

Consideraciones para la supervisión regulatoria de los ensayos clínicos en la pandemia de COVID-19

Introducción

En este documento se presenta a las autoridades regulatorias nacionales (ARN) orientación sobre la regulación de los ensayos clínicos a fin de promover la investigación y el uso de medicamentos y otras tecnologías sanitarias que sean seguros y eficaces para satisfacer las necesidades de salud durante la pandemia de COVID-19.¹ Los ensayos clínicos comparativos, aleatorizados, con enmascaramiento y bien realizados se consideran el patrón de referencia para la investigación clínica y constituyen la base del procedimiento de autorización de nuevos medicamentos por parte de los organismos de regulación farmacéutica (1-3). La regulación de los ensayos clínicos se centra en proteger la seguridad, el bienestar y los derechos de los sujetos humanos, asegurar que los ensayos se hayan diseñado de forma adecuada para alcanzar objetivos científicos sólidos, y evitar el fraude y la falsificación de datos (4). En la pandemia de COVID-19, hay una urgencia moral para llevar a cabo ensayos clínicos que no solo sean ética y científicamente rigurosos, sino que se realicen también con rapidez.

La autorización y el control de los ensayos clínicos tienen en cuenta aspectos éticos y científicos que, según el modelo de gobernanza definido por cada país, establecen la asignación de funciones y responsabilidades a diversas instituciones, de las cuales las más importantes son las ARN, los comités de ética de la investigación y, posiblemente, otras entidades como el Ministerio de Salud o las que tienen competencias en materia de ciencia y tecnología. Estas instituciones deben articular y elaborar los requisitos, las pautas, los procedimientos y los formularios que deben estar en consonancia con las directrices nacionales, regionales e internacionales, que reflejan los principios consagrados en la Declaración de Helsinki (5), las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud con Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (6), el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, por su sigla en inglés) (7), las buenas prácticas clínicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la orientación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para la revisión y supervisión éticas en una pandemia.

¹ La OMS define diferentes fases de una pandemia en el caso de la gripe, a saber: fase de alerta, fase pandémica, fase de transición y fase interpandémica. La fase de alerta es aquella en la que se identifica una nueva cepa de virus de la gripe en seres humanos. La fase pandémica es el período de propagación mundial de la nueva cepa. La fase de transición es la reducción de las medidas adoptadas a nivel mundial para abordar la pandemia. La fase interpandémica es el período que transcurre entre las pandemias.

Las situaciones pandémicas representan un reto especialmente difícil para las ARN en relación con los ensayos clínicos debido a la proliferación de estudios similares centrados en el análisis de las mismas hipótesis y medicamentos, muchos de los cuales, dado su diseño y ejecución, no son capaces de proporcionar resultados sólidos (8). Esto lleva a competir por el reclutamiento de pacientes y elimina la posibilidad de probar otras hipótesis. Además, la falta de coordinación entre múltiples ensayos limita las oportunidades de realizar comparaciones directas y cruzadas con otras opciones de tratamiento. Por consiguiente, los ensayos clínicos multicéntricos y multinacionales son los diseños preferibles en situaciones de pandemia. Mediante su realización coordinada, estos ensayos pueden evaluar múltiples intervenciones, pueden alcanzar con mayor rapidez el número de participantes necesario para poder extraer conclusiones al agruparlos, y permiten la adaptación al país. Tales diseños adaptativos (9) permiten descartar con rapidez las intervenciones que dan peores resultados, a la vez que agregar rápidamente nuevas opciones de tratamiento prometedoras. Además, en estos ensayos se acuerdan y definen los criterios de valoración y los criterios de inclusión y exclusión, se utiliza un plan de análisis estadístico común, y se pueden realizar comparaciones entre distintos países si se incluye a un número de participantes suficiente en cada país participante. Los ensayos clínicos multicéntricos presentan también algunos desafíos como la necesidad de aprobación en cada institución y país, los distintos contextos regulatorios, la necesidad de coordinar a múltiples personas, etc. Si no se usa un diseño multicéntrico, una buena práctica ha sido la de utilizar protocolos estandarizados para los ensayos realizados en diferentes ubicaciones (10).

Basándose en los criterios de la OMS y en otros marcos de referencia internacionales pertinentes, en este documento: 1) se indica la capacidad regulatoria necesaria para supervisar eficazmente los ensayos clínicos en general; 2) se aclaran los ajustes que se necesitan para garantizar la supervisión adecuada de los ensayos clínicos sobre la COVID-19; y 3) se proporciona orientación general para la supervisión de los ensayos clínicos que no están relacionados con la COVID-19 y el uso de emergencia de intervenciones de utilidad no comprobada fuera del contexto de la investigación y los ensayos clínicos. No se abordan otros tipos de investigación distintos de los ensayos clínicos (por ejemplo, estudios observacionales).

