



Área: Ética, Derechos y Bienes Públicos Globales

Maestría en Bioética

**Ética de los ensayos clínicos adaptativos: una metodología
rigurosamente flexible**

Tesista: Nicolás Campi

Directora de Tesis: María Florencia Santi

Tesis para optar por el grado académico de Magíster en Bioética

15 de Noviembre de 2019

Índice de contenidos

Agradecimientos.....	1
Sumario	2
Summary	4
Capítulo I. Ética de los ensayos clínicos adaptativos	6
Presentación.....	6
¿Por qué reflexionar sobre los diseños adaptativos desde la ética?.....	9
Objetivos e hipótesis.....	13
La estrategia teórico-metodológica	15
El estado de la discusión.....	15
Encuadre teórico general	18
Los ensayos clínicos adaptativos como desafío para la ética	22
Capítulo II. Dimensión general	26
Sujeto de investigación.....	29
El consentimiento informado.....	30
Las autoridades reguladoras	33
El patrocinador	36
El investigador.....	38
El comité de ética	39
El comité de monitoreo de datos	40
Capítulo III. Dimensión de problemas morales.....	42
La protección del sujeto de investigación.....	42
El valor social del ensayo clínico adaptativo.....	45
Integridad del ensayo clínico adaptativo	48
La preplanificación y el monitoreo de las adaptaciones... ¿al servicio de la validez e integridad?.....	52
Sesgo, error e inferencias no válidas... ¿las amenazas de los diseños adaptativos?	57
La simulación... ¿al servicio del ensayo clínico adaptativo?	60

Capítulo IV. Repensando la moralidad de los diseños adaptativos	63
Los roles y el cuidado del sujeto	63
Los roles y el valor social	65
Los roles y la integridad	67
Diseños adaptativos: ni tan buenos ni tan malos. Una metodología rigurosamente flexible que no está libre de desafíos	70
Reflexiones finales	73
Bitácora de una travesía hacia el interior de la ética de los diseños adaptativos	73
¿Y a partir de ahora, qué?	76
Bibliografía	77
Anexo metodológico	88

Agradecimientos

En este largo proceso, estuve acompañado por muchas personas que me han brindado su apoyo incondicional, y me han alentado continuamente a llegar a esta etapa cuyos logros, que bien podría considerar impensados, exceden los propios de la producción de esta tesis.

Entre ellos están Florencia Luna y todo el cuerpo de docentes y expertos de la Maestría en Bioética de la Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, quienes me ayudaron a iniciarme en este proceso de aprendizaje y me han acompañado compartiendo desinteresadamente sus experiencias y conocimientos; están también mis compañeros del Comité de Bioética del Hospital Central de San Isidro “Dr. Melchor Ángel Posse”, especialmente la Dra. Vilma Nasiff, quien me alentó a introducirme en el mundo de la Bioética, y la Licenciada Stella Salgueiro, eterna compañera de viaje; mis queridos y respetados Maestros, Noemí Bordoni y Olga Pisani, quienes me animaron a creer y aventurarme en el apasionante mundo de la convergencia de campos del saber en el marco de las ciencias de la salud; y por supuesto, quien sin su ayuda y dirección nada de esto hubiera sido posible, mi mentora y amiga María Florencia Santi.

No quiero dejar de agradecer a mis seres queridos: a mis padres Tito y Bety, a mis hermanos, a Lorena y a mi querido hijo Juan, quien me acompañó durante este proceso desde sus primeros meses, y hoy tiene 5 años.

A todos les estoy infinitamente agradecido.

La presente tesis se propuso identificar algunos aspectos éticos favorables y desfavorables de los ensayos clínicos adaptativos (ECAs).

Por ensayos clínicos adaptativos se entiende aquellos diseños de ensayos clínicos que, sin perder la rigurosidad científica y resguardando su integridad y validez, permiten adaptar algunos parámetros durante su desarrollo a partir del análisis interino de datos. Sin embargo, la adaptación de estos ensayos no debe ser interpretada como flexibilidad. Por el contrario, para resguardar la validez científica del ensayo, las adaptaciones deben ser cuidadosamente planteadas en la etapa de planificación previa, etapa crucial en este tipo de ensayos.

La idea fuerza que guió todo el proceso es que ante la aparición de diseños de investigación novedosos es necesario cuestionar los actuales esquemas de consideración ética de las investigaciones en seres humanos. En efecto, a pesar de que existe una considerable información en esta área del conocimiento al respecto, en los últimos años han reaparecido con fuerza los diseños adaptativos, tanto en las agendas de los principales agentes reguladores, así como en los proyectos de la industria farmacéutica. Esta tendencia se debe principalmente a la marcada caída en las solicitudes de aprobación de nuevos productos. Y esto se traduce en la necesidad de reflexionar sobre nuevos interrogantes éticos.

¿Son los ensayos clínicos con diseño adaptativo éticamente correctos? Para intentar responder a esta pregunta, en esta tesis se planteó que es necesario que los factores a favor y en contra desde un punto de vista moral sean interpretados a la luz de la distribución de la carga de responsabilidad de los diferentes actores, poniendo en el centro de atención el cuidado del sujeto de investigación.

Con esta meta, la tarea se planificó en tres etapas: la identificación de los actores que pueden estar involucrados en un ensayo clínico adaptativo (*dimensión general*); la problematización de los ECAs a la luz de la noción de problemas morales a resolver (*dimensión de problemas morales*). Finalmente se propuso una reinterpretación de estos problemas considerando la responsabilidad moral de los actores.

A partir de la descripción de algunos aspectos morales que caracterizan el espacio de convergencia de intereses provenientes de diferentes campos, la presente tesis se propuso colaborar en la identificación de aquellos factores éticos que pueden promover u obstaculizar el desarrollo de investigaciones en seres humanos con diseños adaptativos.

Summary

This thesis was proposed to identify some favorable and unfavorable ethical aspects of adaptive clinical trials (ACTs).

Adaptive clinical trials are those clinical trial designs that, without losing scientific rigor while protecting their integrity and validity, allow some parameters to be adapted during their development from interim data analysis. However, the adaptation of these trials should not be interpreted as flexibility. On the contrary, to safeguard the scientific validity of the trial, adaptations must be carefully considered in the pre-planning stage, a crucial stage in this type of testing.

The strong idea that guided the whole process is that before the emergence of innovative research designs it is necessary to question the current ethical consideration schemes of research in human beings. Indeed, although there is considerable information in this area of knowledge in this regard, in recent years adaptive designs have reappeared strongly, both in the agendas of the main regulatory agents as well as in the pharmaceutical industry projects. This trend is mainly due to the marked drop in requests for approval of new products. And this translates into the need to reflect on new ethical questions.

Are clinical trials with adaptive design ethically correct? To try to answer this question, this thesis stated that it is necessary that the factors for and against a moral point of view be interpreted in the light of the distribution of the responsibility burden of the different actors, putting in the center of attention the care of the research subject.

With this goal, the task was planned in three stages: the identification of the actors that may be involved in an adaptive clinical trial (*general dimension*); the problematization of ACTs in the light of the notion of moral problems to be solved (*dimension of moral problems*). Finally, a reinterpretation of these problems was proposed considering the moral responsibility of the actors.

