

Este 20 de mayo se conmemora el día de la investigación clínica a nivel mundial.

Nadie puede discutir el beneficio que la investigación clínica ha tenido en la historia de la medicina y por lo tanto en el bienestar de la raza humana.

Pero como actividad del hombre y sobre todo cuando prima muchas veces un interés económico dicha modalidad tiene "luces y sombras".

A modo de ejemplo les adjunto trabajos que cuestionan los mecanismos por los cuales muchas veces las nuevas opciones terapéuticas son llevadas al mercado para su uso "oficial".

Alfredo Scelza

Changes to primary endpoints of phase 3 cancer trials common but 'markedly underreported'

Los cambios en los criterios de valoración primarios de los ensayos de cáncer de fase 3 son comunes, pero "marcadamente subestimados"

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2805005>

Aproximadamente el 19% de los ensayos clínicos evaluados tuvieron cambios en el criterio de valoración primario detectados.

Más del 70% no reveló dichos cambios en el manuscrito.

Los criterios de valoración primarios de los ensayos clínicos aleatorios para terapias contra el cáncer cambian con frecuencia después del inicio del ensayo, según los hallazgos publicados en JAMA Network Open.

Casi el 20% de los ensayos evaluados tuvieron cambios en el criterio de valoración primario detectados, y los cambios en los criterios de valoración primarios fueron "marcadamente subinformados" dentro de los manuscritos del estudio, escribieron los investigadores.

"Estos datos resalten la necesidad de transparencia y claridad durante todo el proceso de ensayos clínicos y proporcionen evidencia que respalde la divulgación completa de los protocolos de ensayos clínicos con resultados publicados. La divulgación del protocolo debe incluir un registro de los cambios en el protocolo desde el inicio del ensayo hasta la finalización".

Los cambios en los criterios de valoración primarios durante los ensayos clínicos activos pueden aumentar el riesgo de sesgo de informe de resultados o cuestionar la calidad del ensayo, según los antecedentes del estudio.

Un análisis (Ethan B. Ludmir, MD) incluyó 755 ensayos registrados en clinicaltrials.gov desde su inicio hasta febrero de 2020.

Los cambios entre el criterio de valoración primario inicial y el criterio de valoración primario final informado sirvieron como resultado principal.

Los investigadores utilizaron tres métodos para determinar los cambios primarios en el punto final: historial de cambios rastreados en clinicaltrials.gov, cambios auto informados anotados en el manuscrito y cambios informados dentro del protocolo, incluidos todos los documentos de protocolo disponibles.

Los investigadores determinaron que 145 (19,2%) de los ensayos evaluados tuvieron cambios en el criterio de valoración primario.

De esos 145 ensayos, 102 (70,3%) no revelaron los cambios primarios en los criterios de valoración dentro de los manuscritos de los estudios.

Los investigadores observaron una variabilidad significativa en las tasas de detección de criterios de valoración primarios a través de cada método (chi cuadrado = 72,1; $P < .001$).

También informaron tasas más altas de cambios en el punto final primario detectados cuando tenían acceso a múltiples versiones del protocolo (31,8%; 47 de 148) que cuando tenían acceso a una versión (16,4%; 22 de 134) o ninguna versión (16,1%; 76 de 473).

El análisis multivariable reveló una asociación entre los cambios primarios en el criterio de valoración y la positividad del ensayo (OR = 1,86; IC 95%, 1,25-2,82).

Las "discrepancias significativas" observadas en las tasas de cambios en el criterio de valoración primario identificados demostraron la necesidad de una mayor transparencia en el informe de los cambios dentro de

los protocolos de los ensayos y los manuscritos de los estudios, concluyeron los investigadores.

FDA decisions based on limited evidence cause ethical dilemmas for physicians

Las decisiones de la FDA basadas en evidencia limitada causan dilemas éticos para los médicos

Prager K, et al. Ethics year in review. Presented at: ACP Internal Medicine Meeting; April 27-29, 2023; San Diego.

La FDA enfrenta una presión sustancial de los pacientes y sus familias que puede llevarla a tomar decisiones cuestionables, causando angustia moral entre los médicos, según un orador en la Reunión de Medicina Interna de ACP.