Indicadores clave de la capacidad de supervisión regulatoria de los ensayos clínicos

Según la OMS, la regulación de los ensayos clínicos es una de las funciones principales de las ARN (4). Sin embargo, es una de las funciones que tiene un grado de ejecución limitada en la Región de las Américas.² En la herramienta mundial de la OMS de evaluación de los sistemas regulatorios

² Según los datos de evaluación de las autoridades regulatorias nacionales realizada por la OPS, en 11/35 (31%) países de la Región de las Américas no hay disposiciones legales sobre los ensayos clínicos; esto ocurre en todos los casos en países con una base legal y estructuras organizativas de los sistemas regulatorios limitadas, y tiende a tratarse de países con poblaciones más pequeñas.

se proporcionan indicadores para evaluar esa función (4). Las ARN son responsables de la regulación de los ensayos clínicos en distintas etapas: 1) cuando se propone su aprobación, 2) cuando se les hace el seguimiento y 3) cuando forman parte de los resultados presentados para solicitar una autorización de comercialización o uso, incluso en circunstancias de emergencia.

Los países deben asegurarse de disponer de las capacidades de supervisión necesarias si se están realizando ensayos clínicos en su jurisdicción. En el cuadro 1 se presenta un resumen de los indicadores recomendados para la regulación de los ensayos clínicos en una pandemia, en función de los conocimientos y la experiencia de la OPS. Esto incluye todos los indicadores con un "nivel de madurez" 1 o 2 de la OMS (los primordiales), así como los indicadores de nivel de madurez 3 más importantes. No se incluyen en el cuadro indicadores transversales pertinentes, aunque estos también son importantes, incluidos los que promueven la transparencia, la rendición de cuentas y la comunicación, como son el financiamiento del comité de ética de la investigación (CEI) y su membresía, y el desempeño y los resultados de la supervisión de los ensayos clínicos realizada por el sistema regulatorio. Si se desean ver los antecedentes y la lista completa de los indicadores, se puede consultar el módulo de ensayos clínicos de la herramienta mundial de la OMS de evaluación de los sistemas regulatorios (11).

Cuadro 1. Indicadores recomendados sobre las disposiciones legales, las regulaciones y las pautas para los ensayos clínicos

Indicador	Nivel de madurez
Se requiere que haya disposiciones legales y regulaciones para la fiscalización de los ensayos clínicos.	1
Se permite a los sistemas regulatorios reconocer y usar las decisiones, informes o información de otras ARN o de organismos regionales e internacionales relacionados con los ensayos clínicos.	1
Se explica de qué manera funcionará la fiscalización de los ensayos clínicos en circunstancias excepcionales como las emergencias pandémicas. Se debe proporcionar orientación clara sobre las condiciones que dan lugar a estas situaciones, el contenido de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y el alcance de la revisión.	2
Se requiere que haya una estructura con responsabilidades claras para realizar la fiscalización de los ensayos clínicos.	2
Se requiere que haya pautas sobre el formato y el contenido de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos.	2
Se requiere que se dé seguimiento a los eventos adversos y se los notifique a la ARN durante la realización de un ensayo clínico. Debe haber orientación sobre la vigilancia y el seguimiento si se observan eventos adversos, así como definiciones claras de las responsabilidades de los interesados directos involucrados e instrucciones sobre el tipo, la naturaleza y la forma de las reacciones adversas que se deben notificar y los plazos para dicha notificación.	2

Se requiere que los interesados directos pertinentes (incluidos los centros de investigación, los investigadores, los promotores y las organizaciones de investigación clínica [CRO, por su sigla en inglés]) cumplan las buenas prácticas clínicas. Las buenas prácticas clínicas son una norma internacional de calidad ética y científica que ayuda a garantizar que se protegen los derechos y la seguridad de los sujetos humanos, y que los datos proporcionados por el ensayo son auténticos y auditables.	2
Se requiere la creación de un CEI. Los protocolos de los ensayos clínicos deben ser examinados y aprobados por el CEI. Obsérvese que puede haber diversos CEI a diferentes niveles del país.	2
Se requiere la notificación a la ARN y la autorización de esta para cualquier cambio o modificación del protocolo original o de los documentos pertinentes del ensayo clínico.	2
Se permite que el sistema regulatorio inspeccione, suspenda o detenga los ensayos clínicos. La inspección del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas en los sitios de los ensayos clínicos es una herramienta importante de fiscalización.	3
Se requiere la autorización de la ARN para importar o destruir productos médicos en investigación, así como el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura. Estas buenas prácticas ayudan a garantizar que los productos se fabriquen de manera uniforme y controlada según normas de calidad.	2, 3 (respectivamente)

