/en/insights/alerts/2024/09/three-of-a-kind-fda-guidance-documents-provide-recommendations-on-non-traditional>
4. FDA. Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements. September 2024. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/conducting-clinical-trials-decentralized-elements>
5. FDA. Integrating Randomized Controlled Trials for Drug and Biological Products Into Routine Clinical Practice <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/integrating-randomized-controlled-trials-drug-and-biological-products-routine-clinical-practice>
6. FDA. Electronic Systems, Electronic Records, and Electronic Signatures in Clinical Investigations Questions and Answers. Guidance for Industry. Octubre 2024 <https://www.fda.gov/media/166215/download>
7. Joanne S. Eglavitch. FDA finalizes Q&A guidance on electronic records in clinical trials. Regulatory News, 2 October 2024 | <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/10/fda-finalizes-q-a-guidance-on-electronic-records-i>
8. FDA. Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases Guidance for Industry; Availability. FDA, 8 de Agosto de 2024. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/optimizing-dosage-human-prescription-drugs-and-biological-products-treatment-oncologic-diseases>

### Para fomentar la integridad en la investigación, el HHS concluye la nueva norma sobre mala conducta en investigación

(HHS Finalizes Rule on Research Misconduct to Foster Research Integrity)

DHHS, 12 de septiembre de 2024

<https://www.hhs.gov/about/news/2024/09/12/hhs-finalizes-rule-research-misconduct-foster-research-integrity.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

#### Tags: integridad de la ciencia, transparencia en la investigación clínica, incentivos perversos para académicos, presión para publicar

La Oficina que protege la Integridad de la Investigación (ORI) emitió las Políticas del Servicio de Salud Pública de 2024 que regulan la mala conducta en investigación, cuyo objetivo es mejorar la transparencia, la eficiencia y la objetividad de los procedimientos por mala conducta en investigación.

Hoy, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU, a través de su Oficina de Integridad en la Investigación (ORI), finalizó las Políticas del Servicio de Salud Pública (en inglés Public Health Service PHS) de 2024 que regulan la mala conducta en la investigación. Esta norma actualiza la regulación de 2005 y aclara los requisitos para abordar los casos de mala conducta en la investigación que financia el PHS.

“En los últimos 20 años, la nueva tecnología, los avances científicos y la globalización de la investigación ha cambiado la forma de investigar. Hay que actualizar las regulaciones relacionadas con cómo se lleva a cabo esa investigación para preservar la integridad de la investigación que ayudamos a financiar. Y eso es lo que estamos haciendo hoy”, dijo el secretario del HHS, Xavier Becerra. “La administración Biden-

Harris sigue apoyando la investigación de vanguardia para ayudar a descubrir nuevos tratamientos para diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, y para abordar los efectos del cambio climático en la salud. Los resultados exitosos de este trabajo salvan innumerables vidas en todo el mundo, y ayudan a mejorar la salud y el bienestar de todos los estadounidenses”.

Esta reglamentación actualizada aclara tanto las responsabilidades de supervisión regulatoria de ORI como el papel de las organizaciones financiadas por el PHS en institucionalizar los esfuerzos para preservar la integridad de la investigación, además de ajustar los requisitos para abordar la mala conducta en la investigación financiada por el PHS.

“La función de la ORI de monitorear la integridad de la investigación es fundamental para garantizar que la investigación pionera se lleve a cabo con integridad”, dijo la almirante Rachel Levine, subsecretaria de Salud. “La regla final de 2024 tiene como objetivo mejorar la colaboración, la transparencia y la eficiencia en un contexto en que la investigación está en constante evolución, lo cual es muy necesario para llevar tratamientos e intervenciones que salvan vidas a quienes más los necesitan”.

En la regla final de 2024 resaltan varias actualizaciones importantes de la regulación de 2005:

- Agiliza la responsabilidad de las instituciones para gestionar los procesos de mala conducta al:
  - Aclarar la obligación que tienen las instituciones de mantener la confidencialidad e identificar las áreas de discreción institucional, como notificar a las revistas para que corrijan el artículo de investigación cuando identifican que ha habido mala conducta en la investigación.
  - Proporcionar una descripción más clara de los requisitos para investigar la mala conducta en la investigación, distinguiendo los requisitos para las entrevistas transcritas, la búsqueda de pistas y el abordaje de situaciones que involucran a múltiples encuestados.
- Reconoce las mejores prácticas institucionales y plazos realistas, al:
  - Reconocer la discreción institucional para identificar los errores honestos y para aplicar excepciones de uso posterior cuando surge evidencia de mala conducta.
  - Describir la evaluación institucional como una fase previa a la investigación en el ámbito de las mejores prácticas institucionales y plazos realistas, a la vez que aclara los requisitos de documentación que deberán someter las instituciones para que la ORI pueda hacer su monitoreo.
  - Ampliar el plazo de las investigaciones institucionales de 60 a 90 días. La regulación actualizada también aclara que durante las evaluaciones e investigaciones no se requiere que las entrevistas se transcriban formalmente.
  - Destacar que los hallazgos institucionales son independientes de los hallazgos de ORI y aclarar que las instituciones pueden publicar los hallazgos si así lo deciden.
- Incluye un proceso de apelación claro, y recursos administrativos para los encuestados.
- Agrega definiciones de uso frecuente para resaltar claramente cómo ORI aplica estos conceptos al supervisar los procesos de mala conducta en la investigación

“El contexto y la forma como se investiga ha cambiado en los últimos 20 años, gracias a las nuevas tecnologías, los avances científicos y la globalización, por lo que ORI tiene que seguir siendo ágil y colaborativa. ORI se compromete a responder a las necesidades de la comunidad de investigación”, dijo la directora de ORI, Sheila Garrity. “El objetivo de la regla final es adaptarse a nuestro tiempo actual, apoyar a nuestros colegas de la comunidad de investigación y fortalecer el papel de ORI en el fomento de la integridad de la investigación y la preservación de la confianza pública en la ciencia para las generaciones futuras”.

La regla final entra en vigor el 1 de enero de 2025 y será aplicable a partir del 1 de enero de 2026. En los próximos meses, ORI planea publicar ejemplos de políticas y guías para ayudar a

que las entidades financiadas por PHS se preparen. La regla final se puede encontrar aquí <https://www.federalregister.gov/public-inspection/2024-20814/public-health-service-policies-on-research-misconduct>.

**Nota de Salud y Fármacos:** Paul Martin Jensen considera que las nuevas normas de DHHS no son suficientes para cambiar la conducta de los investigadores. La nota que este autor ha publicado en Statnews [1] dice que la mayoría de los investigadores hacen su trabajo con integridad, pero cada varias semanas se detectan problemas, que con frecuencia involucran a las instituciones más prestigiosas del país. La mala conducta en la investigación también ha sacudido el mundo de las publicaciones científicas. En mayo, tras retractar más de 11.000 artículos, Wiley cerró 19 revistas médicas y de salud que habían incluido publicaciones fraudulentas, entre ellas el *Journal of Oncology*, *Advances in Preventive Medicine* y el *International Journal of Chronic Diseases*.

En este momento hay muchos tratando de encontrar soluciones, pero según Jensen, ninguna aborda la raíz de la mala conducta: la inmensa presión que se ejerce sobre los investigadores para maximizar su producción de artículos científicos: la cultura publicar o morir (*publish or perish*). Según él, es fácil ver cómo el entorno en el que se realiza la investigación incentiva precisamente la mala conducta.

La presión para publicar no solo está devaluando la literatura (con plagio y artículos que no debería publicarse porque son de baja calidad o fraudulentos), está dañando a los investigadores. “Los investigadores experimenten altos niveles de estrés por la competencia brutal entre pares para tener éxito en el mundo académico y la inmensa presión para publicar artículos y obtener fondos de investigación..., que podría afectar negativamente su bienestar y salud mental”.

En este contexto, la mayoría de las malas prácticas en la investigación se parecen a lo que hacen las personas crónicamente agobiadas, por que tienen que cumplir con cuotas de producción poco realistas: empiezan a tomar atajos. Por tanto, como primera medida, las instituciones que quieran promover la integridad en la investigación deberían evaluar si sus expectativas de publicación incentivan a los investigadores a incurrir en malas prácticas para sobrevivir. Si es así, deberían moderarse.

Apoyar a los investigadores para que publiquen menos y concentren más esfuerzos en la difusión de sus hallazgos debilitaría los incentivos perversos que conducen a la mala conducta, privarían de recursos a los editores depredadores, fomentarían la colaboración y mejorarían la base de evidencia para establecer políticas y prácticas. También podría contribuir a una mayor alfabetización científica y una mayor apreciación pública del proceso científico.

#### Referencia

1. Paul Martin Jensen. New HHS rules can't address the primary reason for research misconduct Publish or perish must perish Statnews. Sept. 23, 2024 <https://www.statnews.com/2024/09/23/research-misconduct-rules-hhs-publish-perish/>

**Guía de la EMA**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags: ensayos clínicos de un solo brazo, el estándar regulatorio son los ensayos clínicos controlados**

**Establecer la eficacia a partir de los ensayos de un solo brazo que se incluyen como evidencia fundamental en la solicitud de autorización de comercialización**

*(Establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorization)*

<https://www.ema.europa.eu/en/establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing-authorisation>

Tras una consulta pública, el Grupo de Trabajo en Metodología (*Methodology Working Party* o MWP) ha finalizado un documento de reflexión sobre la forma de determinar la eficacia a partir de los resultados de ensayos de un solo brazo que se incluyen como evidencia fundamental en las solicitudes de autorización de comercialización.