Durante su presentación, Kenneth Prager, MD, FACP, profesor de medicina clínica en el Centro Médico de la Universidad de Columbia, dio el ejemplo de la aprobación de Aduhelm (aducanumab, Biogen / Eisai) para la enfermedad de Alzheimer.

La FDA aprobó aducanumab como la primera terapia modificadora de la enfermedad de Alzheimer en junio de 2021, a pesar de una recomendación de su comité asesor para rechazar la aprobación debido a la evidencia insuficiente de que el medicamento ralentizó el deterioro cognitivo.

La FDA, bajo una presión significativa, justificó la aprobación "porque las familias de los pacientes de Alzheimer dejaron en claro que están dispuestas a aceptar la compensación de cierta incertidumbre sobre el beneficio clínico a cambio de un acceso más temprano a un medicamento potencialmente efectivo", dijo Prager. También hubo una presión sustancial de la Asociación del Alzheimer para aprobar aducanumab, agregó.

"Aquí tienes un problema social que está siendo influenciado por lo mismo que tú y yo estamos influenciados cuando estamos sentados en nuestra oficina frente a un paciente y su familia uno a uno", dijo Prager.

El caso de aducanumab fue solo uno de casi dos docenas de casos recientes de la FDA procediendo con

la aprobación del medicamento a pesar de los resultados no concluyentes. De 2018 a 2021, de los 210 medicamentos aprobados por la FDA, 21 tuvieron hallazgos nulos para uno o más puntos finales primarios, apuntó Prager.

Explicó que aprobar medicamentos para los cuales no se ha establecido evidencia puede:

_ "descarrilar el progreso científico";

_exponer a los pacientes a riesgos potenciales que superan los beneficios; y

_ "Permitir que la esperanza sea explotada para beneficio comercial... con altos costos para el sistema de salud".

Prager añadió que la FDA "tiene obligaciones con los pacientes futuros, y es más probable que los pacientes futuros favorezcan una evidencia más rigurosa de eficacia y seguridad".

En última instancia, a nivel médico, la aprobación de medicamentos con evidencia insuficiente de su eficacia o seguridad deja a los médicos preguntándose si es correcto recetarlos, dijo Prager.

"La consulta ética y la discusión en grupo de pares pueden aliviar esa angustia", dijo. "No siempre está bien o siempre está mal. Creo que cada decisión debe tomarse en el contexto de las circunstancias clínicas que se relacionan con ese paciente único. Para la FDA, obviamente, es una historia diferente".

Aunque este artículo no lo menciona, claramente la mayor presión hacia la FDA son la corporación farmacéutica la cual presiona a través de las organizaciones de los pacientes de dichas enfermedades. (Alfredo Scelza).

Cambio de los estándares de aprobación de la FDA: implicaciones éticas para el consentimiento del paciente

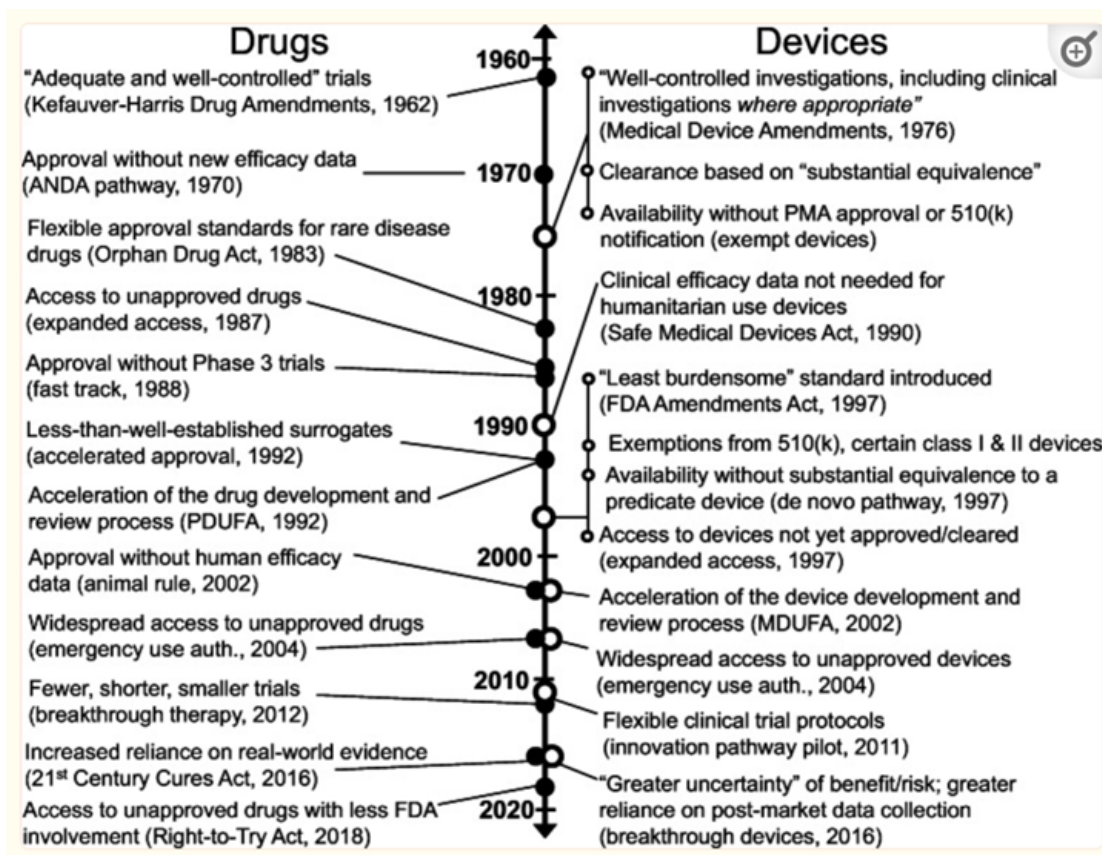
J Gen Intern Med. 2021 Oct; 36(10): 3212–3214