Además, para una supervisión adecuada, todos los ensayos clínicos deben inscribirse de forma prospectiva en un registro público que forme parte de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (ICTRP, por su sigla en inglés) de la OMS (<https://www.who.int/ictip/network/es/>). Los siguientes registros correspondientes a la Región de las Américas forman parte de la ICTRP: Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (ReBec), Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC), Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC) y ClinicalTrials.gov. En el contexto de la pandemia, este registro de los ensayos clínicos es esencial: es la única forma de saber qué ensayos clínicos que se están realizando ya y sus características básicas. La inscripción en uno de estos registros de ensayos clínicos debe hacerse adicionalmente a cualquier inscripción requerida localmente en registros nacionales que no aportan sus datos a la ICTRP y que, por consiguiente, no permite identificar los ensayos al llevar a cabo una búsqueda a nivel mundial (12).

Ajustes de la supervisión ética y regulatoria de los ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19

La realización de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19 puede plantear algunos retos, pero esto no debe comprometer la supervisión ética y regulatoria (13). Es preciso alcanzar un equilibrio entre la presión para acelerar la investigación y la necesidad de realizar estudios rigurosos en contextos de emergencia, con objeto de agilizar la obtención de conocimientos sobre la seguridad y la eficacia de las intervenciones preventivas y terapéuticas para la COVID-

19. Además, la presión para acelerar los ensayos clínicos no debe ir en detrimento de la realización de las investigaciones preliminares destinadas a determinar qué intervenciones están suficientemente justificadas para ser evaluadas en un ensayo clínico; ni de la evaluación de los ensayos clínicos en curso que puedan aportar evidencia pertinente en un período corto; o de la evaluación sobre cuáles ensayos clínicos deben recibir prioridad en situaciones de recursos limitados para llevar a cabo ensayos clínicos rigurosos.

Para dar respuesta a la pandemia de COVID-19, los CEI, las autoridades de salud y las ARN deben apartarse de la manera en que realizan habitualmente su labor y deben crear procedimientos que se adapten al contexto de la pandemia y permitan catalizar la realización de ensayos clínicos rigurosos.

Algunas recomendaciones importantes para ajustar los procesos éticos y regulatorios durante la pandemia son los siguientes:

1. Evitar duplicar esfuerzos, tanto dentro de un mismo país como entre distintos países.
2. Asegurar que haya flexibilidad en los procesos para centrarse en las cuestiones esenciales, evitar demoras innecesarias y evitar obstáculos prácticos (por ejemplo, realización de revisiones simultáneas de ensayos clínicos por parte de los CEI y las ARN).
3. Establecer canales de comunicación seguros y eficientes (es decir, a través de medios electrónicos) para facilitar la coordinación entre los CEI, las autoridades de salud, las ARN y los investigadores, y dentro de ellos (si procede).
4. Establecer plazos más rápidos para los procesos éticos y regulatorios.
5. Priorizar los recursos existentes para la supervisión de los ensayos clínicos de la COVID-19

Revisión y supervisión éticas

Debe obtenerse la aprobación ética por medio de un CEI para todos los ensayos clínicos sobre la COVID-19 antes de que se inicien. La supervisión ética de los ensayos clínicos debe fortalecerse porque el gran volumen de estudios relacionados con la COVID-19 que se están llevando a cabo lleva a cambios rápidos en la evidencia existente, lo que puede hacer que intervenciones que inicialmente se consideraron éticas puedan dejar de serlo en vista de la nueva evidencia disponible. Sin embargo, los procesos estándares de revisión y supervisión éticas retrasarán el inicio y dificultarán el seguimiento de los ensayos clínicos durante la emergencia. En consecuencia, deben instaurarse mecanismos para adaptar los procedimientos de revisión y supervisión éticas existentes.