From the description of some moral aspects that characterize the space of convergence of interests from different fields, this thesis proposed to collaborate in the identification of those ethical factors that can promote or hinder the development of research in human beings with adaptive designs.

Capítulo I. Ética de los ensayos clínicos adaptativos

Presentación

La historia demuestra que los profesionales de la salud que realizan investigación biomédica se encuentran en medio de una tensión entre la necesidad de lograr avances científicos, por un lado, y la necesidad de proteger a las personas que se prestan a participar de las investigaciones por otro. En ese espacio intermedio aparece la ética de la investigación, como actor fundamental en el nacimiento de la bioética, y en la constante búsqueda de los mecanismos adecuados para garantizar la protección de los sujetos de investigación.

Y si bien es también la historia quien deja constancia de las consecuencias nefastas relacionadas con el avance científico,¹² argumentando así a favor de quienes sostienen que la investigación clínica va en contra de la práctica médica,³ no se puede negar que los ensayos clínicos constituyen todavía hoy la mejor herramienta para determinar la viabilidad, la eficacia y la seguridad de toda intervención en salud.⁴ En efecto, sus resultados tienen influencia sobre las agencias reguladoras y los responsables en el área

¹ Principalmente a partir de los abusos ocurridos en la Segunda Guerra Mundial, aunque es necesario considerar que en los años subsiguientes han existido otros casos. En la llamada “época dorada de la investigación” en EE. UU., hubo casos de abusos sobre seres humanos en el marco de algunos estudios científicos, que fueron en su mayoría denunciados por Henry Beecher en el año 1966. Luna F, Salles A. Bioética: nuevas reflexiones para debates clásicos. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2008. P. 367, 369.

² Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. Hoboken, NJ, USA: John Wiley&Sons, Inc.; 2017. P.57.

³ Thall P, Fox P, Wathen J. Statistical controversies in clinical research: scientific and ethical problems with adaptive randomization in comparative clinical trials. Oxford Journals Annals of Oncology. Ann Oncol. 2015 Aug; 26(8): 1621-1628. Fecha de publicación online: 15-5-2015. Fecha de visita: 29-01-2017. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511222>.

⁴ Lewis et al. Application of adaptive design and decision making to a phase II trial of phosphodiesterase inhibitor for the treatment of intermittent claudication. BioMedTrials 2011, 12:134. En internet: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-12-134>.

de salud a la hora de promover sus acciones,⁵⁶ transformándose además, en la actividad científica más regulada por los poderes públicos (nacionales y supranacionales), las asociaciones profesionales y las principales revistas médicas.⁷

La regulación de la actividad científica constituye la formalización de la responsabilidad de los estados para garantizar la debida protección de los participantes de los ensayos clínicos,⁸ y para ello se valen de reglamentaciones, legislaciones, normativas locales e internacionales históricamente reconocidas. Sin embargo, en la actual carrera por generar respuestas más rápidas a las exigencias planteadas en términos de necesidades de una salud cada vez más globalizada, sumado a la disponibilidad de tecnologías generadoras y procesadoras de información en tiempo real, los mecanismos tradicionales de investigación comienzan a ser cuestionados,⁹ tanto desde las agencias reguladoras, como desde la industria farmacéutica.¹⁰

Reaparece así el ensayo clínico adaptativo (ECA) como una alternativa prometedora.¹¹¹² Este tipo de diseño se caracteriza por presentar la posibilidad de realizar modificaciones

⁵ Reveiz L, Urrutía G, Cardona AF. El registro prospectivo y el reporte de los resultados de los ensayos clínicos: una obligación ética. En: Homedes N, Ugalde A. Ética y ensayos clínicos en América Latina. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. P. 117.

⁶ Carcas Sansuán A. Investigación comparativa de la efectividad. Integración de la investigación y la práctica clínica. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Tricacastella; 2013. P. 375-376.

⁷ Dal-Ré R, Carné X, Gracia D. Investigación clínica: como hemos llegado hasta aquí. Un recorrido particular a través de las últimas dos décadas. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Tricacastella; 2013. P. 58.

⁸ Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud colectiva* [online]. 2011, vol.7, n.2 [citado 2018-04-29], pp. 135-148. En internet: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652011000200002

⁹ Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. Desafíos y oportunidades. Fundación Grifols. En internet: <https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/4688901/cap9.pdf/614fba22-a0fd-4914-a4fb-5b06e4fcaea6>. P. 258.

¹⁰ FDA: Critical Path Initiative [internet]. Silver Spring-USA: U.S. Food & Drug Administration; actualizado: 23-04-2018. En internet: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/default.htm>

¹¹ Shein-Chung C, Chang M. Adaptive design in clinical trials—a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 11. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2422839/>

¹² Lang T. Adaptive trial design: could we use this approach to improve clinical trials in the field of Global Health?. *ASTMH. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. *Am J Trop Med Hyg*. 2011. 11-0151. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225172/>

en su desarrollo a partir del análisis interino de datos, habiendo sido presentado a principios de la década de 1970¹³ como un método robusto¹⁴ para resolver el sesgo en el reclutamiento en aquellos ensayos en los que los participantes se van incorporando de modo secuencial.¹⁵ Otro antecedente de los diseños adaptativos puede encontrarse en la guía ICH E9 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) del año 1998 donde se mencionan algunos diseños secuenciales, y ciertos tipos de adaptaciones¹⁶ a partir de análisis interinos de la información obtenida, como tamaño de muestra, y tomas de decisión acerca de la continuidad o terminación temprana del ensayo.¹⁷ Pero es a partir de los actuales incentivos por parte de las principales agencias reguladoras que estos, junto a otros diseños alternativos, están siendo seriamente considerados.¹⁸

Tal es el caso del documento Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, presentado en 2004 como parte de la estrategia Critical Path Initiative de la Food and Drugs Administration (FDA), en el que se estudian las causas de la amplia brecha entre los descubrimientos científicos y su traducción en tratamientos médicos.¹⁹ Como resultado de estos análisis, la FDA lanza en el año 2006 el documento llamado Critical Path Opportunities List, en el cual se

¹³ Shein-Chung C, Chang M. Op. Cit.

¹⁴ Wei LJ. The adaptive biased coin design for sequential experiments. *The annals of Statistics* 1978, Vol. 6, Nº1, 92-100.

¹⁵ Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika*, Volume 58, Issue 3, 1 December 1971, Pages 403–417. En internet: <https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/58/3/403/233294?redirectedFrom=fulltext#>

¹⁶ Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. Desafíos y oportunidades. Fundación Grifols. P. 245. En internet: <https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/4688901/cap9.pdf/614fba22-a0fd-4914-a4fb-5b06e4fcaea6>

¹⁷ International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. ICH Harmonisation Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. En internet: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf. P. 16, 18-20.

¹⁸ Chein-Shein C, Chang M. Op. Cit.

¹⁹ FDA's Critical Path Initiative. En internet: <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035414/https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/ucm076689.htm>

observa el interés del agente regulador por la implementación de diseños alternativos, entre ellos el adaptativo.²⁰

Pero ¿qué significa que un ensayo tenga diseño adaptativo? Según la FDA un ensayo es considerado adaptativo cuando su diseño permite el planeamiento prospectivo de modificaciones a partir de la información obtenida por análisis interinos.²¹ Con un diseño flexible, y sin arriesgar la integridad o la validez,²² parece lograr un beneficio múltiple: podría colaborar con la búsqueda de respuestas de las inquietudes de las agencias reguladoras, proteger a los sujetos de investigación, y también beneficiar a los intereses de los laboratorios.