El documento de reflexión analiza las cuestiones y requisitos clave que deben cumplir los ensayos clínicos de un solo brazo que se presentan como prueba fundamental al presentar las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión Europea (UE).

Durante la fase de consulta pública se recibieron comentarios de 45 partes interesadas. Los comentarios se tuvieron muy en cuenta y dieron lugar a los siguientes cambios importantes en el borrador original:

- El documento de reflexión incluye una declaración más clara de que el estándar regulatorio es que se presente evidencia proveniente de estudios aleatorios controlados, y que las desviaciones de este estándar al proponer un ensayo de un solo brazo requieren una justificación.

- Se ha aclarado el alcance del documento de reflexión para excluir la orientación sobre el uso de controles externos. Esto dio lugar a que se volviera a redactar la sección introductoria y se eliminara la sección sobre el papel de la información externa y los sesgos centrados en el control externo de la Tabla 1.

La versión final adopta una implementación más específica de la ICH E9(R1) e incluye los cambios correspondientes en la sección 3. Expresa más claramente que la evaluación regulatoria de la eficacia de un tratamiento en investigación requiere, conceptualmente, información comparativa, y que los ensayos de un solo brazo solo permiten observar los resultados del tratamiento en investigación. Se eliminó una subsección que se había redactado previamente sobre "validez interna" y se introdujo una nueva sección sobre el "objetivo de la estimación", que describe los atributos de la estimación, por ejemplo, las condiciones bajo las que se administró el tratamiento, los eventos intercurrentes y el resumen de los indicadores de la población.

Además, se enfatiza que los resultados de los ensayos clínicos suelen abordar varios objetivos, y un ensayo de un solo brazo destinado a abordar una pregunta principal para conocer el efecto del tratamiento, podría no aportar respuestas para otros objetivos o decisiones.

El documento de reflexión ha sido adoptado por el Comité de Medicamentos Humanos (CHMP) de la EMA con contribuciones del Comité de Terapias Avanzadas (CAT), el Grupo de Trabajo sobre Metodología (MWP) y el Grupo de Trabajo sobre Oncología (ONCWP).

Puede leer la versión vigente en

<https://www.ema.europa.eu/en/establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing-authorisation>

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

### Consentimiento dinámico: ¿una vía real hacia el consentimiento en la investigación?

*(Dynamic consent: a royal road to research consent?)*

Bruns A, Winkler EC

*Journal of Medical Ethics* publicado en línea el 24 de julio de 2024. doi: 10.1136/jme-2024-110153

<https://jme.bmj.com/content/early/2024/07/24/jme-2024-110153> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: consentimiento amplio para uso de muestras, biobancos, uso de datos de biobancos, autonomía de los participantes**

### Resumen

En los últimos años, con el auge de los biobancos y la infraestructura de datos para la investigación médica, se ha discutido mucho el principio sobre el consentimiento informado. En el contexto de una investigación que utiliza biobancos e infraestructuras de datos, otorgar un consentimiento específico para cada estudio no es viable; y si bien el consentimiento amplio facilita la investigación, ha sido criticado por ser insuficiente para garantizar un consentimiento verdaderamente informado. Se

ha promovido el consentimiento dinámico como alternativa, ya que podría ayudar a los pacientes y a los participantes en la investigación a recuperar el control sobre el uso de sus biospecímenes y datos de salud en investigaciones médicas.

Las voces críticas se han centrado principalmente en temas relacionados con su implementación; pero se ha hablado poco sobre el argumento de que el consentimiento dinámico es moralmente superior al consentimiento amplio, en términos de respetar la autonomía individual de las personas.

En este artículo, identificamos dos versiones de este argumento (una versión centrada en la información y una versión centrada en el control) y luego argumentamos que ninguna de ellas logra establecer la superioridad moral del consentimiento dinámico sobre el amplio. En particular, sostenemos que, dado que la

selección autónoma es un tipo de elección, no es obvio que el consentimiento dinámico mejore significativamente la autonomía de las personas, ni que sea moralmente justificable actuar en base a cualquier tipo de elección de consentimiento que haya facilitado el consentimiento dinámico.

### Inscripción de pacientes en ensayos clínicos oncológicos patrocinados por la industria vs por el gobierno federal

(Patient Enrollment to Industry-Sponsored Versus Federally Sponsored Cancer Clinical Trials)

Unger JM, Xiao H, Vaidya R, LeBlanc M

*J Clin Oncol.* 2024 Sep 27;JCO2400843. doi: 10.1200/JCO.24.00843.

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00843> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** capacidad para atraer participantes, reclutamiento en ensayos clínicos realizados en el sector público

#### Resumen

**Objetivo:** La realización de investigaciones clínicas oncológicas en EE UU cuenta con el apoyo de patrocinadores privados y públicos. La industria quiere obtener la aprobación de nuevos medicamentos. Los ensayos patrocinados por el gobierno federal tratan de responder un conjunto amplio de preguntas de investigación que normalmente no aborda la industria; estos ensayos, que también se realizan con mayor frecuencia en poblaciones diversas, demostraron recientemente que habían contribuido a que los pacientes oncológicos ganaran 14 millones de años de vida. A pesar de que tienen misiones diferentes, se desconoce la proporción de pacientes que podrían participar en estudios oncológicos patrocinados por la industria en comparación con los patrocinados por el gobierno federal.

**Métodos:** Evaluamos los patrones de inscripción en los ensayos desde 2008 hasta 2022 utilizando datos de ClinicalTrials.gov. Se estimó la proporción de inscripciones atribuibles a la industria frente al número de inscritos en ensayos con patrocinio federal. Se generó un gran conjunto de estimaciones en base de diferentes combinaciones de características de los estudios. Las

estimaciones puntuales se determinaron como la media de las combinaciones y los límites de confianza como intervalos intercuartílicos (rango intercuartílico RIC). Se utilizaron intervalos de cinco años para minimizar el efecto de la variación anual.

**Resultados:** En total, se analizaron N = 26.080 estudios. La tasa de inscripción estimada entre 2018 y 2022 para todos los ensayos patrocinados por la industria en comparación con los patrocinados por el gobierno federal fue de 8,1 (RIC, 6,2-9,9). En el caso de los ensayos en adultos, la tasa aumentó de 4,8 (RIC, 4,4-5,3) durante 2008-2012 a 9,6 (RIC, 7,4-11,8) durante 2018-2022; en el caso de los ensayos en niños, la tasa aumentó de 0,7 (RIC, 0,6-0,7) a 2,3 (RIC, 1,8-2,7). A pesar del aumento de la incidencia de cáncer, el número de inscripciones en los ensayos patrocinados por el gobierno federal se mantuvo estable durante el período del estudio.

**Conclusión:** En EE UU, la dependencia de la industria para realizar investigaciones clínicas oncológicas ha ido en aumento. La falta de inversión en investigaciones patrocinadas por el gobierno federal tiene un costo tanto para los pacientes como para los investigadores, ya que se pierden oportunidades de contribuir a los avances científicos, clínicos y poblacionales.

### Los participantes en investigación clínica deberían conocer los resultados

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** respeto a los participantes en ensayos clínicos, compartir con los participantes los resultados de ensayos, fidelización de los participantes en ensayos clínicos, colaboración investigador participante

Un artículo publicado en PMLive explica las razones por las que es importante compartir los resultados de los ensayos clínicos con los participantes [1]. Según la nota, el 98 % de las personas que participan en ensayos clínicos dicen que les gustaría conocer el resultado de la investigación, la mayoría nunca llega a conocerlo. Es poco frecuente que los investigadores y/o patrocinadores tengan un plan para comunicarse con los participantes una vez ha concluido la investigación, y también es difícil usar un lenguaje que sea apropiado para todo tipo de audiencia.

Compartir los resultados con los participantes es importante por varias razones.

1. Es una muestra de respeto a los participantes, y es una forma de corresponder por los riesgos que han aceptado al participar en la investigación.
2. La información podría ayudar al participante y a sus médicos a tomar futuras decisiones relacionadas con la salud
3. Fortalece la colaboración entre los participantes y los investigadores

#### ¿Qué quieren saber los participantes?

1. ¿Por qué era necesario el estudio?
2. ¿Qué medicamentos o tratamientos se estudiaron?
3. ¿Cómo se llevó a cabo el estudio?
4. ¿Qué encontró el ensayo?

5. ¿Hubo efectos no deseados?
6. ¿Qué efecto tendrán los resultados del ensayo en la práctica clínica vigente?
7. ¿Cómo puedo obtener más información?

### ¿Cómo y cuándo informar a los participantes?

La forma de comunicar los resultados dependerá mucho del contexto, y también es importante identificar a los participantes que no quieran recibir actualizaciones sobre los resultados de los estudios en los que han participado.