Como se describe en el documento de la OPS [Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19 \(14\)](#), la revisión ética de los ensayos clínicos sobre la COVID-19 durante la pandemia debe atenerse a las recomendaciones antes enunciadas. Como primera medida, se recomienda a las autoridades de salud (y a los CEI si procede) que evalúen y escojan una estrategia para evitar duplicaciones y demoras. Las estrategias incluyen la creación o designación de un único CEI que asuma la responsabilidad respecto a todos los ensayos clínicos relacionados con la COVID-19. Esto podría hacerse mediante un comité *ad hoc* o a nivel nacional, (sub)regional, provincial/subnacional o institucional, según

el contexto. Se recomienda enfáticamente que cada país disponga de un CEI responsable de los ensayos clínicos sobre la COVID-19 dentro de su jurisdicción. Los CEI pueden repartirse las responsabilidades en función del tipo de ensayo clínico. Por ejemplo, un CEI podría encargarse de todos los ensayos clínicos de opciones terapéuticas y otro podría asumir la responsabilidad de todos los ensayos clínicos de vacunas. Si más de un CEI revisa el mismo ensayo clínico relacionado con la COVID-19, deben establecerse mecanismos de coordinación y comunicación eficaces. En esos casos, se recomienda que los diversos CEI se pongan de acuerdo en designar un solo comité cuya revisión y decisión serán vinculantes para los demás comités involucrados.

Cualquiera que sea la estrategia que se adopte en la jurisdicción durante la pandemia, cada CEI que revise ensayos clínicos relacionados con la COVID-19 debe adaptar sus procedimientos operativos estandarizados (POE) para realizar una revisión y supervisión éticas rigurosas, a la vez que se evitan demoras innecesarias. Las estrategias para ello incluyen lo siguiente:

- *Comunicaciones y presentación de documentación electrónicas.*
- *Flexibilización de los requisitos para la presentación de documentos:* Los CEI no deben rechazar necesariamente estudios debido, por ejemplo, a falta de documentos, sino que pueden solicitar a los investigadores que subsanen las deficiencias en un plazo de tiempo razonable. También pueden contemplar la exención, reducción o aplazamiento del pago de tarifas para los ensayos clínicos sobre la COVID-19.
- *Reuniones virtuales.*
- *Revisión y toma de decisiones de manera progresiva:* Es posible que los miembros no puedan participar en reuniones virtuales. Por lo tanto, puede ser apropiado llevar a cabo todo el proceso de revisión (incluida la deliberación que conduce a la decisión del CEI) en forma progresiva.
- *Quórum reducido:* Puede aceptarse un quórum menor que el ordinario, y los miembros podrían enviar comentarios, preguntas y revisiones de manera electrónica y ser considerados para el quórum.
- *Plazos cortos:* Es necesario establecer un cronograma estrecho para la revisión de los protocolos, las reuniones, las comunicaciones con los investigadores, el intervalo establecido para recibir respuestas de los investigadores y la toma de decisiones finales. El CEI debe revisar el protocolo de investigación en un plazo de 72 horas después de haberlo recibido, y los investigadores deberán responder antes de transcurridas 48 horas.
- *Actas y archivo electrónico de la documentación del CEI.*

Debe destacarse que estos procedimientos modificados no implican apartarse en modo alguno del cumplimiento de los estándares éticos a los que los ensayos clínicos deben atenerse tanto en situaciones de emergencia como fuera de ellas. Por ejemplo, aunque durante la pandemia los participantes en los ensayos clínicos deben dar un consentimiento informado éticamente válido, según lo especificado en las pautas del CIOMS, es necesario modificar los procesos habituales para reducir al mínimo los riesgos de los profesionales de la salud, los investigadores y los participantes en la investigación. En consecuencia, debe considerarse la posibilidad de utilizar mecanismos novedosos de registro de la expresión del consentimiento, como formularios electrónicos o métodos audiovisuales.

Pueden consultarse orientación detallada para que los CEI elaboren o adapten sus procesos en la actual pandemia en el documento [Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19](#) de la OPS (15). Dicho documento incluye modelos específicos para la preparación del CEI que va a revisar los ensayos clínicos sobre la COVID-19 (por ejemplo, composición del CEI, selección de miembros y consultores independientes, etc.), el proceso de revisión ética (incluidos los documentos necesarios para iniciar la revisión) y la supervisión ética (incluida la forma de realizar el seguimiento y el monitoreo).

Supervisión regulatoria

A continuación, se analizan los cambios recomendados en el enfoque utilizado por las ARN para regular los ensayos clínicos durante una pandemia, según las principales etapas de la supervisión.

Aprobación del ensayo clínico

La supervisión regulatoria de los ensayos clínicos debe llevarse a cabo de manera más expedita durante una emergencia (4,15). Diversas partes interesadas pueden iniciar solicitudes a la ARN para la aprobación de un ensayo clínico. Un promotor puede desear realizar un ensayo clínico en el país o puede ser el propio gobierno el que quiera contemplar su posible participación en un ensayo clínico a nivel mundial (por ejemplo, [el ensayo “Solidaridad” de la OMS](#)). Los factores que la ARN debe tener en cuenta son los méritos científicos del diseño del ensayo³ (14) (incluida la rapidez con la que genera datos de calidad) (9,17), el permiso para la importación y el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura para el producto en investigación, y el rigor ético. Esto último requiere una estrecha coordinación con el CEI, cualquiera que sea la forma adoptada para ello.