¿Por qué reflexionar sobre los diseños adaptativos desde la ética?

En el ámbito de la investigación en humanos, si bien el fin común es el de llevar adelante correctamente los ensayos, los diferentes actores involucrados pueden presentar perspectivas e intereses que pueden ser diferentes.²³ A pesar de ello, y a fin de colocar nuevos productos en el mercado, la fiabilidad y la robustez del clásico diseño paralelo para aportar conclusiones causales consistentes lo han transformado en el *gold standard* de la investigación médica.²⁴

Sin embargo, debido a la fuerte caída del número de productos innovadores que solicitan aprobación,²⁵ la FDA comenzó a considerar la transformación de la estrategia

²⁰ FDA. Critical Path Opportunities List. 2006. P. 8-9. En internet: <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035449/https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077258.pdf>.

²¹ FDA. Op. Cit.

²² Shein-Chung C, Chang M. op. Cit.

²³ Luna F, Salles ALF. Op. Cit. P. 373-374.

²⁴ Pontes C, Ríos J, Torres F. Op. Cit. P. 245.

²⁵ Mahajan R, Gupta K. Adaptive design clinical trials: Methodology, challenges and prospect. Indian J Pharmacol. 2010 Aug; 42(4): 201-207. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941608/>

de desarrollo, evaluación y manufactura de nuevos productos.²⁶ Por su parte, los laboratorios comenzaron a considerar que la rigidez de los diseños clásicos desaprovecha una gran cantidad de información que surge del progreso de la investigación.²⁷ En este espacio de convergencia se presentan los ensayos con diseño adaptativo: por un lado son fuertemente recomendados por la FDA y principales organismos de regulación, y por otro están siendo observados con mucha atención por la industria farmacéutica.

Desde la perspectiva de los laboratorios, cuyas estrategias responden a las reglas del mercado, las normas éticas puedan representar una traba ya que alargan los tiempos del proceso de reclutamiento, la fase de investigación clínica y la obtención de los permisos de comercialización, lo que además reduce el tiempo de monopolización de las patentes.^{28,29,30} En este sentido los ensayos clínicos adaptativos pueden resultar muy eficientes³¹ ya que permiten acortar drásticamente los tiempos y costos de investigación y la consecuente colocación del producto en el mercado.

Por otro lado, algunos autores³² sostienen que estos ensayos tienden a una mayor protección de los sujetos de investigación ya que minimizan los riesgos al acortar los tiempos de exposición, y al limitar los tratamientos fútiles. Sin embargo admiten que su

²⁶ A través la iniciativa conocida como Critical Path Initiative (CPI). FDA Critical Path Initiative [internet]. Silver Spring-USA: U.S. Food & Drug Administration; actualizado: 23-04-2018. En internet: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/default.htm>

²⁷ Mahajan R, Gupta K. Op. Cit.

²⁸ Florencia Luna en su trabajo del año 2008, estimaba que cada día de retraso le cuesta a la industria farmacéutica alrededor de u\$s1.300.000, y que un ensayo de un nuevo producto puede llevar alrededor de 10 a 12 años, implicando un costo aproximado de 400 a 600 millones de dólares. Luna F, Salles ALF. Op. Cit. P. 379-380.

²⁹ Para el año 2012 la investigación y desarrollo de un nuevo medicamento suponía un total aproximado de u\$s1.506 M. Solo 3 de cada 10 medicamentos investigados y desarrollados generan sumas de dinero que superen las inversiones. López R, Murat J, Rojas S. Op. Cit.

³⁰ Reveiz L, Urrutía G, Cardona AF. Op. Cit. P. 114.

³¹ FDA. Op. Cit.

³² Legocki L et al. Clinical trialist perspectives on the ethics of adaptive clinical trials: a mixed-method analysis. BMC Medical Ethics (2015) 16:27. En internet: <http://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-015-0022-z>

flexibilidad también presenta riesgos:^{33 34 35 36} puede existir un sesgo en el reclutamiento,³⁷ el consentimiento informado requiere de consideraciones especiales respecto de los análisis interinos y las consecuentes adaptaciones, puede verse afectada la confidencialidad, la información que brindan los análisis interinos puede ser limitada y la complejidad del propio diseño³⁸ puede determinar la presencia de errores en los datos obtenidos.

La reflexión ética acerca de la articulación entre las necesidades en salud, el avance científico y la protección de los sujetos de investigación es fundamental para disminuir el riesgo de disociación entre el comportamiento moral y personal de los agentes involucrados en una investigación,³⁹ así como para garantizar el bienestar y cuidado de quienes se prestan voluntariamente, a la vez que se exponen, al proceso del avance científico.

A pesar de que la globalización de los ensayos clínicos va rezagada en relación a la globalización de otras industrias, es sabido que los intereses de los laboratorios están protegidos, facilitando que los ensayos clínicos puedan realizarse en cualquier parte del mundo.⁴⁰ Este dato es fundamental a la hora de reflexionar sobre la necesidad de reformular los esquemas actuales de revisión ética de las investigaciones, principalmente a nivel local.⁴¹ Por estas cuestiones los diseños adaptativos representan

³³ Berry DA. Adaptive Clinical Trials: the promise and the caution. *Journal of Clinical Oncology* 29, no 6 (February 20, 2011). En internet: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.32.2685>

³⁴ Korn EL, Freidlin B. Outcome-adaptive randomization: is it useful? *Journal of Clinical Oncology* Vol29, no 6, february 20, 2011. En internet: <http://jco.ascopubs.org/content/29/6/771.1.full.pdf+html>

³⁵ Thall P, Fox P, Wathen J. Op. Cit.

³⁶ Van der Graaf R, Roes KC, van Delden. JJ. Adaptive trials in clinical research: scientific and ethical issues to consider. *JAMA*. 2012. En internet: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1182869>

³⁷ Por ejemplo, la aleatorización de un determinado sujeto depende de los resultados de los sujetos previos. Shein-Chung C, Chang M. op. Cit.

³⁸ La complejidad del diseño se debe, entre otros aspectos, a que para la obtención de información en tiempo real se deben manejar complicados sistemas informáticos y además a que estos diseños son muy sensibles al abandono por parte de sujetos de investigación. Berry DA Op. Cit.

³⁹ Lamas S, Ayuso C. Op. Cit. P. 26.

⁴⁰ Homedes N, Ugalde A. La globalización de la investigación clínica en América Latina. En: Homedes N, Ugalde A. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. P. 81.

⁴¹ Saenz C, Luna F, Salas SP, Canario JA, Bravo Chamorro J, Palacios R, Quiroz E, Saidón P, Villela BM. La ética de los diseños y métodos alternativos de ensayos clínicos. Una reflexión sobre el Foro

un desafío tanto para los investigadores, las autoridades locales de regulación de las investigaciones, como para los bioeticistas.⁴²

En esta línea de reflexión se ubica la presente tesis, con su óptica orientada hacia los ensayos clínicos adaptativos como alternativa prometedora, cuyo particular diseño plantea diversos interrogantes: ¿requieren de cuidados especiales desde un punto de vista ético? ¿Garantizan un cuidado adecuado de los sujetos de investigación? ¿Pueden lograr un equilibrio entre los beneficios de la investigación para los laboratorios, y los riesgos a los que se exponen a los sujetos de investigación? ¿Pueden estos ensayos resolver el “gap”⁴³ que existe entre la búsqueda de una respuesta terapéutica y su permiso de comercialización? En otras palabras, ¿es posible afirmar que los ensayos clínicos adaptativos son aceptables éticamente?