Es importante que los resúmenes de los resultados de los ensayos se escriban en el idioma local, y usando un lenguaje que los lectores puedan comprender y con el que puedan interactuar fácilmente, por lo que habrá que evitar detalles y el uso de términos técnicos o científicos.

El mejor momento para compartir los hallazgos depende del estudio. Cuando los estudios constan de múltiples fases o muchos resultados diferentes, puede ser más útil compartir actualizaciones a lo largo del proyecto o al final de cada fase. Este tipo de actualización provisional será importante en los

ensayos clínicos que involucran terapias genéticas, donde la brecha entre el final de la participación del participante y el final del estudio es larga. En estos casos, es importante ofrecer a los participantes alguna información cuando terminan su parte, así como compartir los resultados finales. El envío de boletines informativos periódicos o boletines de actualización breves puede ayudar a mantener a los participantes comprometidos y conectados con la investigación.

Para otros estudios más cortos o menos complejos se pueden difundir los resultados al final del estudio.

Dependiendo del tipo de estudio los resultados se pueden compartir a través de:

- Boletines informativos
- Hojas informativas
- Sitios web o micrositos específicos del estudio
- Cuentas de redes sociales específicas para el estudio

### Fuente Original

1. Cuttsy + Cuttsy. Closing the loop: Why clinical trial results matter to participants. PMLive, September 2, 2024  
<https://pmlive.com/pmhub/cuttsycuttsy/closing-the-loop-why-clinical-trial-results-matter-to-participants/>

## Mirándome al espejo: mi experiencia en un ensayo clínico para el tratamiento del cáncer de páncreas

*(Looking in the Mirror - My Experience in a Clinical Trial for the Treatment of Pancreatic Cancer)*

Blanchard B

*NEJM Evid.* 2024 Sep;3(9):EVIDpp2400264. doi: 10.1056/EVIDpp2400264.

<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDpp2400264> (de libre acceso en inglés)

Párrafos escogidos y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

### Tags: experiencia de participante en ensayo clínico, sentimiento de abandono de participante en ensayo clínico

A los 10 meses me sacaron del ensayo porque parecía que el cáncer podría haberse extendido a mi hígado (aunque lo que preocupaba podrían haber sido infecciones hepáticas y no el cáncer), pero me sacaron del ensayo. ¿Cómo se atreven? No sabía que cualquier resultado negativo te expulsa del ensayo tan rápidamente. Estaba bien, el tumor se estaba reduciendo, a pesar de que los efectos adversos podían ser graves, y sentí que valía la pena y que estaba en el camino correcto. ¿Cómo puedo no tener voz y voto en esto después de apoyar su trabajo y participar en el ensayo? Te deja un mal sabor de boca, en contra de las compañías farmacéuticas.

He sido positiva durante todo el proceso y sigo siendo positiva. Casi he vuelto a ser la misma de antes y estoy más activa, haciendo todo lo que solía hacer. La vida es corta y es importante mantener una actitud positiva sobre el futuro y disfrutar de la vida lo mejor que puedas. No me detengo en lo negativo. No pienso en la muerte: entra en mi cabeza, le doy un poco de tiempo y luego lo saco de ahí. Algunos pueden pensar que es ingenuo, pero me ha ayudado a seguir adelante. Estoy disfrutando cada día lo mejor que puedo y mantengo la esperanza de que los ensayos clínicos sigan buscando formas de vencer al cáncer. Quién sabe, tal vez sea elegible para otro ensayo clínico en el futuro cercano. ¡Estaría dispuesto a inscribirme nuevamente!

## Muertes de pacientes mientras participan en ensayos clínicos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

### Tags: voxelotor, Oxbryta, nefritis lúpica, zetomipzomib, Keytruda

**Mueren pacientes en ensayos con voxelotor (Oxbryta) [1].** La EMA anunció en julio que estaba llevando a cabo una revisión de Oxbryta, también conocido como voxelotor, después de que en un ensayo clínico en pacientes con un mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular se detectara un mayor número de muertes en el grupo que recibió el tratamiento en comparación

con el tratado con placebo. Otro estudio que involucró a pacientes con úlceras en las piernas mostró un número de muertes "más alto de lo previsto". Los reguladores dijeron en ese momento que no había evidencia que vinculara a Oxbryta con las muertes, y señalaron que algunas podrían haberse debido a infecciones como la malaria.

La EMA en julio dijo que el tratamiento con Oxbritya se detuvo en ambos estudios. El estudio en pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular inscribió a 236 participantes en Egipto, Ghana, Kenia, Nigeria, Omán, Arabia Saudita, EE UU y el Reino Unido. Hasta el 29 de julio, se habían producido ocho muertes en el grupo que recibió el tratamiento, en comparación con dos en el grupo placebo.

Según la EMA el estudio sobre úlceras en las piernas reclutó a 88 pacientes de Brasil, Kenia y Nigeria. Hasta el 29 de julio se habían producido ocho muertes en la parte abierta del estudio.

**Ensayo Fase 2b con zetomipzomib de Kezar Life Sciences en pacientes con nefritis lúpica [2].** La FDA suspendió el ensayo cuando Kezar Life Sciences informó que habían muerto cuatro pacientes. Los pacientes estaban en Filipinas y Argentina, y murieron después de recibir tratamiento con zetomipzomib. Kezar dijo que esperaba una actualización de la FDA en unos 30 días.

Otro ensayo de fase 2a con zetomipzomib en pacientes con hepatitis autoinmune sigue adelante con normalidad, sin que se hayan informado eventos de grado 4 o 5

Kezar ha descrito al inhibidor selectivo del inmunoproteasoma como un posible producto para tratar enfermedades autoinmunes.

**Merck interrumpe un ensayo clínico con Keytruda por eventos adversos, incluyendo una muerte [3].** Dos ensayos clínicos de Fase 3 con Keytruda (KEYNOTE-867 y KEYNOTE-630) finalizaron antes de tiempo, después de que los datos del estudio mostraran que el fármaco no aporta ningún beneficio en el tratamiento del cáncer de pulmón y de piel, y aumenta los riesgos de efectos adversos potencialmente graves para los pacientes. Incluyendo una muerte.

Actualmente hay más de 1.600 ensayos que estudian Keytruda para diferentes tipos de cáncer y contextos de tratamiento. La FDA ha aprobado Keytruda para varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, vejiga,

colorrectal, gástrico, esofágico, cervical, renal y hepático, así como el linfoma de Hodgkin, el melanoma y el linfoma de células B.

KEYNOTE-867 fue diseñado para probar Keytruda en combinación con radiación para tratar el cáncer de pulmón, incluyendo en los casos inoperables. KEYNOTE-630 probó Keytruda en pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas en combinación con radiación, y el grupo control recibió únicamente radiación.

Entre los efectos colaterales adversos de Keytruda figuran la neumonía inmunomediada, colitis, hepatitis, toxicidad hepática, afecciones endocrinas como insuficiencia suprarrenal, inflamación de la pituitaria, trastornos de la tiroides, diabetes tipo 1, inflamación renal y muerte.

En 2018, la FDA advirtió que el medicamento no debe usarse para algunos cánceres de vejiga. Más recientemente, un estudio de caso publicado en el New England Journal of Medicine indicó que los bebés pueden experimentar enteritis grave relacionada con el sistema inmunológico cuando la madre recibió tratamiento con Keytruda durante el embarazo.

Se está estudiando si Keytruda ayuda a tratar el cáncer de estómago o si, en comparación con la quimioterapia, aumenta el riesgo de muerte.

#### Fuente Original

1. Nicole DeFeudis. EMA to discuss Pfizer's sickle cell drug Oxbritya after patient deaths. Endpoints, 25 de septiembre de 2024 <https://endpts.com/ema-to-discuss-pfizers-sickle-cell-drug-oxbritya-after-patient-deaths/>
2. Ayisha Sharma. FDA puts Kezar lupus trial on hold after earlier report of patient deaths. Endpoints, 7 de octubre de 2024 <https://endpts.com/fda-puts-kezar-lupus-trial-on-hold-after-earlier-report-of-patient-deaths/>
3. Martha Garcia. Merck Halts Keytruda Cancer Trials Due to Reported Adverse Events, Including One Patient Death. About Lawsuits, 30 de Agosto de 2024. <https://www.aboutlawsuits.com/merck-halts-keytruda-cancer-trials-adverse-events-patient-death/>

## Familias descorazonadas por el cierre de un ensayo clínico de Roche

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

**Tags: experiencia de participante en ensayo clínico, sentimiento de abandono de participante en ensayo clínico, ensayos clínicos para enfermedades raras**

A principios de este año, Roche canceló abruptamente un ensayo clínico internacional con basmisanil, un medicamento que se estaba estudiando para tratar a niños con un trastorno genético poco común por razones comerciales.

La noticia sorprendió a los padres de los niños inscritos en el estudio de Fase 2, así como a los investigadores y académicos que lo dirigían. Stanews ha escrito un artículo sobre el impacto de esta decisión en las familias de los participantes, que resumimos a continuación [1].