La labor de las ARN debe realizarse con mayor rapidez que en circunstancias normales en las etapas de recepción, selección, evaluación, revisión y autorización de los ensayos clínicos relacionados con la pandemia. Pueden utilizar las recomendaciones y estrategias para una revisión expedita que se mencionan en el apartado del CEI, como la documentación electrónica, las reuniones virtuales, los plazos cortos, la exención o reducción de tarifas, y la delegación de la decisión en los responsables científicos del organismo en vez de su director o el ministro para cada ensayo.


³ Jerarquía de los diseños de ensayos clínicos: metanálisis de ensayos clínicos comparativos y aleatorizados, de buena calidad, que muestran resultados uniformes; ensayos clínicos comparativos y aleatorizados individuales; metanálisis de estudios de observación; estudios observacionales; presentaciones de casos publicados; presentaciones de casos testimoniales; opinión de expertos en la materia.

Además, la ARN puede establecer prioridades en la asignación de los recursos existentes para los ensayos clínicos relacionados con la pandemia. Por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) ha creado un programa especial de emergencia denominado “[programa de aceleración del tratamiento del coronavirus](#)” (CTAP, por su sigla en inglés). El CTAP utiliza

múltiples estrategias para aumentar los recursos asignados a la revisión de los ensayos clínicos, incluida una redistribución del personal para centrarse en los ensayos clínicos relacionados con la pandemia, la participación del personal directivo superior en la adopción de decisiones para elevar el nivel de prioridad, la redistribución de otro personal médico y decisorio para respaldar estas acciones y la puesta en práctica de procesos simplificados para que los desarrolladores, proveedores e investigadores puedan mandar preguntas y solicitudes.

Supervisión continua

Después de la aprobación y antes de la inclusión del primer participante en la investigación, el ensayo debe inscribirse en un registro que forme parte de la ICTRP. Además, la ARN debe seguir priorizando los ensayos de la COVID-19, incluido el seguimiento del ensayo clínico a lo largo de toda su duración. Esto requiere una coordinación continua con el CEI, que evaluará toda posible modificación de los escenarios éticos en función de la evidencia que haya surgido. Además, la ARN debe ser la autoridad pertinente para recibir de los investigadores notificaciones de cambios en el ensayo clínico a medida que avanza el ensayo (4). Por otra parte, la ARN debe tener también derecho a llevar a cabo inspecciones en los diferentes centros del ensayo para verificar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas o, como mínimo, acordar los medios que se utilizarán para llevar a cabo estas inspecciones de forma virtual debido a las consideraciones derivadas de la pandemia. Se recomienda que haya un diálogo oficial regular entre la ARN y los promotores del ensayo. La ARN debe recibir también notificaciones de los eventos adversos que se produzcan durante el ensayo y evaluarlas en consecuencia. Algunos de los pacientes con COVID-19 son personas mayores con múltiples comorbilidades y están tomando numerosos medicamentos que podrían interactuar con las intervenciones en estudio. La ARN debe tener la capacidad de suspender o detener los ensayos que no se atengan a las normas o que comporten riesgos inaceptables para quienes están involucrados en los ensayos clínicos, incluidos tanto los participantes en el estudio como los investigadores y el personal.



EN OTRAS PARTES DEL MUNDO SE PUEDEN ENCONTRAR ALGUNOS EJEMPLOS INNOVADORES DE REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS. POR EJEMPLO, LOS PAÍSES DE ÁFRICA LLEVAN A CABO REVISIONES ÉTICAS Y REGULATORIAS CONJUNTAS DE LOS ENSAYOS DE NUEVOS MEDICAMENTOS Y VACUNAS A NIVEL CONTINENTAL POR MEDIO DE UN PROGRAMA DENOMINADO FORO REGULATORIO AFRICANO DE LAS VACUNAS (AVAREF, POR SU SIGLA EN INGLÉS) (18), LO QUE ESTÁ EN CONSONANCIA CON EL MODELO SUBREGIONAL QUE SE MENCIONA EN EL APARTADO DE REVISIÓN Y SUPERVISIÓN ÉTICAS DE ESTE DOCUMENTO.