Para intentar responder a estos interrogantes, esta tesis plantea un recorrido en tres etapas. Una primera etapa, de tipo descriptiva, en la que se identificarán aquellos actores potencialmente involucrados en un ensayo con diseño adaptativo, denominada *dimensión general*. Luego se analizarán aquellos aspectos morales específicos que pueden caracterizar a los diseños adaptativos, lo que consituirá la *dimensión de problemas morales*. Finalmente, estas dos dimensiones se reinterpretarán según los intereses que caracteriza a cada actor involucrado, definiendo los factores morales a favor y en contra de los ensayos con diseño adaptativo.

Global de Bioética en Investigación del 2017. RevPanam Salud Publica. 2018 January; 42: doi:10.26633/RPSP.2018.38. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881927/pdf/nihms952062.pdf>.

⁴² Shein-Chung C, Chang M. op. Cit.

⁴³ Mahajan R, Gupta K.Op. Cit.

Objetivos e hipótesis

Teniendo en cuenta los interrogantes señalados y asumiendo que “una investigación de calidad no puede confundirse con investigación administrativamente correcta”⁴⁴ y que “no existe un código de ética universal”⁴⁵ que garantice la protección de los sujetos de investigación, la presente tiene los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Identificar, a partir de la revisión de información bibliográfica y de fuentes secundarias, los factores éticos favorables y desfavorables de los ensayos clínicos adaptativos.

Objetivos específicos:

1. Identificar las normativas y reglamentaciones más pertinentes vigentes en la temática de los diseños adaptativos.
2. Identificar los actores involucrados, sus respectivos roles y responsabilidades.
3. Explorar los factores éticos favorables y desfavorables de los ensayos clínicos con diseño adaptativo respecto de:
 - a. El cuidado del sujeto de investigación;
 - b. El valor social de la investigación;
 - c. El cuidado de la integridad en los diseños adaptativos
4. Reinterpretar las categorías propuestas en el ítem 3 desde los diferentes roles potenciales.

⁴⁴ Gracia D. Práctica clínica e investigación clínica. Del conflicto a la convergencia. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Triacastella; 2013. P. 53.

⁴⁵ Karlberg JPE, Speers MJ. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el comité de ética. Hong Kong: Universidad de Hong Kong; marzo de 2011. En internet: <http://www.redalyc.org/pdf/731/73140041008.pdf>. P. 17.

La presente tesis se inscribe en el área de la ética aplicada, en el campo de la bioética, en el subcampo de la ética de investigación. En este marco, y a la luz de los objetivos planteados, la *hipótesis general* es que la reflexión ética de los ensayos clínicos adaptativos, debido a su particular diseño, deberá considerar un análisis dialéctico entre el cuidado del sujeto de la investigación, los intereses y responsabilidades de los organismos reguladores, las empresas farmacológicas, los investigadores, y la sociedad en general,⁴⁶ en un marco de respeto por la necesidad de obtener resultados clínicos estadísticamente relevantes e interpretables sin perder de vista la rigurosidad de la planificación.

⁴⁶ *Ibíd.* P. 59

“(…) La lógica de la investigación es un engranaje de dificultades mayores o menores que condenan a interrogarse, en cada momento, sobre lo que se hace, y permiten saber cada vez mejor lo que se busca al proporcionar principios de respuesta que conllevan nuevas preguntas, más fundamentales y explícitas.”⁴⁷

“El punto de vista —dice Saussure— crea al objeto”⁴⁸

La estrategia teórico-metodológica

El estado de la discusión

La historia de los avances científicos se ha desarrollado con la presencia de algunos eventos cuya gravedad fundamentó el estado de alerta respecto de la protección de los seres humanos involucrados en el proceso de investigación. Aparece así la ética de la investigación como mecanismo de protección de los sujetos de investigación, la que a su vez, en cierta medida, será la responsable del nacimiento de la bioética, principalmente a partir de los abusos ocurridos durante la Segunda Guerra Mundial.⁴⁹⁵⁰

A pesar de la constante evolución científica, en las últimas décadas se ha manifestado una preocupación creciente respecto del poco desarrollo de nuevas drogas.⁵¹ Las causas podrían estar relacionadas principalmente con aspectos económicos, aunque también existen otras, como la dificultad en la adopción de métodos científicos novedosos.⁵²

⁴⁷ Bourdieu P. Homo academicus. Buenos Aires: Siglo XXI Editores; 2008. P. 19.

⁴⁸ Bourdieu P. Chamboredon JC, Passeron JC. El oficio de sociólogo. Presupuestos epistemológicos. Buenos Aires: Siglo XXI Editores; 2008. P. 57.

⁴⁹ Luna F, Salles A. Op. Cit. P. 367.

⁵⁰ Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2017. P. 57.

⁵¹ Shein-Chung C, Chang M. Op. Cit.

⁵² Como, por ejemplo, las tecnologías genómicas. Shein-Chung C, Chang M. Op. Cit.

Tal es la preocupación, que la FDA ha lanzado el documento titulado *Critical Path Initiative* tendiente a desglosar las dificultades relacionadas con la investigación de nuevos productos, y en 2006 lanzó la *Critical Path Opportunities List*, cuyo sentido es el de promover la innovación en términos de diseños de investigación.⁵³

Debido a estas dificultades, algunos autores coinciden en que a pesar de su característica robustez y consistencia a la hora de llegar a conclusiones causales fiables,⁵⁴ los tradicionales ensayos clínicos aleatorizados podrían comenzar a verse desplazados por diseños alternativos⁵⁵, principalmente en países de medianos y bajos ingresos.⁵⁶

Entre estos diseños alternativos se encuentran los ensayos clínicos adaptativos, como uno de los candidatos más prometedores y fomentados en diferentes documentos de agentes reguladores, como FDA,⁵⁷ European Medicines Agency (EMA),⁵⁸ y la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use International (ICH).⁵⁹

Pero además de estar siendo promocionados por los agentes reguladores, el avance de estos diseños alternativos se ve también favorecido por la rápida evolución del contexto de la investigación científica, al aprovechamiento de las nuevas tecnologías de

⁵³ *Ibíd.*

⁵⁴ Pontes C, Ríos J, Torres F. *Op. Cit.* P. 245.

⁵⁵ N.de A. En esta tesis adoptamos la denominación de diseños alternativos para reconocer a todos aquellos diseños que difieren del tradicional método aleatorizado, que si bien en algunos casos se los caracterizan como novedosos, en realidad muchos de ellos, como los diseños adaptativos, cuentan con una tradición de años. Pontes C, Ríos J, Torres F *Op. Cit.* P. 245.