Los padres dicen que la decisión de Roche los dejó desconsolados y enojados, porque esperaban que el medicamento pudiera cambiar la vida de sus hijos, que tienen el síndrome dup15q, que les ocasiona graves retrasos de desarrollo. Shannon Sadecki, cuyo hijo estaba en el ensayo, dijo que se sintió como si la hubiera “atropellado un autobús”.

Las compañías farmacéuticas cambian sus prioridades de investigación para maximizar sus ganancias, y los medicamentos para enfermedades raras son especialmente vulnerables a este tipo de recortes. Las consecuencias de estas decisiones comerciales a menudo son devastadoras e invisibles.

Cuando se interrumpió el ensayo, se habían inscrito siete niños. Al principio del ensayo, estos estuvieron hospitalizados durante

dos días, y continuaron tomando sus dosis de medicamento tres veces al día.

Shannon Sadecki dijo que participar en el ensayo les ocasionó muchas incomodidades: “Hemos sometido a nuestros queridos hijos a extracciones de sangre, electroencefalogramas, electrocardiogramas, entrega de muestras de orina (mientras todavía llevaban pañales), horas de viaje, etc. El proceso fue agotador, pero lo hacíamos porque teníamos esperanza y fe en la medicina... Es evidente que las ‘decisiones empresariales’ [de Roche] no coinciden con la moral y la ética”. Todos esos sacrificios hubieran valido la pena si el ensayo hubiera seguido adelante.

Shanon cree que su hijo estaba en el brazo experimental y se había beneficiado del tratamiento.

La asociación de pacientes afectados por el síndrome dup15q hizo un esfuerzo importante para reclutar pacientes, y ahora se sienten traicionados. Algunos de ellos se enfurecieron aún más cuando STAT señaló que Roche había publicado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), que "el estudio fue cancelado debido a que el reclutamiento fue lento". En mayo, después que la asociación llamara a Roche y dijera que el reclutamiento no había sido lento, la compañía cambió la información en el registro y ahora dice que el estudio se canceló "por decisión del patrocinador".

La decisión de Roche también ha incomodado a los médicos, quienes piensan que Roche puso fin al ensayo porque no quería invertir más dinero en un tratamiento con un mercado relativamente pequeño.

Roche dijo en febrero que había eliminado ocho medicamentos de su cartera de investigación, incluido el basmisanil, todos ellos para el cáncer o enfermedades neurológicas, y agregó otros ocho medicamentos, tres de ellos para tratar la obesidad y la diabetes tipo 2.

Stat recibió esta respuesta de Roche “Somos plenamente conscientes de que esta decisión ha causado decepción y preocupación a los pacientes y a sus familias. Reconocemos los desafíos que enfrentan las personas que viven con el síndrome dup15q, la decisión de finalizar este ensayo no se tomó a la ligera, especialmente dado el impacto potencial en los pacientes que ya estaban inscritos en el estudio”.

Habrá que ver si esta decisión de Roche afecta el reclutamiento de pacientes con enfermedades raras en otros estudios.

#### Fuente Original

1. Elizabeth Cohen. Jerking families around?: Canceled Roche rare disease trial devastates parents, angers researchers. Statnews, 6 de agosto de 2024. <https://www.statnews.com/2024/08/06/roche-basmisanil-rare-disease-dup15q-syndrome-trial-canceled/>

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

### ¿Qué se entiende por vibración del efecto? (*What is the vibration of effects?*)

Vinatier C, Hoffmann S, Patel C, et al

*BMJ Evidence-Based Medicine*, publicado en línea el 12 de julio de 2024. doi: 10.1136/bmjebm-2023-112747

<https://ebm.bmj.com/content/early/2024/07/12/bmjebm-2023-112747>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** interpretación de resultados de ensayos clínicos, incerteza en la investigación clínica

#### Introducción

Cuando se trabaja en medicina basada en la evidencia, es frecuente navegar entre resultados contradictorios. Recientemente, dos artículos publicados en el mismo año y en la misma revista trataron de responder a la misma pregunta de investigación usando la misma base de datos, y llegaron a resultados divergentes con respecto a los beneficios de usar bolsas de recuperación durante la apendicectomía laparoscópica. Los dos estudios llegaron a conclusiones contrastantes, uno encontró que estas bolsas en realidad reducen el riesgo de infección, mientras que el otro estudio no detectó diferencias. De igual modo, una multitud de metanálisis en red sobre el tratamiento de la psoriasis llegaron a conclusiones divergentes sobre el mejor fármaco a utilizar, y cuando el metanálisis estaba financiado por la industria, el mejor fármaco siempre era el del patrocinador del estudio.

Utilizar los descubrimientos de la investigación médica para tomar decisiones en la práctica clínica, cuando los resultados científicos son tan contrastantes, es bastante desafiante. Una razón, entre otras, es que cuando los investigadores toman decisiones sobre el análisis gozan de "cierta de libertad" que afectan los resultados (es decir, los investigadores deben tomar decisiones inciertas que afectan el

diseño del estudio, la recopilación de datos y el análisis de datos). Esta flexibilidad analítica surge, por ejemplo, cuando los investigadores tienen que elegir entre múltiples métodos, modelos o mediciones, todos ellos justificables. En presencia de esta variabilidad analítica y cuando se está bajo la presión de tener que publicar, los investigadores pueden probar diferentes estrategias de análisis e informar selectivamente el resultado más impresionante, deseable y publicable. No nos debe sorprender que los resultados informados puedan estar, en promedio, inflados.

La gama de resultados que surgen de la flexibilidad analítica se puede explorar utilizando una generalización del análisis de sensibilidad, en el que todas las opciones analíticas y metodológicas inciertas se van variando sistemáticamente para estimar cuánto pueden diferir los resultados, esto es lo que se conoce como la vibración de los efectos (VoE). Este marco conceptual informa sobre el rango de tamaños de efecto que se pueden obtener dentro del mismo estudio, según las opciones analíticas y metodológicas que se puedan aplicar, lo que permite que los investigadores informen todos los resultados posibles en lugar de informar selectivamente los resultados más impresionantes, favorables o publicables.

En este artículo, ilustraremos cómo se puede utilizar el marco de VoE para explorar la (in)estabilidad de los resultados en la

investigación biomédica, y analizaremos su uso en la medicina basada en la evidencia mediante la evaluación de todas las opciones metodológicas posibles que surgen de la flexibilidad analítica.

### Conclusión

Si se utiliza con cuidado, el marco VoE puede ser una herramienta útil para explorar y visualizar las incertidumbres relacionadas con

un universo de posibles opciones analíticas en estudios primarios, en los que utilizan bases de datos y en los metaanálisis. Puede mejorar la transparencia en la presentación de los resultados que surgen de diferentes formas de procesar los datos, elegir los datos/estudios y especificar los modelos, y ayudar a explorar controversias en la medicina basada en evidencia, como metaanálisis contradictorios sobre el mismo tema.

### La tiranía de los ensayos de no inferioridad. (*The tyranny of non-inferiority trials.*)

Tannock IF, Buyse M, De Backer M, Earl H, Goldstein DA, Ratain MJ, Saltz LB, Sonke GS, Strohbehn GW  
*Lancet Oncol.* 2024;25(10):e520-e525. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00218-3. PMID: 39362263.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204524002183?dgcid=author> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: problemas con los ensayos de no inferioridad, arbitrariedad en la investigación clínica**

### Resumen

Las oportunidades de reducir la toxicidad y el costo de los regímenes de tratamiento aprobados utilizando otra pauta de administración, por ejemplo, dosis más bajas, menos frecuentes o de más corta duración se han visto limitadas por la percepción de que las alternativas no deben ser inferiores a los regímenes aprobados. Los ensayos de no inferioridad son grandes y costosos de realizar, porque deben demostrar estadísticamente que las terapias alternativas y aprobadas difieren en un único resultado, por un margen mucho menor al requerido para demostrar la superioridad.

Los defectos de la no inferioridad son manifiestos: ignora la variabilidad que se espera que ocurra al evaluar repetidamente la terapia aprobada, no reconoce que un ensayo de diseño similar será etiquetado como de superioridad o no inferioridad según se realice

antes o después del registro inicial del tratamiento aprobado, y relega criterios de valoración como la toxicidad y el costo. Por ejemplo, mientras que para demostrar que un régimen menos tóxico y menos costoso tiene una eficacia no inferior a la de un régimen estándar de seis meses normalmente se requiere un ensayo de tres meses de duración, la terapia de mayor duración no tiene esa obligación de demostrar superioridad. Esta es la tiranía del ensayo de no inferioridad: al exigir un nivel de evidencia desproporcionadamente grande sobre la alternativa, sus estadísticas perpetúan regímenes menos rentables, que no están centrados en el paciente, aun cuando las terapias menos intensivas confieren beneficios de supervivencia casi idénticos a las del estándar. Este enfoque es ilógico.

Proponemos que se abandone la designación de los ensayos como de superioridad o no inferioridad, y que los ensayos controlados aleatorios se describan de ahora en adelante simplemente como "comparativos".