Resultados presentados para la autorización de comercialización, la licencia de importación y las compras

Por último, si los resultados del ensayo clínico se presentan a la ARN en una solicitud de autorización de comercialización o uso durante la pandemia, el gobierno deberá recurrir a la utilización de decisiones de otras autoridades regulatorias de referencia para la evaluación del ensayo clínico y en general para la autorización de uso de emergencia del producto, según las directrices de la OPS (19). Este procedimiento difiere de los procesos ordinarios dada la urgencia sanitaria existente en las situaciones de pandemia.

Supervisión de ensayos clínicos que no se relacionan con la epidemia de COVID-19

Durante la pandemia se debe considerar además la forma en la que se realizan los ensayos clínicos que no se relacionan con la COVID-19. Pueden surgir dificultades como consecuencia de cuarentenas, cierres de centros, restricciones para el desplazamiento, alteraciones en la cadena de suministro y en caso de que el personal del centro o los sujetos del ensayo contraigan la COVID-19 (20). Pueden ser necesarias modificaciones del protocolo, por lo que los patrocinadores deben presentar a la ARN una descripción de esas medidas de contingencia, incluida la información sobre los participantes afectados, así como análisis y comentarios sobre cualquier posible repercusión en el ensayo clínico (21-28).

Uso en situaciones de emergencia y fuera del ámbito de la investigación de intervenciones que no han sido probadas

La falta de opciones terapéuticas seguras y eficaces para la COVID-19 ha llevado a debates sobre los protocolos de utilización en situaciones de emergencia y fuera del ámbito de la investigación en seres humanos de intervenciones que no han sido probadas. Dada la urgencia existente por obtener evidencia acerca de la seguridad y la eficacia de intervenciones para tratar o prevenir la COVID-19, resulta fundamental realizar investigaciones que permitan producir esa evidencia de la forma más rápida posible, como los ensayos clínicos aleatorizados, ciegos, multicéntricos y bien realizados. Sin embargo, como ha ocurrido en emergencias anteriores, las ARN se enfrentan con solicitudes de ofrecer, fuera del ámbito de los protocolos de investigación, intervenciones cuya eficacia o seguridad para la COVID-19 no han sido probadas, invocando a veces como motivo las dificultades logísticas existentes para la realización de ensayos clínicos.

Este tipo de uso en situaciones de emergencia de intervenciones que no han sido probadas podría estar justificado éticamente en el contexto de la COVID-19. La OMS ha especificado las condiciones en las que es ético este "uso monitoreado en situaciones de emergencia de intervenciones experimentales y no registradas" (MEURI, por su sigla en inglés):

1. No existe un tratamiento efectivo probado.
2. No es posible iniciar estudios clínicos inmediatamente.

3. Los datos preliminares sobre la eficacia y seguridad justifican la intervención, y el uso de la intervención fuera del contexto de un ensayo clínico ha sido sugerido por un comité científico.
4. El uso de conformidad con MEURI está aprobado por las ARN, otras autoridades pertinentes y un CEI.
5. Se dispone de recursos para minimizar los riesgos.
6. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes.
7. El uso de emergencia de la intervención es monitoreado y los resultados se documentan y comparten de manera oportuna (29).

El uso de emergencia en estas condiciones de intervenciones que no han sido probadas puede contribuir a la generación de evidencia débil, al tiempo que asegura una supervisión adecuada y hace posible el acceso a intervenciones que *pueden* ser beneficiosas. El marco de referencia ético para la MEURI corresponde a las categorías regulatorias que suelen designarse como de "acceso ampliado"⁴ o de "uso compasivo", que están sujetas a limitaciones específicas (que pueden diferir unas de otras y ser distintas de la orientación ética de la OMS) en cada jurisdicción. En consonancia con los requisitos establecidos para la utilización ética en situaciones de emergencia de intervenciones no registradas, su uso como parte de protocolos y programas para un acceso ampliado, con algunos procedimientos y requisitos obligatorios que se deben cumplir, es claramente preferible al uso en un paciente aislado, ya que permite la obtención de datos de un modo más sistemático y eficiente. Además, la utilización de emergencia de intervenciones que no han sido probadas no impide llevar a cabo y completar ensayos clínicos adecuados y bien realizados del uso del producto para tratar a pacientes con COVID-19.