⁵⁶ Global Forum on Bioethics in Research. Background paper: the ethics of alternative clinical trial designs and methods in low- and middle-income country research. Bangkok: Global Forum on Bioethics in Research; 2017. En internet: http://www.gfbr.global/wp-content/uploads/2017/04/GFBR-2017-Background-paper_-FINAL.pdf

⁵⁷ FDA. *Op. Cit.*

⁵⁸ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design. London: EMA; 2007. En internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf

⁵⁹ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials. E9. 1998. En internet: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf

obtención, gestión y análisis de la información, en un marco de una también veloz evolución de las problemáticas en salud y la consecuente búsqueda de respuestas.⁶⁰

Ahora bien, debido a su particular formato, los diseños adaptativos podrían ser interpretados como medios para reducir la rigurosidad del desarrollo de los ensayos clínicos. Sin embargo es necesario tener en cuenta que pueden convertirse en una buena herramienta para gestionar situaciones complejas.⁶¹⁶² Así lo consideró el World Health Organization (WHO) Ethics Working Group que trabajó durante la epidemia del Ébola en 2014 en África cuando recomendó la utilización de diseños de investigación alternativos como los adaptativos, para acelerar la obtención de información interpretable y confiable a partir de análisis interinos.⁶³⁶⁴

En efecto, a partir de los dramáticos eventos de 2014, el programa llamado Rapid Assessment of Potential Interventions & Drugs for Ebola (RAPIDE) dirigido por Centre of Tropical Medicine and Global Health de la Universidad de Oxford propuso en una publicación de 2016 que durante una epidemia es necesario identificar tratamientos potenciales, tomando como ejemplos dos estudios diseñados y llevados a cabo en Sierra Leona y Liberia durante la epidemia de Ébola de 2014. En ese caso se utilizaron diseños adaptativos, permitiendo acortar los tiempos de planificación y desarrollo, que suelen ser de dos años o más, a unos 9 a 12 meses,⁶⁵ lo que según los autores representa ventajas éticas, científicas y económicas.⁶⁶

⁶⁰ Pontes C, Ríos J, Torres F..Op. Cit. P. 262-263.

⁶¹ *Ibíd.* P. 263.

⁶² Es necesario tener presente que ya han servido para la autorización de comercialización de nuevos productos. *Ibíd.* P. 245.

⁶³ Global Forum on Bioethics in Research. Op. Cit.

⁶⁴ Al parecer esta iniciativa fue apreciada, ya que en el sitio de TDR (Special Programme for Research and Training in Tropical Disease) se informa de una investigación con diseño adaptativo que fue llevada a cabo en Liberia y Sierra Leone durante 2016. Olliaro P. Ebola clinical trial design published. Lessons learnt for future trials during infectious diseases outbreaks. TDR-Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. TDR news ítem. 26 January 2016. En internet: <http://www.who.int/tdr/news/2016/ebola-clinical-trial-designs-published/en/>

⁶⁵ *Ibíd.*

⁶⁶ Whitehead J, Olliaro P, Lang T, & Horby P. (2016). Trial design for evaluating novel treatments during an outbreak of an infectious disease. *Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials*, 13(1), 31–38. doi:10.1177/1740774515617740. P. 37.

Sin embargo el proceso de incorporación de diseños alternativos no está libre de obstáculos: por un lado, a pesar de que las agencias promueven la utilización de estos diseños, no acceden fácilmente a la autorización de metodologías alternativas frente a la petición de aprobar un nuevo producto.⁶⁷ Y por otro lado los organismos encargados de evaluar la corrección ética de los nuevos métodos no siempre disponen de las herramientas necesarias para un análisis adecuado de estos diseños alternativos y sus posibles problemas morales.

En este marco la pregunta que puede aparecer es: ¿que requisitos éticos particulares deberían ser tenidos en cuenta en la evaluación moral de los ensayos con diseño adaptativo?

Encuadre teórico general

De la complejidad que caracteriza a un ensayo clínico adaptativo deviene que el núcleo duro de su éxito, en un marco de corrección en sentido amplio, sea la adecuada planificación con especial atención en la articulación de todos los actores involucrados⁶⁸⁶⁹. En la reflexión ética acerca de los puntos favorables y desfavorables de los ensayos clínicos con diseño adaptativo es necesario no perder de vista que existen relaciones en potencial tensión a partir de las cuales algunos actores podrían beneficiarse con un direccionamiento del riesgo hacia otros. Este modo de construcción del objeto parte de una comprensión de la realidad de tipo relacional, en la que las

⁶⁷ Pontes C, Ríos J, Torres F. Op. Cit. P. 245.

⁶⁸ Quinlan JA, Krams M. Implementing adaptive designs: logistical and operational considerations. Drug Info J. 40, 437-444.

⁶⁹ Danielson L, Carlier J, Burzykowski T, Buyse M. Implementation issues in adaptive design trials. En: He W, Pinheiro JC, Kuznetsova OM. Practical considerations for adaptive trial design and implementation. Springer, New York: Statistics for Biology and Health; 2014. En internet: https://www.iddi.com/wp-content/uploads/2016/12/book_adaptive_designs_-_chapter_12_implementation_issues_danielson_carlier_burzykowski_buyse_1.pdf

interacciones entre los actores constituyen la energía de cohesión que le da significado.⁷⁰

Entonces al plantear este punto de partida en la reflexión desde la ética de la investigación, el concepto de responsabilidad moral se transforma, como se profundizará más adelante, en el principal elemento de cohesión. Este concepto plantea que el carácter de responsable de un agente moral está moldeado por las obligaciones,⁷¹ y éstas son a su vez determinadas por el rol que ocupa el agente en la situación explorada, en el caso que interesa a esta tesis, el escenario de la investigación.

Según Beauchamp y Childress, el rol es lo que determina la necesidad de que algunas virtudes se cumplan y que determinados vicios sean considerados intolerables. Los roles, a su vez, presuponen un proceso de internalización de determinadas convenciones, costumbres, y enseñanzas. Estos aspectos constituyen el eje sobre el cual se centran las virtudes necesarias para la práctica profesional constituyendo su aspecto moral.⁷²

Por otra parte, es necesario establecer una aclaración, y es que, si la reflexión moral respecto de la práctica de la investigación médica toma como punto de referencia la moralidad interna de la medicina, la estrategia puede no resultar suficiente, coherente e incluso puede no ser moralmente aceptable, en tanto las tradiciones médicas y los

⁷⁰ Bourdieu P, Wacquant L. Op. Cit. P. 42-48.