El ritmo de introducción de nuevos medicamentos y dispositivos médicos se ha acelerado en los últimos años. En 2018, se aprobaron 59 medicamentos nuevos en los EE. UU., la mayor cantidad desde 1996. Una proporción creciente de medicamentos y dispositivos califican para uno de los programas acelerados de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU., que permiten la aprobación en base a ensayos clínicos menos rigurosos. El acceso ampliado y la autorización de uso de emergencia permiten el acceso a productos, como remdesivir (Veklury) y vacunas contra el COVID-19, incluso antes de que se aprueben.

La creciente gama de productos disponibles con evidencia limitada plantea desafíos importantes para pacientes y médicos. Los principios éticos requieren que los pacientes den su consentimiento para el tratamiento después de haber sido informados de los beneficios y daños de cada alternativa.

Sin embargo, en la práctica habitual, el proceso de consentimiento a menudo se trunca, con una presentación limitada de alternativas, riesgos y datos de resultados. A medida que los procesos regulatorios han evolucionado, el proceso de consentimiento, ya criticado por algunos como inadecuado, ha cambiado poco. Revisamos la evolución de los requisitos de evidencia de medicamentos y dispositivos y consideramos las implicaciones para el consentimiento informado.

La evolución de los requisitos de evidencia para nuevos medicamentos y dispositivos, 1960-2020.



Permitir la comercialización basada en pruebas más limitadas significa que los pacientes están cada vez más expuestos a tratamientos en etapas más tempranas del proceso de desarrollo de pruebas. Pero la promesa temprana basada en evidencia limitada puede no traducirse en un beneficio significativo. Por ejemplo, la FDA publicó un informe de 22 casos en los que no se encontraron resultados positivos en la etapa inicial en los ensayos de fase III. Los pacientes y los médicos también pueden desconocer que los datos generados durante la atención clínica de rutina se utilizan cada vez más para la toma de decisiones reglamentarias, desdibujando la distinción entre investigación y tratamiento.

Estos cambios crean la necesidad de actualizar el proceso de obtención del consentimiento informado para el tratamiento. A medida que convergen el tratamiento y la investigación, la comunicación de información sobre beneficios y riesgos por parte de los médicos a los pacientes debe tomar prestados elementos tradicionalmente utilizados para proteger a los sujetos de ensayos clínicos, como la divulgación

escrita en lenguaje sencillo de riesgos, beneficios y alternativas.