No obstante, es importante destacar que estas intervenciones no han sido evaluadas todavía y que no se conoce su perfil de beneficio-riesgo. Es necesario tener extrema cautela y comunicarse con el público de manera cuidadosa para que haya claridad y evitar falsas expectativas. Ciertamente, algunas intervenciones que no han sido probadas tienen una mayor plausibilidad de que su perfil de riesgo-beneficio sea favorable (por ejemplo, el plasma de pacientes convalecientes) y ello hace que exista una justificación más sólida para su uso fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Sin embargo, este uso no debe hacerse a expensas de comprometer las acciones o los recursos destinados a llevar a cabo ensayos clínicos que proporcionan evidencia de manera más rápida y aportan la base científica para la autorización y el uso adecuado de los nuevos fármacos. Por estas razones, es aconsejable alentar el uso de intervenciones que no han sido probadas para la COVID-19 en el contexto de los ensayos clínicos en la medida de lo posible.

⁴ Según lo indicado en las preguntas frecuentes [en inglés] del [Grupo de Trabajo sobre Uso Compasivo y Acceso Previo a la Autorización de NYU Langone Health](#), "uso compasivo", "acceso ampliado", "acceso previo a la autorización", "derecho a intentarlo" son términos que hacen referencia generalmente al uso de un producto médico con la intención de obtener un beneficio terapéutico, cuando ese producto no ha sido autorizado para la venta o la comercialización por las autoridades regulatorias del país (la autoridad regulatoria en Estados Unidos es la Administración de Alimentos y Medicamentos o FDA).

Conclusiones

La OPS recomienda que los países establezcan las capacidades del nivel de madurez 1 y 2 indicadas por la herramienta mundial de la OMS de evaluación de los sistemas regulatorios para la regulación de los ensayos clínicos, incluidas algunas disposiciones especiales para la supervisión de los ensayos clínicos en el contexto de la pandemia de COVID-19. Más concretamente:

- Las ARN, los CEI y todas las partes involucradas deben asumir el compromiso de garantizar la adherencia a los estándares éticos y regulatorios para la revisión y supervisión de los ensayos clínicos sobre la COVID-19, a la vez que adaptan los procesos y establecen la coordinación recomendada para catalizar la obtención de la evidencia que se necesita con urgencia.
- Aunque en determinadas condiciones específicas, el uso de intervenciones que no han sido probadas bajo categorías regulatorias como el "acceso ampliado" y el "uso compasivo" puede ser ético en el contexto de la pandemia, esto no debe realizarse a costa de comprometer las acciones o los recursos destinados a llevar a cabo ensayos clínicos, que proporcionan evidencia de manera más rápida y aportan la base científica para el uso seguro y eficaz de las nuevas intervenciones y para su autorización. Por consiguiente, debe recomendarse claramente que el uso de las intervenciones que no han sido probadas para la COVID-19 se realice en el contexto de los ensayos clínicos.

Referencias

- (1) Hernández Ávila M. Epidemiología: diseño y análisis de estudios Ed. México: *Médica Panamericana*; 2007. p.78–79.
- (2) Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, Ross JS. *Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010*. USA: JAMA; 2017. 317(18):1854-1863. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2017.5150.
- (3) Peiró S, Meneu R, Sanfélix-Gimeno G, Catalá-López F. *Mejorar la prescripción y, de paso, el gasto farmacéutico. Elementos para las políticas prácticas*, En: La refundación de la Atención Primaria. Madrid: Springer Healthcare Ibérica SL; 2011. p.71–88. Disponible en: http://www.upf.edu/catedragrunenthalsemg/pdf/Cap_5.pdf. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (4) Organización Panamericana de la Salud. *Herramienta mundial de la OPS para la evaluación de sistemas regulatorios nacionales*. OPS; 2020. (En prensa). Disponible en: https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (5) Asociación Médica Mundial. *Declaración de Helsinki de la AMM; 2018*. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].

- (6) Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Ginebra: (CIOMS); 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5&isAllowed>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (7) Consejo Internacional de Armonización. *Efficacy Guidelines*. Disponible en: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (8) Eichler HG, Cavaleri M, Enzmann H, Scotti F, Sepodes B, Sweeney F, et al. Clinical trials for Covid-19: can we better use the short window of opportunity? [publicación electrónica anticipada, 14 de mayo del 2020]. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.1891. doi:10.1002/cpt.1891.
- (9) London AJ, Kimmelman J. *Against pandemic research exceptionalism*. *Science*; 2020. pii: eabc1731. doi: 10.1126/science.abc1731 [publicación electrónica anticipada].
- (10) Saxena A, Horby P, Amuasi J, Aagaard N, Köhler J, Shamsi Gooshki E, Denis E, et.al. Ethics Preparedness: facilitating ethics review during outbreaks – recomendations from an expert panel. *BMC Medical Ethics*; 2019. Disponible en: <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-019-0366-x>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (11) Organización Mundial de la Salud. (2005). Handbook for good clinical research practice (GCP): Guidance for implementation. Organización Mundial de la Salud. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (12) Reveiz L, Saenz C, Murasaki RT, Cuervo LG, Ramalho L. Avances y Retos en el Registro de Ensayos Clínicos en América Latina y el Caribe. Perú: *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*; 2011. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a17v28n4.pdf>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (13) Organización Panamericana de la Salud. *Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19)*. OPS; 2020. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/orientacion-etica-sobre-cuestiones-planteadas-por-pandemia-nuevo-coronavirus-covid-19>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (14) Organización Panamericana de la Salud. *Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19*. OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52090>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (15) Organización Panamericana de la Salud. *Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19*. OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52087>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (16) Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):401–406. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].