### El valor de los ensayos clínicos descentralizados: inclusión, accesibilidad e innovación

(*The value of decentralized clinical trials: Inclusion, accessibility, and innovation*)

Jean-Louis G, Seixas AA

*Science.* 2024 Aug 23;385(6711):eadq4994. doi: 10.1126/science.adq4994.

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adq4994>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: aumentar la diversidad de los ensayos clínicos, atraer participantes de zonas remotas, tecnología digital y ensayos clínicos, almacenamiento de datos en ensayos clínicos descentralizados, características de los ensayos descentralizados, seguridad del paciente en ensayos clínicos descentralizados**

**Antecedentes.** Los ensayos clínicos descentralizados (ECD) constituyen un acercamiento innovador a la investigación clínica, y aprovechan las tecnologías digitales para abordar las limitaciones de los ensayos tradicionales basados en los centros de investigación. Los ensayos tradicionales a menudo enfrentan barreras como restricciones geográficas, falta de diversidad entre los participantes y desafíos logísticos, lo que limita la participación y la retención de los participantes. Estos problemas son particularmente pronunciados para los grupos históricamente marginados, que a menudo experimentan mayores obstáculos para acceder a la atención médica y participar en la investigación clínica. Generalmente, los ensayos tradicionales basados en los centros de investigación requieren que los participantes viajen a lugares específicos para ser sometidos a procesos de detección,

intervención y seguimiento. Esto a menudo excluye a las personas que viven en áreas remotas o no tienen medios de transporte adecuados, lo que limita la diversidad y representatividad de la población que participa en el estudio. Además, cuestiones logísticas como el requisito de tiempo que tienen que estar fuera del trabajo, o que no pueden dedicar al cuidado de terceros y los costos de transporte dificultan aún más la participación de miembros de dichas comunidades.

Los ECD superan estas barreras aprovechando las tecnologías digitales y los datos de la práctica clínica para aumentar la inclusión y la accesibilidad a la investigación clínica. Los ECD permiten que los individuos participen en ensayos clínicos desde la comodidad de sus hogares mediante el uso de telemedicina, aplicaciones de salud móviles y dispositivos de monitoreo remoto. Al mejorar la accesibilidad y la inclusión de participantes, facilitan que se comprenda mejor cómo funcionan los tratamientos en diferentes grupos demográficos y garantizan que las terapias novedosas sean efectivas para toda la población.

**Avances.** Los ECD han introducido soluciones innovadoras que mejoran en gran medida la inclusión de diversos grupos demográficos de participantes y la accesibilidad a los ensayos clínicos. Debido a que los ECD utilizan tecnologías digitales, es preferible utilizar diseños de estudios de complejidad baja a media. Estos ensayos son especialmente útiles cuando los pacientes presentan enfermedades crónicas o afecciones clínicas, tienen una capacidad limitada para deambular libremente, utilizan productos en investigación autoadministrables con un perfil de riesgo de seguridad bajo. También pueden ser ideales para los ensayos clínicos confirmatorios.

Los componentes clave de los ECD exitosos incluyen el cifrado avanzado de los datos, el almacenamiento seguro de los datos y políticas de privacidad integrales. Todos estos requisitos son necesarios para prevenir violaciones a la integridad y seguridad de los datos, y para mantener la confianza de los participantes. Otras medidas de seguridad incluyen un monitoreo remoto preciso y confiable para mejorar la validez de los resultados de los ensayos clínicos; y también es vital utilizar protocolos estandarizados para agilizar los procesos del ensayo. Los ECD deben abordar los determinantes sociales de la salud para maximizar la participación y el compromiso de los participantes. Ofrecer acceso a herramientas digitales y conectividad a Internet es esencial para lograr una participación equitativa. Mejorar la alfabetización digital ofreciendo educación y apoyo permite que las personas interactúen de manera efectiva con las plataformas digitales. Garantizar el apoyo social, por ejemplo la ayuda para navegar en el uso de la tecnología, también es esencial.

**Perspectiva.** Las modalidades de ECD son prometedoras y ofrecen una ventaja transformadora sobre los ensayos clínicos tradicionales. Sin embargo, se deben abordar varios desafíos. Hay que tener fuertes garantías de seguridad y privacidad de datos porque su gran dependencia de las tecnologías digitales aumenta el riesgo de violaciones de datos. Se debe mantener un monitoreo remoto de los pacientes de gran calidad para garantizar la validez de los resultados de los ensayos, y es necesario abordar las variaciones regulatorias entre las regiones para facilitar una adopción más amplia de los ECD. Investigaciones futuras deben centrarse en el desarrollo de protocolos y tecnologías estandarizadas para agilizar los procesos de los ECD y mejorar la inscripción y retención de participantes.

Además, es fundamental explorar los impactos a largo plazo de los ECD en los resultados en los pacientes y en la eficiencia de los ensayos. La implementación exitosa de los ECD requiere el establecimiento de equipos multidisciplinarios con experiencia en diversos campos, incluyendo la investigación clínica, los asuntos regulatorios, el desarrollo de tecnología y ciencia de datos, así como la inclusión de promotores de salud comunitaria. Construir un equipo con experiencia diversa promoverá la identificación de soluciones innovadoras para abordar los desafíos complejos relacionados con la implementación de los ECD. Dado el reconocimiento de que las tecnologías digitales por sí solas pueden ser insuficientes, es crucial ofrecer acceso a equipos de apoyo. El futuro prometedor de los ECD radica en el compromiso colectivo y la colaboración de todas las partes interesadas para revolucionar la investigación clínica haciéndola más democrática y equitativa, lo que conduce a mejores resultados de salud para todos.

El uso de TeleVisits en ensayos clínicos descentralizados es cada vez más común.

### **TELEPIK, un ensayo descentralizado fallido**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)*

**Tags: renuencia a referir a un ensayo clínico descentralizado, ambigüedad en las responsabilidades en los ensayos clínicos descentralizados, médicos tratantes y ensayos clínicos descentralizados**

Los ensayos clínicos descentralizados pueden ser completamente descentralizados, cuando los participantes no tienen que acudir a un centro de investigación, pero lo más frecuente es que sean ensayos híbridos, y en ese caso algunos procesos se realizan de forma remota y otros en el centro de investigación.

El ensayo TELEPIK era un ensayo híbrido que se interrumpió anticipadamente por la falta de participantes. A los seis meses, solo se habían inscrito dos pacientes y cuando se había previsto que fueran 20. Los involucrados en el ensayo quisieron averiguar las razones del fracaso y publicaron un artículo que resumimos a continuación [1].

El ensayo TELEPIK se diseñó con el objetivo de probar las estrategias de seguimiento remoto de los eventos adversos que afectarían a pacientes con cáncer tratados con terapias dirigidas. Los participantes tenían que tener cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (ER) positivo/HER2 negativo, y ser elegibles para recibir tratamiento con una combinación de alpelisib y fulvestrant. El espectro de eventos adversos que se

pueden esperar por el tratamiento con alpelisib, como hiperglucemia, erupción cutánea y diarrea, se consideraron adecuados para ser monitoreados a través de una plataforma móvil basada en la nube, por lo que uno de los criterios de inclusión fue que los pacientes tenían que saber operar un teléfono inteligente compatible con la plataforma de telemedicina. Esta tecnología permitió que los pacientes compartieran sus mediciones de glucosa autocontroladas e informaran al personal del ensayo sobre cualquier evento adverso; además incluía la posibilidad de videoconferencia segura para respaldar aún más una evaluación remota de eventos adversos como la erupción cutánea.

Se espera que los estudios descentralizados capturen a un mayor número de pacientes, pero en este caso se observó una tasa de inscripción del 8% (2 pacientes inscritos de un estimado de 25 pacientes elegibles), tanto en los centros del ensayo como en los hospitales cercanos que derivarían a los pacientes potencialmente elegibles. Esta tasa de inscripción es similar a la prevista en los ensayos oncológicos tradicionales.

Al entrevistar a los investigadores, a las enfermeras que participaron en el estudio y a los oncólogos de hospitales

privados, los investigadores obtuvieron información sobre algunas barreras a la inscripción de pacientes, incluyendo:

- El uso de tecnología que no está integrada en la infraestructura del hospital. Las ventajas de los estudios descentralizados, en términos de monitoreo y seguimiento remoto, pueden verse disminuidas por la complejidad de usar tecnologías que no se utilizan en los hospitales.
- La utilización de servicios remotos dirigidos por el paciente tiene varias ventajas, pero también podría convertirse en una barrera si la tecnología es compleja o los servicios de soporte técnico son deficientes, para los participantes o para el personal del estudio. Las enfermeras dijeron que era difícil comunicarse con el servicio de asistencia tanto para el personal del estudio como para los pacientes.
- La falta de integración entre las soluciones tecnológicas utilizadas en los ensayos descentralizados y la infraestructura hospitalaria también podría tener implicaciones en los recursos que se necesitan para completar el estudio. Aprender y usar una tecnología nueva que es completamente diferente de las soluciones utilizadas en la práctica clínica y que está fuera de la infraestructura hospitalaria puede consumir mucho tiempo de las enfermeras y de los investigadores del estudio, resultando en una "sobrecarga digital", que aumenta la necesidad de recursos y podría impedir que el costo de realizar el ensayo fuera más barato que los ensayos tradicionales.
- Desde la perspectiva de los médicos de hospitales cercanos que se esperaba que refirieran pacientes, tener un paciente en un ensayo descentralizado fuera del hospital puede plantear desafíos. No está claro cómo se dividen las responsabilidades entre el investigador y el médico tratante, y puede generar incertidumbres que podrían influir en la disposición del médico tratante a derivar a un paciente. Esta cuestión es más relevante en las derivaciones para la inscripción en ensayos descentralizados porque los pacientes inscritos a menudo

siguen siendo monitoreados en sus hospitales, comparado con cuando los médicos derivan a los pacientes para que sean monitoreados en el centro de investigación donde se realiza el estudio.