CONCLUSIÓN

El público confía en que la FDA apruebe solo productos significativamente beneficiosos, pero la presión para acelerar las aprobaciones después de las leyes de 1962 y 1976 ha llevado a una reducción cada vez mayor del proceso de prueba. La disponibilidad más rápida es sensata cuando los productos ofrecen mejoras sustanciales, pero no deben ser impulsados solo por la gravedad de la enfermedad. Cuando se producen aprobaciones aceleradas, los médicos tienen la responsabilidad de comunicar claramente los beneficios, riesgos e incertidumbres conocidos, junto con datos sobre las diversas alternativas, para salvaguardar el consentimiento informado y la autonomía del paciente y guiar a los pacientes hacia las opciones más prometedoras.

Como decía un amigo, volvimos a la medicina basada en la no (o poca) evidencia (AS).

Deficiencies in health-related quality-of-life assessment and reporting: a systematic review of oncology randomized phase III trials published between 2012 and 2016

Deficiencias en la calidad de vida relacionada con la salud evaluación y presentación de informes: una revisión sistemática de Ensayos oncológicos aleatorizados de fase III publicados entre 2012 y 2016

Annals of Oncology 29: 2288–2295, 2018

La calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) es un punto final relevante y un tema de creciente interés tanto para la comunidad científica como para las autoridades reguladores sanitarias.

Nuestro objetivo fue revisar la prevalencia de la CV (calidad de vida) como punto final en los ensayos de cáncer de fase III publicados en las principales revistas y evaluar las deficiencias en los informes de calidad de vida en términos de subregistro y retraso en la publicación. Todos los números publicados entre 2012 y 2016 por 11 revistas importantes se realizaron búsquedas manuales de publicaciones primarias de ensayos de fase III en pacientes adultos con tumores sólidos.

La información sobre los criterios de valoración se derivó del protocolo del estudio y del documento, cuando estaba disponible. Las publicaciones secundarias de QoL (calidad de vida) fueron buscados en PubMed. En total, 446 publicaciones fueron elegibles.

En 210 (47,1%), la CV no se incluyó entre los puntos finales, la calidad de vida no es un criterio de valoración en el 40,1 % de los ensayos en el entorno avanzado/metastásico, el 39,7 % de los ensayos con fines de lucro y el 53,6 % de los ensayos sin fines de lucro.

De 231 publicaciones primarias de ensayos con CdV como criterio de valoración secundario o exploratorio, los resultados de CdV estaban disponibles en 143 (61,9 %).

Los resultados de calidad de vida estuvieron ausentes en el 37,6 % de las publicaciones en el entorno avanzado/metastásico, en el 37,1 % de los ensayos con fines de lucro y en el 39,3 % de los ensayos sin fines de lucro

La proporción de ensayos que no incluyeron la CdV como punto final o con resultados faltantes de la CdV fue relevante en todos los tipos de tumores y para todos tipos de tratamiento. En general, se encontraron 70 publicaciones secundarias de CdV: para ensayos sin resultados de CdV en la publicación principal, la probabilidad de publicación secundaria fue del 12,5%, 30,9% y 40,3% a 1, 2 y 3 años, respectivamente. La proporción de ensayos que no informan los resultados de la CdV fue similar en los ensayos con resultados positivos (36,5 %) y con resultados negativos (39,4 %), pero la probabilidad de la publicación secundaria fue mayor en los ensayos positivos. QoL (calidad de vida) no se incluye entre los puntos finales en una proporción relevante de ensayos de fase III en tumores sólidos publicados recientemente. Además, cuando se informan los resultados de la calidad de vida están sujetos a un subregistro significativo y a un retraso en la publicación.

Hace más de 20 años, cuando se definían los resultados que se utilizarían para la evaluación de tecnología y el desarrollo de pautas de tratamiento del cáncer, la ASCO incluyó la calidad de vida entre

los resultados relevantes, especialmente en el entorno metastásico [15]. Aunque las autoridades reguladoras no consideran obligatoria la inclusión de la CdV como punto final, en su reciente guía sobre el uso de PRO en estudios oncológicos, la Agencia Europea de Medicamentos subrayó que "la experiencia de los pacientes sobre cómo un tratamiento impacta en su bienestar". ser y la vida cotidiana es un aspecto importante de la evaluación de los beneficios clínicos de los nuevos medicamentos' [16.]. Sin embargo, nuestra revisión no mostró una mejora en la evaluación y el informe de la calidad de vida a lo largo del tiempo. Al menos en el intervalo de tiempo considerado en nuestro análisis (2012-2016), encontramos una proporción subóptima de ensayos que incluyeron la CdV como punto final en todos los años considerados.