⁷¹ Más adelante, en página 26, en el apartado de *dimensión general*, se profundizará sobre el tema de responsabilidad, tomando como eje teórico, los siguientes trabajos: Williams G. Responsibility. United Kindom. Internet Encyclopedia of Philosophy. En internet: <https://www.iep.utm.edu/responsi/> , y Moral Responsibility. Eshleman A. Stanford Encyclopedia of Philosophy. May 2001. En internet: <https://plato.stanford.edu/entries/moral-responsibility/>

⁷² Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Seventh Edition. New York: Oxford University Press; 2013. P. 32.

paradigmas profesionales pueden no ser garantía de una moralidad mínima, principalmente cuando se trata de una investigación.⁷³

Esto es así porque en la práctica de una investigación existe una relación entre el investigador y el sujeto “investigado” que es epistémica y a la vez moral, y que define el complejo concepto de responsabilidad moral. Este concepto puede ser planteado como una relación dialógica⁷⁴ que en la práctica se manifiesta como una relación a veces simétrica y otras asimétrica dependiendo de los diferentes grados de libertad y de responsabilidades que el escenario de una investigación plantea.⁷⁵

En efecto, en el escenario de una investigación, el investigador no solo tiene responsabilidades con los sujetos de investigación sino también con terceros como las instituciones involucradas, agentes reguladores y la comunidad científica, con la integridad del ensayo,⁷⁶ y con la sociedad en general.⁷⁷

Ahora bien, dado que no existe una fórmula para garantizar la inocuidad de las investigaciones,⁷⁸ y que la complejidad de su evaluación moral plantea siempre la necesidad de recurrir al juicio para resolver situaciones de competencia entre principios y valores,⁷⁹⁸⁰ en esta tesis se plantea un modo de construcción del objeto centrándonos

⁷³ Miziara ID, Miziara CS. Edmund Pellegrino: moralidad médica y la teoría del consenso moral. Rev. Bioét. vol.26 no.2 Brasília Abr./Jun. 2018. En internet: http://www.scielo.br/pdf/bioet/v26n2/es_1983-8042-bioet-26-02-0183.pdf. P. 185.

⁷⁴ La primera posibilidad hace referencia al agente con poder y al otro como depositario de la acción del primero, planteando una responsabilidad sin reciprocidad. La segunda cuestión plantea una relación dialógica entre el responsable ejecutor y el otro que interpela al responsable. Sánchez Vazquez MJ. Ética, responsabilidad científica e investigación psicológica. Buenos Aires: FILODIGITAL-FILO-UBA; 2003. P. 62

⁷⁵ *Ibíd.* P.62.

⁷⁶ Piantadosi S.Op. Cit. P. 757.

⁷⁷ Luna F, Salles Alf. Op. Cit. P. 158-159.

⁷⁸ Piantadosi S. Op. Cit. P. 65.

⁷⁹ Emanuel E, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of Ethical research. The Journal of Infectious Diseases, Volume 189, Issue 5, 1 March 2004, Pages 930–937. En internet: <https://academic.oup.com/jid/article/189/5/930/810459>

⁸⁰ N. de A. Precisamente en el caso de los ensayos con diseño adaptativo, creemos que se podría estar frente a una situación de grises mas que de blanco o negro, ya que el punto de vista de este trabajo se alinea al pensamiento de Bourdieu en tanto no considera la realidad como una suerte de división inevitable de “regidos y regidores” sino que esa realidad es una combinación de campos que se cruzan en

en *factores favorables y desfavorables* de los ensayos clínicos con diseño adaptativo, que es de tipo “*en espiral*”⁸¹ promoviendo una relación dialéctica entre la teoría y la evidencia en todo el proceso de investigación.⁸²⁸³

Este modo de observar el objeto permite partir desde una *perspectiva ética centrada en la identificación de problemas o cuestiones éticas a resolver*,⁸⁴ con una primera instancia o *dimensión general*, que consistirá en la pesquisa de la información que identifique los principales actores involucrados, tomando como eje conceptual sus responsabilidades en el ensayo clínico adaptativo; y una segunda instancia o *dimensión de problemas morales*, en la que se definirán las categorías que permitan categorizar los *factores favorables y desfavorables*, para ser reinterpretadas⁸⁵ finalmente, según los roles involucrados en el diseño clínico adaptativo.

una lucha constante, con sus dominantes y dominados, pero que puede cambiar en cualquier momento. Del mismo modo, esa realidad social no responde a leyes inmutables. Bourdieu P, Wacquant L. Op. Cit. P. 90-91.

⁸¹ Los autores hacen referencia a un proceso dialéctico de construcción del conocimiento en el que no cumple con un proceso estructurado de secuencias ordenadas, sino que se vuelve una y otra vez de la teoría a la evidencia en un proceso de retroalimentación permanente. Magalhaes Bosi ML, Mercado FJ. Investigación cualitativa en los servicios de salud. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2007. P. 46. Ver también: Sautú R. Todo es teoría. Objetivos y métodos de investigación. Buenos Aires: Lumiere; 2005. P. 77-79.

⁸² Para Bourdieu la significación de un hecho científico remite a la teoría, por lo que un experimento sin dicha referencia constituye un sinsentido epistemológico. En palabras del sociólogo francés: “No existe operación, por parcial que sea, en la que no se encuentre la dialéctica entre la teoría y la verificación”. Bourdieu P. Chamboredon JC, Passeron JC. El oficio de sociólogo. Presupuestos epistemológicos. Buenos Aires: Siglo XXI Editores. P. 95, 303.

⁸³ Al considerar que el hecho se conquista, construye y comprueba, Pierre Bourdieu plantea que no significa que cada uno de estos actos epistemológicos deban ser indefectiblemente consecutivos. *Ibíd.* P. 89-90.

⁸⁴ Desde una perspectiva tradicional y también desde aspectos particulares. Santi F. Ética de la investigación en ciencias sociales. Un análisis de la vulnerabilidad en la investigación social. Geneva: Globethics. Net; 2016. P.83-87.

⁸⁵ En concordancia con el planteo estratégico de tipo espiralado o en forma de espiral adoptado en esta tesis, se asume la posibilidad de realizar modificaciones a lo largo del “proceso de construcción progresivo” del objeto de estudio. Saltalamacchia HR. Del proyecto al análisis: aportes a la investigación cualitativa. Tomo Segundo; Capítulo I. Buenos Aires: el autor; 2005. P. 74.

Los ensayos clínicos adaptativos como desafío para la ética

“¿Qué hace que la investigación clínica en humanos sea ética?” se pregunta en un artículo ya clásico Ezekiel Emanuel⁸⁶ al introducir sus *siete requisitos de ética de investigación* como un modo de reorganizar los principios planteados por los documentos normativos y las pautas internacionales más reconocidas, destinados a la protección de los sujetos de investigación y a contribuir con el “bien social” que es el progreso de la ciencia.⁸⁷

Tal como se planteó oportunamente, uno de los presupuestos de la presente tesis es que no existen principios éticos absolutos, aunque ello no signifique acordar con las miradas que relativizan al extremo estos principios (lo que podría definir una situación de mayor riesgo para los sujetos de investigación),⁸⁸ sino que se prioriza la necesidad de adaptar los mecanismos tradicionales de evaluación ética, al menos ante los desafíos planteados por los diseños de investigación alternativos.

Estos diseños alternativos están viéndose con mayor interés, y en parte esto se debe a que intentan dar respuesta a la problemática disminución de aprobación de nuevos productos.⁸⁹ En efecto, un 89% de los nuevos productos en fase I candidatos a la aprobación por la FDA fracasaron en los años 1990, y en los años siguientes estos números parecen no haber variado sustancialmente.⁹⁰

⁸⁶ Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Lolas FS, Quezada AS. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003. P. 83-94. En internet: <http://www.libros.uchile.cl/258>

⁸⁷ Según el autor las principales guías de recomendaciones están incompletas debido a que todas ellas han sido escritas en respuesta a determinado problema histórico. *Ibíd.* P. 84.

⁸⁸ Homedes N, Ugalde A. *Op. Cit.* P. 41.

⁸⁹ FDA. Critical Path Initiative. En internet: <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/default.htm>.