- Desde la perspectiva del paciente y reconociendo el importante papel de la relación médico-paciente, la derivación a otro hospital para participar en un ensayo, cuando se planifican menos visitas en el centro médico se puede considerar como una atención médica menos personalizada. Este obstáculo potencial es más fácil de superar en las derivaciones para su inclusión en ensayos tradicionales, ya que a menudo incluyen visitas físicas frecuentes de los pacientes, lo que permite establecer una relación médico-paciente, y podría ser más difícil en los ensayos descentralizados, donde las visitas físicas de los pacientes son limitadas.

En opinión de los autores del artículo, el uso de tecnologías que no estén integradas en la infraestructura hospitalaria podría ser una barrera que afecte la realización exitosa de un ensayo clínico. Además, la utilización de hospitales cercanos para la derivación debe ir acompañada de una descripción clara de las responsabilidades del investigador y el médico tratante, y también se debe discutir con los pacientes, para evitar conceptos erróneos que pueden influir en la relación médico-paciente y convertirse en una barrera al reclutamiento.

Es importante señalar que la estrategia de reclutamiento de TELEPIK no incluyó el uso de métodos digitales, sino que la estrategia fue convencional en términos de captar pacientes a través de centros de investigación y derivaciones de hospitales cercanos.

#### Fuente Original

1. Valachis A, Lindman H. Lessons learned from an unsuccessful decentralized clinical trial in Oncology. *npj Digit. Med.* 7, 211 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01214-5> <https://www.nature.com/articles/s41746-024-01214-5> (de libre acceso en inglés)

### Concordancia entre los megaensayos y los ensayos más pequeños: una revisión sistemática y un análisis de metainvestigación

(*Agreement Between Mega-Trials and Smaller Trials: A Systematic Review and Meta-Research Analysis*).

Kastrati L, Raeisi-Dehkordi H, Llanaj E, et al.

2024;7(9):e2432296. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.32296

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823295> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** resultados de megaensayos, resultados de ensayos con muestra reducida, resultados de ensayos antes y después de metaanálisis

#### Puntos principales

**Pregunta:** Los resultados, según el criterio primario de valoración y/o la mortalidad por todas las causas de los megaensayos con 10.000 participantes o más ¿son similares a los metaanálisis de ensayos con tamaños de muestra más pequeños?

**Hallazgos:** En este análisis de metainvestigación que incluyó a 82 megaensayos, los metaanálisis de estudios más pequeños mostraron resultados generales comparables con los de los megaensayos, pero los ensayos más pequeños publicados antes de los megaensayos dieron resultados más favorables que los megaensayos. En los

megaensayos hubo tasas muy bajas de resultados significativos para el resultado primario y mortalidad por todas las causas.

**Significado:** Los descubrimientos de este estudio sugieren que hay que realizar megaensayos con mayor frecuencia, dada la cantidad relativamente baja de megaensayos encontrados, sus bajas tasas de significancia y el hecho de que los ensayos más pequeños publicados antes que el megaensayo informaron resultados más beneficiosos que los megaensayos y que los ensayos más pequeños que se hicieron posteriormente.

#### Resumen

**Importancia:** Los megaensayos pueden aportar evidencia a gran escala sobre cuestiones importantes.

**Objetivo:** Explorar cómo se comparan los resultados de los megaensayos con los resultados de metanálisis de ensayos con tamaños de muestra más pequeños.

**Fuentes de datos:** Se realizaron búsquedas de megaensayos en ClinicalTrials.gov hasta enero de 2023. Se realizaron búsquedas de metanálisis que incorporaran los resultados de los megaensayos elegibles en PubMed hasta junio de 2023.

**Selección de estudios:** Los megaensayos se consideraron elegibles cuando eran ensayos clínicos aleatorizados, que no eran por conglomerados ni de vacunas, tenían un tamaño de muestra superior a 10.000 y contaban con una publicación de metanálisis revisada por pares que presentaba resultados para el resultado primario de los megaensayos y/o para la mortalidad por todas las causas.

**Extracción y síntesis de datos:** Para cada metanálisis seleccionado, extrajimos los resultados de los ensayos más pequeños y de los megaensayos incluidos en la estimación resumida del efecto y los combinamos por separado utilizando efectos aleatorios. Estas estimaciones se utilizaron para calcular la razón de *odds ratios* (ROR) entre los megaensayos y los ensayos más pequeños para cada metaanálisis. A continuación, se combinaron los ROR utilizando efectos aleatorios. Se extrajo el riesgo de sesgo para cada ensayo incluido en nuestros análisis (o cuando no estaba disponible, se evaluó solo para los megaensayos). El análisis de datos se realizó entre enero y junio de 2024.

**Resultados y medidas principales:** Los resultados principales fueron el resumen de ROR para el resultado primario y la mortalidad por todas las causas entre los megaensayos y los ensayos más pequeños. Se realizaron análisis de sensibilidad según

el año de publicación, enmascaramiento, peso, tipo de intervención y especialidad.

**Hallazgos:** De 120 megaensayos identificados, 41 mostraron un resultado significativo para el resultado primario y 22 mostraron un resultado significativo para la mortalidad por todas las causas. En 35 comparaciones de resultados primarios (incluidas 85 estimaciones puntuales de 69 megaensayos únicos y 272 estimaciones puntuales de ensayos más pequeños) y 26 comparaciones de mortalidad por todas las causas (incluidas 70 estimaciones puntuales de 65 megaensayos únicos y 267 estimaciones puntuales de ensayos más pequeños), no hubo diferencias entre los resultados en los megaensayos y en los ensayos más pequeños para el resultado primario (ROR, 1,00; IC del 95%, 0,97-1,04) ni para la mortalidad por todas las causas (ROR, 1,00; IC del 95%, 0,97-1,04). En cuanto a los resultados primarios, los ensayos más pequeños publicados antes de los megaensayos aportaron resultados más favorables que los megaensayos (ROR, 1,05; IC del 95 %, 1,01-1,10) y que los ensayos más pequeños que se hicieron posteriormente y que se publicaron después de los megaensayos (ROR, 1,10; IC del 95 %, 1,04-1,18).

**Conclusiones y relevancia:** En este análisis de metainvestigación, los metanálisis de estudios más pequeños mostraron resultados generales comparables a los megaensayos, pero los ensayos más pequeños publicados antes de los megaensayos dieron resultados más favorables que los megaensayos. Estos hallazgos sugieren que los megaensayos deben realizarse con mayor frecuencia dado el número relativamente bajo de megaensayos encontrados, sus bajas tasas de significancia y el hecho de que los ensayos más pequeños publicados antes del megaensayo informan resultados más beneficiosos que los megaensayos y que los ensayos más pequeños que se realizaron posteriormente.

### Se debería acceder e las cartas del Comité de Monitoreo de Datos

(*The Case for Access to Data Monitoring Committee Charters*).

Zarin D, Wittes JT, Fleming TR, Rockhold F, Ellenberg S, DeMets DL  
*NEJM Evid.* 2024;3(9):EVIDctw2400058. doi: 10.1056/EVIDctw2400058.

<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDctw2400058>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags:** comité de monitoreo de datos, transparencia sobre comité de monitoreo de datos, repositorio de ensayos clínicos

### Resumen

Los ensayos clínicos que investigan intervenciones novedosas o de alto riesgo suelen utilizar comités de seguimiento de datos para garantizar la protección de los intereses de los participantes. El estatuto típico de este comité describe sus procedimientos, incluyendo detalles importantes sobre su estructura organizativa, membresía, la frecuencia de las reuniones, las pautas de

seguimiento estadístico y el contenido de los informes que va mandando a lo largo del estudio. Sin embargo, estos estatutos no suelen estar disponibles públicamente; en algunos casos su acceso podría ser importante para interpretar los resultados del ensayo. Recomendamos incluir los estatutos de los comités de dichos ensayos en ClinicalTrials.gov al concluir el ensayo; los protocolos de los ensayos, las formas de consentimiento informado y los planes de análisis estadístico ya están disponibles en este repositorio.

## La supervivencia libre de progresión como criterio de valoración indirecto en los ensayos clínicos de mieloma: un paradigma en evolución. (*Progression-free survival as a surrogate endpoint in myeloma clinical trials: an evolving paradigm*).

Pawlyn, C., Schjesvold, F.H., Cairns, D.A. et al.