La comunidad científica, incluidos los investigadores clínicos y metodólogos, las agencias reguladoras y las revistas científicas, debe realizar una reflexión seria para permitir tanto la elección óptima de los puntos finales del estudio como la exhaustividad de los informes de los ensayos clínicos en las publicaciones científicas. Los protocolos y publicaciones de ensayos clínicos deben incluir todos los resultados que son relevantes para una evaluación exhaustiva del valor de los nuevos tratamientos siendo la calidad de vida un punto primordial.

Analysis of patient-reported outcomes in the approval of novel oncology drugs in the United States, 2017–2022. REVIEW

Análisis de los resultados informados por los pacientes en la aprobación de nuevos medicamentos oncológicos en los Estados Unidos, 2017-2022. REVISION

Este análisis transversal evaluó todas las nuevas moléculas entidades (NME) de solicitudes de nuevos medicamentos (NDA) y solicitudes de licencias biológicas (BLA) aprobadas por el FDA entre el 01 de julio de 2017 y el 01 de julio de 2022. Solo se identificaron nuevos productos terapéuticos en oncología para análisis, excepto productos de diagnóstico, vacunas, sangre y hemoderivados, y terapia celular y génica se recopilaron de Drugs@FDA, el programa aprobado por la FDA

Esta revisión demuestra que los PRO (RESULTADOS INFORMADOS POR EL PACIENTE) actualmente no

juegan un papel importante en la comercialización de medicamentos oncológicos, y cómo se pueden utilizar para respaldar la aprobación de nuevos medicamentos oncológicos aún se encuentra en la etapa exploratoria.

La situación actual no solo está relacionada con las deficiencias en el diseño e implementación de contenidos relacionados con PRO en ensayos de oncología, pero lo que es más importante, es un recordatorio de que debemos prestar más atención a la experiencia del paciente en el desarrollo de medicamentos oncológicos.

Los investigadores locales sobrestiman significativamente las tasas de respuesta general en comparación con las revisiones centrales independientes a ciegas en ensayos de oncología no controlados: una revisión exhaustiva de la literatura

REVIEW article Front. Pharmacol., 16 May 2022
Sec. Drugs Outcomes Research and Policies Volume
13 - 2022 |

<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.858354>

Varios medicamentos obtuvieron la autorización de comercialización en base a la demostración de una mejor supervivencia libre de progresión (PFS), adoptada como criterio principal de valoración en los ensayos clínicos de fase 3. Además, un número cada vez mayor de medicamentos ha recibido aprobación acelerada, y en ocasiones aprobación regular, por parte de las principales agencias reguladoras en función de la evaluación de la tasa de respuesta general en los ensayos clínicos de Fase 1 y 2. Sin embargo, si bien la supervivencia general es una medida imparcial de la eficacia del fármaco, estos resultados se basan en la evaluación de las imágenes radiológicas y la categorización de los pacientes mediante criterios de respuesta estandarizados. La evaluación de estos resultados puede estar influenciada por factores subjetivos, particularmente cuando el análisis se realiza localmente. De hecho, el doble ciego del tratamiento no siempre es posible en los ensayos oncológicos modernos. Por lo tanto, a menudo se adopta una revisión central independiente del doble ciego para superar el problema del sesgo de expectativa asociado con las evaluaciones de los investigadores locales.

En este sentido, hemos observado recientemente que los investigadores locales tienden a sobrestimar la tasa de respuesta general en comparación con los revisores centrales en los ensayos clínicos de fase 2, mientras que no encontramos ningún sesgo de evaluación significativo entre los investigadores locales y las revisiones centrales al considerar la supervivencia libre de progresión en los ensayos de Fase 2 y 3. En el presente artículo, hemos tratado de comprender las razones detrás de esta discrepancia mediante la revisión de la evidencia disponible en la literatura. Además, un análisis adicional de los ensayos clínicos de fase 2 y 3 que incluyó la evaluación de ambos puntos finales mostró que los investigadores locales sobrestiman significativamente las tasas de respuesta general en comparación con las revisiones centrales independientes a doble ciego en los ensayos de oncología no controlados.

Hoy en día el tener una agencia nacional que analice toda la data de un nuevo medicamento para su aprobación sin lugar a dudas es un hito en la medicina del Uruguay.