⁹⁰ Lowe D. What you need to know about adaptive trials. PharmExec.com. Commercial Insights for the C-Suite. Jul 01, 2006. En internet: <http://www.pharmexec.com/what-you-need-know-about-adaptive-trials>.

Sin embargo, algunos manifiestan preocupación, principalmente en relación con el riesgo de que estos diseños arriben a conclusiones erróneas o estimaciones no ciertas.⁹¹ Hay quienes sostienen que gran parte de los posibles problemas de la investigación con diseño adaptativo radica en sus aspectos metodológicos, y paradójicamente, es justamente esta característica la que los define a su vez, como novedosos y tan prometedores. Otros autores consideran que los principales desafíos que enfrenta el uso de los diseños adaptativos se relacionan más con cuestiones logísticas y regulatorias que con aspectos estadísticos, debido a que hoy existen mecanismos (tecnológicos) para disminuir estos problemas.⁹²

No obstante, actualmente no hay consenso en la literatura sobre el tema. Por lo tanto, al reflexionar sobre los diseños adaptativos, se puede retomar el siguiente interrogante: ¿Que los hace éticamente aceptables?

Para responder a esta pregunta, se plantea un abordaje basado en una mirada amplia, que permita considerar diferentes problemáticas éticas, en el intento de superar la barrera de los aspectos metodológicos y normativos que generalmente se asocian a este tipo de diseños. Para ello, los factores éticos favorables y desfavorables de los diseños adaptativos se analizarán según los actores principales (*dimensión general*).

Ahora bien, no es posible reflexionar sobre los aspectos éticos de una investigación médica, sin partir de los supuestos que subyacen a la relación médico paciente, aunque, como se adelantó previamente, esto no significa que los estándares morales de la práctica médica sean suficientes, sino que significa presuponer que la responsabilidad moral del agente investigador está estrechamente relacionada con los aspectos morales de la práctica médica.

⁹¹ Wechsler J. FDA Advances Innovative Clinical Trial Designs. Applied Clinical Trials. Marzo 22, 2018. En internet: <http://www.appliedclinicaltrials.com/fda-advances-innovative-clinical-trial-designs>

⁹² Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. PMC US National Library of Medicine-National Institute of Health. 2012; 13: 145. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519822/>

Por lo tanto, durante una investigación es necesario que se diferencien los aspectos morales de los estándares médicos técnicos específicos,⁹³ ya que, por un lado, esta relación se complejiza con la interacción de otros actores. De allí surge la necesidad de reflexionar sobre una concepción ética más amplia.⁹⁴ Y, por otro lado, es necesario tener presente que una investigación científica correctamente diseñada, esto es que su diseño garantice la integridad metodológica, constituye la mejor manera de equilibrar los derechos individuales y el bien colectivo.⁹⁵ Esto plantea otra base moral subyacente, y es que la importancia de los avances científicos no debería opacar las preocupaciones morales relacionadas con la investigación.⁹⁶

Es por esto que, además de considerar la integridad metodológica, en la reflexión moral de una investigación con diseño adaptativo se propone tener en cuenta la protección del sujeto de investigación, en un contexto de investigación socialmente válida, es decir que el estudio debería colaborar con la búsqueda de respuestas a las necesidades de salud colectiva.⁹⁷⁹⁸ Este modo de comprender el valor social de la investigación presupone la comprensión de que existe un consenso social respecto de las necesidades de una comunidad específica, y de la moralidad interna de la medicina.⁹⁹

⁹³ Los autores plantean una diferencia entre los estándares del carácter moral en una profesión (y las correspondientes habilidades morales) y los estándares de la performance técnica (y sus correspondientes habilidades técnicas). Explican su punto de vista a través de un ejemplo en el que un cirujano puede incurrir en tres tipos de error: un error técnico, en el que el profesional desempeña su rol conscientemente, pero falla en la formación o práctica; el segundo tipo de error es de juicio, en donde el profesional puede llevar adelante una estrategia equivocada, o no correcta; el tercer tipo de error es normativo, y se refiere a cuando un profesional viola una norma. Los dos primeros o “errores honestos” constituyen errores menos malos que el tercer tipo de error. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Seventh Edition. New York: Oxford University Press; 2013.P. 32.

⁹⁴ Luna F, Salles ALF. Op. Cit. P. 161-162.

⁹⁵ La falta de investigación puede ser considerada como no ética en tanto las decisiones terapéuticas que no se basan en evidencia científica son moralmente cuestionables. Piantadosi. Op. Cit. P. 44.

⁹⁶ Por el contrario, los investigadores tienen la obligación moral de desarrollar investigaciones correctamente diseñadas. *Ibíd.* P. 44.

⁹⁷ El valor social puede ser determinado directamente, cuando los resultados de una investigación logran nuevos tratamientos o métodos de diagnóstico para una determinada enfermedad, o indirectamente cuando los resultados contribuyen a una mejor comprensión de una determinada situación y/o contribuyen con el diseño de futuras investigaciones. Emanuel E, Abdoler E, Stunkel L. *Research Ethics: How to treat people who participate in research*. Bethesda (Maryland): Clinical Center Departmente of Bioethics-National Health Institute of Health; 2010. En internet: https://www.bioethics.nih.gov/education/pdf/FNIH_BioethicsBrochure_WEB.PDF. P. 4.

⁹⁸ De no poder dar cuenta de ello, una investigación solo representa gastos de recursos, y lo que es más importante, coloca (inmoralmente) a los sujetos de investigación en riesgos injustificados. *Ibíd.* P. 4

⁹⁹ Miziara ID, Miziara CS. Op. Cit. P. 185.

Por lo tanto, al hablar de la responsabilidad en relación con la investigación desde la mirada relacional o *dimensión general* planteada, surgen varias cuestiones problemáticas: en el plano individual, existe la relación entre el sujeto que investiga y el investigado; en el plano social, se manifiesta la relación de la investigación con la comunidad en general; y el plano metodológico está relacionado con la integridad del ensayo. Estas características conforman los subdimensiones de nuestra *segunda dimensión* o *dimensión de problemas morales a resolver*.

En lo que sigue, se abordarán estas dos dimensiones de un modo secuencial para identificar en primer lugar el escenario teórico-relacional, y en segundo lugar se reinterpretarán estos elementos a la luz de la mirada de los problemas morales, tomando como eje conceptual los requisitos planteados por Ezequiel Emanuel.

Capítulo II. Dimensión general

La ética de la investigación, pilar de la bioética como disciplina, surge como un modo de proteger a quienes, debido al inevitable desequilibrio de la lotería social,¹⁰⁰ pueden estar en situación de desventaja. En efecto, como en cualquier espacio social, la investigación se plantea como un complejo escenario en donde conviven actores con diferentes intereses,¹⁰¹¹⁰² y cada uno con una cuota parcial de ventajas sociales, lo que puede colocar a algunos en situación de desprotección frente a otros.

Si bien el objetivo que subyace a toda investigación debiera consistir en lograr que el ensayo se lleve adelante correctamente esto es, disminuyendo el riesgo al que se someten quienes participan resguardando la validez e integridad, tal como se observó previamente, la aparición de diseños alternativos de investigación que tienden a desplazar los diseños de ensayos aleatorizados,¹⁰³ plantea la necesidad de interrogar los esquemas clásicos de análisis ético.¹⁰⁴

El eje conceptual elegido es el que considera que cada actor que se encuentra en un escenario social se caracteriza por su interés en participar del juego social,¹⁰⁵ y que la coexistencia de diversos intereses¹⁰⁶ definirá roles con sus particulares alcances de responsabilidades.¹⁰⁷ Es decir que el interés estará dado por las posiciones que ocupa

¹⁰⁰ Luna F, Salles ALF. Op. Cit. P. 377.