*Blood Cancer J.* 2024;14, 134. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01109-4>

<https://www.nature.com/articles/s41408-024-01109-4#Sec1> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: supervivencia libre de progresión, supervivencia global, mieloma múltiple**

### Resumen

La supervivencia global (SG) sigue siendo el estándar de oro para interpretar el impacto de las nuevas terapias en los pacientes con mieloma múltiple que participan en los ensayos de Fase 3. Sin embargo, a medida que los resultados van mejorando, si se quiere asegurar la aprobación oportuna de nuevos tratamientos para obtener el máximo beneficio para los pacientes, es cada vez más difícil utilizar la supervivencia general como criterio de valoración principal. Tanto la FDA como la Agencia Europea de Medicamentos han aceptado criterios de valoración indirectos para la supervivencia global, como la supervivencia libre de progresión y la respuesta al tratamiento, como criterios de valoración que

indican si ha habido beneficio clínico, y recientemente la FDA ha apoyado el uso de enfermedad mínima residual como criterio de valoración para la aprobación acelerada de tratamientos para el mieloma múltiple. El objetivo de esta revisión es abordar situaciones en las que si se utiliza la supervivencia libre de progresión como criterio de valoración indirecto se tendrá que hacer una interpretación cuidadosa, especialmente para subgrupos específicos de pacientes, y considera formas de garantizar que los estudios se puedan diseñar teniendo en cuenta la posible discordancia entre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. También se analiza la utilidad de los análisis de subgrupos, incluyendo la posibilidad de hacerlo para grupos no preespecificados, para identificar poblaciones objetivo para nuevos agentes.

## El uso de placebo en los ensayos clínicos con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a posibles daños

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, placebo, controlado con placebo**

Medpage afirma que, según dos revisiones sistemáticas, los pacientes que recibieron un placebo en los ensayos clínicos exitosos de medicamentos para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tuvieron un riesgo significativamente mayor de sufrir daños, por lo que los autores consideran que hay que reconsiderar el uso de placebo en este tipo de estudios [1].

Ford et al [2], en una revisión y metaanálisis que incluyó 47 ensayos de terapia de inducción durante un mínimo de cuatro semanas con aproximadamente 21.000 adultos con EII moderada a grave, el riesgo de empeoramiento de la enfermedad fue significativamente menor en los grupos que recibieron tratamiento en comparación con el grupo placebo (4,2% frente al 8,5%; HR 0,48, IC del 95% 0,40-0,59). Los pacientes que recibieron tratamiento activo también tuvieron menos probabilidades que los que recibieron placebo de experimentar eventos adversos graves (4,8% frente a 7,2%; HR 0,69, IC del 95%: 0,59-0,80) o tromboembolia venosa (0,2% frente a 0,4%; HR 0,45, IC del 95%: 0,21-0,94). Las cifras de pacientes que hay que tratar para evitar eventos adversos fueron altas para los resultados poco comunes (452 para tromboembolia venosa, por ejemplo), pero mucho más bajas para los resultados más comunes (23 para empeoramiento de la actividad de la EII) [2].

En otro metaanálisis que analizó 45 ensayos de terapia de mantenimiento durante un mínimo de 20 semanas con aproximadamente 16.500 pacientes, los grupos que recibieron tratamiento activo tuvieron significativamente menos probabilidades de experimentar un empeoramiento grave de la EII, eventos adversos graves y retiro debido a eventos adversos [3].

Los autores del estudio escribieron "Estos hallazgos muestran claramente que, en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn de actividad moderada a grave, incluso durante la duración relativamente corta de un ensayo clínico aleatorizado de inducción de la remisión, hubo daños pequeños, pero estadísticamente significativos asociados con no recibir un fármaco activo y ser asignado a placebo... Los resultados de este metaanálisis deberían hacer reflexionar sobre el modelo actual de ensayos clínicos en la EII, fomentando el pensamiento crítico sobre posibles estrategias para minimizar la exposición al placebo. Se deberían considerar diseños de ensayos alternativos para futuros fármacos nuevos para EII".

Ambos metaanálisis incluyeron solo ensayos clínicos de fármacos que demostraron ser efectivos para la EII. Consecuentemente, es posible que hayan sobreestimado el daño potencial para los pacientes en los grupos placebo, dijo el grupo de Ford. Otra limitación fue que no todos los eventos adversos asociados con un placebo se registran a lo largo de un ensayo, especialmente si son poco frecuentes, y estos eventos podrían no haber sido evaluados por completo, señalaron.

Los hallazgos resaltan los posibles daños asociados con recibir placebo en ensayos de EII controlados con placebo, "que podrían estar relacionados con una reducción en el riesgo de estos eventos con el fármaco activo y la necesidad de asesorar cuidadosamente a los pacientes sobre las posibles consecuencias de inscribirse en dichos estudios", concluyeron los autores del estudio.

### Fuente Original

1. Jeff Miner. Placebos Linked to Potential Harms in IBD Clinical Trials — Alternative designs needed, researchers caution. MedPage Today September 26, 2024

<https://www.medpagetoday.com/gastroenterology/inflammatoryboweldisease/112135>

## Referencias

2. Din S, Segal J, Blackwell J, Gros B, Black CJ, Ford AC. Harms with placebo in trials of biological therapies and small molecules as induction therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-

analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Nov;9(11):1020-1029. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00264-4. epub 2024 Sep 20. pmid: 39307145.  
3. Din S, Segal J, Blackwell J, Gros B, Black CJ, Ford AC. Harms with placebo in trials of biological therapies and small molecules as induction therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Nov;9(11):1020-1029. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00264-4. epub 2024 Sep 20. pmid: 39307145.

## Estadificación inadecuada y vigilancia por imágenes excesiva: evaluación de la magnitud del beneficio de las terapias dirigidas en el cáncer de pulmón

*(Inadequate staging and excessive surveillance imaging: Evaluating the magnitude of benefit of targeted therapies in lung cancer)*

Benjamin DJ, Prasad V.

*Eur J Cancer*. 2024;212:115058. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115058.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804924010244>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: imágenes en el cáncer de pulmón, uso adecuado de imágenes en el cáncer de pulmón**

### Aspectos destacados

- El ensayo LAURA se desvió de las prácticas estándar para la obtención de imágenes de referencia o basales y de monitoreo.
- Otros ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas también se han desviado de las prácticas estándar de atención en materia de obtención de imágenes.
- Las desviaciones en la obtención de imágenes pueden embellecer la magnitud del beneficio de las terapias.

### Resumen

Varios ensayos de Fase 3 han modificado el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) de origen oncogénico, incluyendo aquellos que albergan mutaciones EGFR y ALK. Sin embargo, varios de estos ensayos pivotaes se desviaron de las prácticas estándar de atención, ya sea al obtener las imágenes de referencia o las de monitoreo. Esto ocurrió a pesar de que el

patrocinador reconoció en un protocolo de ensayo clínico que los ensayos históricos utilizaban formas de obtención de imágenes que podían subestimar a los pacientes.

La obtención de imágenes de referencia inadecuadas para ensayos adyuvantes en lugar de PET/CT puede no identificar a los individuos con enfermedad metastásica y, por lo tanto, puede ocasionar que dichos individuos con enfermedad metastásica se sometan a un tratamiento inferior cuando se les asigna aleatoriamente al grupo de control. De igual manera, la realización de estudios de imagen con mayor frecuencia que lo que se considera estándar de atención puede identificar que la enfermedad progresa antes de lo que se espera que suceda en la práctica clínica habitual y, por lo tanto, exagerar la magnitud del beneficio entre una terapia dirigida y el grupo control. Si bien las terapias dirigidas han aportado beneficios clínicos para las personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas de origen oncogénico, los médicos y los pacientes deben ser conscientes de que las desviaciones de los ensayos clínicos con respecto a las prácticas de diagnóstico por imagen estándar podrían haber exagerado la magnitud del beneficio de varias de estas terapias.

## Consideraciones éticas en el diseño y realización de ensayos clínicos con inteligencia artificial

*(Ethical Considerations in the Design and Conduct of Clinical Trials of Artificial Intelligence)*.

Youssef A, Nichol AA, Martinez-Martin N, et al.

*JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2432482. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.32482

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823294> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27(4)

**Tags: dificultades para analizar la ética de estudios con inteligencia artificial, retos de la inteligencia artificial**

### Puntos clave

**Pregunta:** ¿En qué medida se pueden generalizar los principios éticos para la realización de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) a los ensayos clínicos que utilizan inteligencia artificial (IA), y qué consideraciones éticas únicas surgen en los ensayos con IA?

**Hallazgos:** En este estudio cualitativo, las entrevistas con 11 investigadores involucrados en ensayos clínicos que utilizaron IA para detectar la retinopatía diabética confirmaron la aplicabilidad de los principios éticos vigentes, pero también identificaron desafíos únicos, incluyendo la evaluación del valor social, la garantía de la validez científica, la selección justa de los participantes, la

evaluación de la relación riesgo-beneficio en grupos subrepresentados y la implementación de procesos de consentimiento complejos.

**Significado:** Estos resultados sugieren desafíos éticos exclusivos de los ensayos clínicos que utilizan IA, que pueden aportar orientaciones significativas a los esfuerzos éticos empíricos y normativos para mejorar la realización de ensayos clínicos con IA.