- (17) Glasziou P, Sanders S, Hoffman T. Waste in COVID-19 Research. *The BMJ*;2020;369. Disponible en doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1847>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (18) Bollyky T (presidente). *Safer, Faster, Cheaper Improving Clinical Trials and Regulatory Pathways to Fight Neglected Diseases*. Center for Global Development's Working Group on Clinical Trials and Regulatory Pathways: 2011. Disponible en: https://www.cgdev.org/sites/default/files/1425588_file_Bollyky_Clinical_Trials_FINAL.pdf. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (19) Organización Panamericana de la Salud. Reliance for Emergency Use Authorization in a Pandemic. OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52027>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (20) Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. *Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards*. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (21) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Medidas y recomendaciones en los estudios de farmacología clínica durante la pandemia COVID-19*. Argentina: ANMAT; 20 de marzo del 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/medidas-y-recomendaciones-en-los-estudios-de-farmacologia-clinica-durante-la-pandemia-covid>. [Fecha de consulta: 18 de mayo del 2020].
- (22) Agencia Nacional Vigilancia Sanitaria. *Pesquisas clínicas para Covid-19 no Brasil: entenda*. Brasil: ANVISA; 24/04/2020. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/pesquisas-clinicas-para-covid-19-no-brasil-entenda/219201. [Fecha de consulta: 18 de mayo del 2020].
- (23) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. *Nota Técnica nº 14/2020 - SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA*. Brasil: ANVISA;22 de abril del 2020. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/SEI_ANVISA+-+0989653+-+Nota+T%C3%A9cnica14.pdf/6b48273f-550f-4761-8ba1-4e731a87b526. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].
- (24) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. *Propuesta de medidas y acciones excepcionales aplicables de acuerdo a la contingencia nacional por COVID-19 para disminuir el riesgo en sujetos participantes en estudios clínicos*. Colombia: INVIMA;2020. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1675238/medidas-excepcionales-de-investigacion-clinica_vf.pdf/e4b85c32-9515-d76d-c0f6-3c0566dbe85e?t=1584654646760. [Fecha de consulta: 18 de mayo del 2020].
- (25) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. *Lineamientos para la presentación y evaluación de estudios para COVID-19*. Colombia: INVIMA; 9 de abril del 2020. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/lineamientos-para-la-presentacion-y-evaluacion-de-estudios-para-covid-19>. [Fecha de consulta: 18 de mayo del 2020].
- (26) Instituto de Salud Pública. *Lineamientos para la conducción de Estudios Clínicos con productos farmacéuticos en Chile, durante la pandemia por COVID-19*. Chile: Inst. De Salud

Pública; Versión 01, 9 de abril del 2020. Disponible en:

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Lineamientos%20ISP%20Estudios%20Cl%C3%ADnicos%20COVID-19%20final_pcs.pdf. [Fecha de consulta: 18 de mayo del 2020].

- (27) Instituto de Salud Pública. Informativo para entrega de medicación de estudios clínicos durante la pandemia global de COVID-19. Chile: Inst.de Salud Pública; Versión 01, 11 de mayo del 2020. Disponible en:

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informativo%20Entrega%20de%20medicaci%C3%B3n%20en%20domicilio%20-%20COVID-19_pcs.pdf. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].

- (28) Health Canada. *Management of clinical trials during the COVID-19 pandemic: Notice to clinical trial sponsors*. Modificado el 3 de abril del 2020. Disponible en:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/management-clinical-trials-during-covid-19-pandemic.html>. [Fecha de consulta: 18 de mayo del 2020].

- (29) Organización Mundial de la Salud. *Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks*. OMS; 2016. Disponible en:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Fecha de consulta: 28 de mayo del 2020].

OPS/IMS/HSS/MT/COVID-19/20-0022

© **Organización Panamericana de la Salud, 2020**. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).