### Resumen

**Importancia:** La integración segura de la inteligencia artificial (IA) en entornos clínicos a menudo requiere ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparen la eficacia de la IA con la atención convencional. La detección de la retinopatía diabética (RD) está a la vanguardia de las aplicaciones de la IA en la clínica,

tal como se ha visto con la primera autorización de la FDA para una IA autónoma para dicho uso.

**Objetivo:** Determinar la generalibilidad de los siete principios éticos de investigación para los ensayos clínicos que ha avalado el Instituto Nacional de Salud (NIH) e identificar preocupaciones éticas exclusivas de los ensayos clínicos que se realizan con IA.

**Diseño, entorno y participantes:** Este estudio cualitativo incluyó entrevistas semiestructuradas a 11 investigadores involucrados en el diseño e implementación de ensayos clínicos con IA para detectar la retinopatía diabética. Las entrevistas se hicieron entre el 11 de noviembre de 2022 y el 20 de febrero de 2023. El estudio fue una colaboración con el ensayo ACCESS (IA para exámenes oculares de diabetes en niños), el primer ensayo clínico de IA autónoma en pediatría. El reclutamiento de participantes inicialmente utilizó un muestreo intencional y luego se amplió con un muestreo de bola de nieve. La metodología del estudio que se empleó en el análisis combinó un enfoque deductivo para explorar las perspectivas de los investigadores sobre los siete principios éticos para la investigación clínica avalados por el NIH, y un acercamiento inductivo para descubrir otras consideraciones éticas más amplias de los que

implementan los ensayos clínicos con IA en el contexto de la atención médica.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 11 participantes (edad media [DE], 47,5 [12,0] años; 7 hombres [64%], 4 mujeres [36%]; 3 asiáticos [27%], 8 blancos [73%]), con experiencia diversa en ética, oftalmología, medicina traslacional, bioestadística y desarrollo de IA. Los temas clave revelaron varios desafíos éticos exclusivos de los ensayos clínicos de IA. Estos temas incluyeron dificultades para medir el valor social, establecer la validez científica, garantizar una selección justa de los participantes, evaluar las relaciones riesgo-beneficio en varios subgrupos de pacientes y abordar las complejidades inherentes a los términos de uso de datos que se incluyen en el consentimiento informado.

**Conclusiones y relevancia:** Este estudio cualitativo identificó desafíos éticos prácticos que los investigadores deben considerar y negociar al realizar ensayos clínicos con IA, utilizando como ejemplo la detección de la retinopatía diabética. Estas consideraciones deben incluir más orientación sobre dónde centrar los esfuerzos éticos empíricos y normativos para respaldar mejor la realización de ensayos clínicos con IA y minimizar el daño no deseado a los participantes del ensayo.

## Los modelos causales, la inteligencia artificial y los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)

Outsourcing ha publicado una nota que discute como el uso de la inteligencia artificial (IA) puede mejorar la eficiencia de los ensayos clínicos [1]. A continuación, resumimos lo que la industria farmacéutica considera más importante.

Los modelos de causalidad habilitados por IA que analizan los datos de estudios preclínicos se pueden utilizar para verificar si un fármaco mostrará eficacia en ensayos clínicos. Los datos preclínicos pueden incluir información sobre el mecanismo de acción del fármaco, su objetivo y su perfil de seguridad. Al analizar estos datos, los modelos causales habilitados por IA pueden identificar patrones que sugieran si es probable o no que el fármaco sea eficaz en humanos.

El uso de modelos causales habilitados por IA en el diseño de ensayos clínicos tiene varias ventajas, entre ellas:

- Menor riesgo de fracaso: ayudan a identificar fármacos que tienen más probabilidades de tener éxito en los ensayos clínicos, lo que puede reducir el riesgo de fracaso y ahorrar tiempo y dinero.
- Desarrollo acelerado: al identificar fármacos prometedores en una etapa más temprana del proceso, estos modelos causales pueden acelerar el desarrollo de fármacos en general.
- Mejoras en el diseño de los ensayos: los modelos causales basados en IA pueden ayudar a mejorar el diseño de los ensayos, diseñando ensayos clínicos que tengan más probabilidades de obtener resultados.

- Costos reducidos: al reducir la cantidad de ensayos fallidos, estos modelos pueden ayudar a mejorar la relación costo-efectividad del desarrollo de fármacos.

La IA está generando un cambio hacia diseños de ensayos clínicos más flexibles y adaptativos. Los diseños de ensayos clínicos adaptativos permiten tomar decisiones basadas en datos durante todo el estudio, y los investigadores pueden ir ajustando los parámetros del ensayo según sea necesario. Esto puede ayudar a garantizar que el ensayo siga por buen camino y no se desperdicien recursos valiosos.

La IA también se puede utilizar para analizar grandes cantidades de datos de historias clínicas electrónicas, bases de datos genéticos y otras fuentes para identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de un medicamento en particular, mejorando así la selección de pacientes para los ensayos clínicos. Esto a menudo puede lograr que los ensayos sean más pequeños y eficientes, y tienen más probabilidades de tener éxito.

La eficacia de estos modelos depende en gran medida de tener acceso a grandes bases de datos, que no siempre están disponibles, y se debe asegurar que los datos sean de gran calidad.

### Fuente Original

1. Liza Laws. How early utilisation of AI can de-risk and accelerate clinical development. *OutsourcingPharma*, 12-Sep-2024 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2024/09/12/ai-and-a-growing-confidence-in-transforming-drug-development>

**SOMS contribuye al éxito de los ensayos clínicos**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(4)*

SOMS (*Sub-population Optimization & Modeling Solution*), es una herramienta que ha desarrollado IQVIA y que utiliza la inteligencia artificial y puede ayudar a identificar los biomarcadores y los subgrupos poblacionales más prometedores para los ensayos clínicos. Este enfoque optimizado, basado en datos y reproducible se puede utilizar en todos los estudios.

Liza Laws, una de las editoras de Outsourcing Pharma entrevistó a Adrian Kizewski, director asociado de IQVIA, para entender el impacto que esta herramienta puede tener en los ensayos clínicos [1].

Según Kizewski, SOMS contribuye al diseño de los ensayos, optimizando la seguridad del paciente y mejorando las posibilidades de aprobación de la FDA, y ofrece información sobre como la inteligencia artificial puede contribuir a optimizar los ensayos clínicos.

SOMS ha permitido que los investigadores identifiquen los subgrupos de pacientes que mejor responderán al producto en investigación, y también ayuda a identificar señales que indican el riesgo que tiene un paciente de sufrir eventos adversos, lo que aumenta las tasas de éxito de los ensayos.

Otra aplicación importante de SOMS es la simulación y la evaluación comparativa. Los investigadores pueden utilizar datos simulados o de la práctica clínica para predecir los resultados de los ensayos en función de características específicas de los pacientes, simulando varios escenarios y utilizando datos históricos para formar grupos de pacientes más precisos. Esto permite evaluar diversas intervenciones y compararlas con prácticas de atención estándar u otras terapias dentro de un área terapéutica específica.

En concreto, SOMS utiliza la inteligencia artificial para precisar mejor los criterios de inclusión y exclusión; permitiendo analizar múltiples variables simultáneamente, logrando hacer un análisis integral de todos los posibles subgrupos de pacientes.

Según Kizewski, la eficiencia de SOMS es sorprendente. Una vez preparado el conjunto de datos, SOMS puede entregar resultados en 30 segundos para los datos de los ensayos de Fases 1 y 2, y en unas pocas horas para conjuntos de datos más grandes - ensayos de Fase 3. Esta eficiencia permite ir optimizando el proceso durante todo el ciclo de vida del ensayo, reduciendo los tiempos hasta 20 veces en comparación con los métodos tradicionales.

Kizewski dice que SOMS puede contribuir a rescatar ensayos clínicos con dificultades. Cuando en los ensayos clínicos se detectan eventos adversos inesperados, falta de eficacia en el grupo de tratamiento y problemas de retención de pacientes, se puede utilizar SOMS para predecir qué subgrupos son más susceptibles a estos eventos. Por ejemplo, en un ensayo de Fase 3 en pacientes con mieloma múltiple, SOMS identificó dos biomarcadores que indicaban un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Esta información permitió que los patrocinadores se dirigieran a grupos de alto riesgo, implementaran medidas preventivas e introdujeran intervenciones para reducir los eventos de insuficiencia cardíaca, evitando en última instancia que el ensayo fracasara.

Un ensayo de Fase 3 para un tratamiento antibacteriano inicialmente no mostró eficacia, pero SOMS identificó una subpoblación receptiva, consiguiendo la aprobación de la FDA.

Al parecer, SOMS ofrece apoyo en todas las fases de los ensayos clínicos, y su impacto es más pronunciado entre la Fase 2 y la Fase 3. También se puede utilizar después de la aprobación para realizar una evaluación comparativa con los estándares de atención u otras terapias.

**Fuente Original**

1. Liza Laws. AI-driven insights: SOMS boosts clinical trial success. OutsourcingPharma, 5-Sep-2024 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2024/09/05/how-soms-is-shaping-the-future-of-clinical-trials>