¹⁰¹ Para Bourdieu, cada campo da vida a una forma específica de interés es decir, una suerte de conocimiento tácito del valor de lo que está en juego, y de las reglas que rigen en ese campo. El interés, es un modo de comprender qué es lo que está en juego, y aceptar que vale la pena entrar en él. Bourdieu P, Wacquant L. Op. Cit. P. 174-175

¹⁰² La interacción de intereses puede ser entendida como la interacción de campos, cada uno con su lógica particular esto es, cada uno con su expresión de relaciones objetivas de fuerza entre los agentes involucrados. *Ibíd.* P. 354.

¹⁰³ Global Forum on Bioethics in Research. Op. Cit.

¹⁰⁴ Saenz C, Luna F, Salas SP, Canario JA, Bravo J, Palacios R et. al. Op. Cit.

¹⁰⁵ Según la lógica de campo de Pierre Bourdieu el interés no se opone solo a la idea de desinterés o gratuidad, sino también a la indiferencia, es decir, la característica de permanecer incommovible ante el juego. Estar interesado es comprender el juego social, es estar interesado en participar del mismo. Bourdieu P, Wacquant L. Op. Cit. P. 174.

¹⁰⁶ Luna F. Investigación. En: Luna F, Salles ALF. Op. Cit. P. 367, 373-374.

¹⁰⁷ La construcción del objeto delimita una serie de propiedades que definen a los actores o individuos contruidos, caracterizados por esas propiedades en modos diferentes. Bourdieu P. Op. Cit. P. 21.

cada uno de los actores en el entramado de relaciones en cuestión, y puede ser comprendido como un “*arbitrio histórico*”.¹⁰⁸ Y en este punto es necesario tener en cuenta al menos dos cuestiones.

En primer lugar, la comprensión de estos intereses se construye¹⁰⁹ de un modo que considera que la posición ocupada por el agente o *rol* da sentido a las responsabilidades de cada actor que, de un modo general o potencial, podría estar involucrado en los ensayos clínicos adaptativos. Este modo *general o potencial* de definir a los actores—y este es el segundo punto a tener en cuenta—determina que los actores son aquellos que *podrían estar potencialmente involucrados* en cualquier diseño de ensayo clínico adaptativo. Dicha potencialidad está basada en los diferentes trabajos y documentos revisados, principalmente aquellos redactados por la FDA,¹¹⁰ lo que no determina una lista exhaustiva, sino que, por el contrario, plantea que en cada caso se debe determinar la particular red de actores, con la consecuente particular lectura del entramado de responsabilidades.

En este punto es necesario aclarar algunos aspectos. Al considerar los roles y su particular alcance de responsabilidades se está teniendo en consideración el concepto de responsabilidad, que como se planteó, se vincula con el interés en participar de un determinado espacio relacional.

Ello implica que la responsabilidad de los diferentes actores se define en base a los lineamientos que determinan los alcances de la buena voluntad, pero teniendo en cuenta

¹⁰⁸ “Y—continúa Bourdieu—por la observación empírica *a posteriori*”. Bourdieu P, Wacquant L. Op. Cit. P. 175.

¹⁰⁹ N. de A. Es necesario tener en cuenta que en esta tesis no se aborda una segunda etapa, constituida por una dimensión subjetiva, necesaria según el marco conceptual y estratégico planteado por Bourdieu. Esta elección que podría ser considerada algo reduccionista se explica porque la lógica de campo de Pierre Bourdieu considera que la realidad es relacional, y existe “por así decirlo, dos veces: en las cosas y en las mentes, en los campos y en los habitus, fuera y dentro de los agentes”. Ello implica que para comprender esa realidad social se debe realizar una objetivación de primer orden o de estructuras objetivas—nuestra red de roles—y una de segundo orden o de patrones simbólicos para las actividades prácticas—conductas, pensamientos, sentimientos y juicios—de los agentes sociales”. Partiendo de estos presupuestos metodológicos, en esta tesis se plantea una construcción coherente con elementos provenientes de la objetivación de primer orden. El lector interesado en la lógica de campo del filósofo francés podrá ver: Bourdieu P. Una invitación a la sociología reflexiva. Op. Cit. P. 32-33, 151, 175, 188.

¹¹⁰ De ahí nuestra elección y adecuación del concepto de “*arbitrio histórico*” propuesto por Bourdieu. Bourdieu P, Wacquant L. Op. Cit. P. 175.

que estos están a la vez influenciados activamente por la realidad relacional de los actores. Esto define una mirada del concepto de responsabilidad que puede ser definida como *basada en el mérito*.¹¹¹

En un plano más profundo del análisis, es necesario considerar que la responsabilidad según los roles tendrá elementos asociables a la mirada de la responsabilidad retrospectiva y a la vez de la mirada prospectiva: por un lado, los agentes pueden ser evaluados moralmente por sus acciones pasadas, pero a la vez según los deberes u obligaciones que derivan de sus posiciones.¹¹²

Estos conceptos contribuyeron a identificar los siguientes actores potencialmente involucrados en las investigaciones con diseño adaptativo:

- El sujeto de investigación,
- Las autoridades reguladoras,
- El patrocinador,
- El/los investigador/es clínico/s,
- El comité de ética, y
- el comité de monitoreo de datos.

¹¹¹ Esta mirada se alinea con las perspectivas de la responsabilidad moral derivadas de los conceptos de Strawson. De un modo sintético se puede comentar que el concepto de este autor complejiza la dicotómica perspectiva histórica que ha intentado dar una explicación teórica al concepto de responsabilidad moral, al menos durante la última mitad del siglo XX. En esta discusión, el planteo se basaba en dos líneas de algún modo opuestas. Por un lado estaban los defensores de la mirada basada en el mérito (para el autor los incompatibilistas), según la cual la alabanza o la culpa son apropiadas hacia un candidato si y sólo si esta merece—en el sentido de “merecer”—dicha reacción; y por otro la consecuencialista (deterministas o compatibilistas), según la cual la alabanza o la culpa serían apropiadas si y solo si una reacción de esta naturaleza puede conducir a un cambio deseado en el agente y su comportamiento, es decir, existe una relación entre el determinismo causal y la responsabilidad moral. El planteo del autor es que ambos argumentos son erróneos en tanto consideran la responsabilidad moral en un juicio teórico, es decir una verdadera sobre-intelectualización, que no tiene en consideración el producto de la vida de relación. En términos del autor, la cuestión de la responsabilidad moral “no puede ser explicada en términos de una práctica existente de ser responsable”. Eshleman A. Moral responsibility. Stanford Encyclopedia of Philosophy. Jan. 6, 2001. En internet: <https://plato.stanford.edu/entries/moral-responsibility/>

¹¹² Williams G. Responsibility. United Kindom. Internet Encyclopedia of Philosophy. En internet: <https://www.iep.utm.edu/responsi/>

Sujeto de investigación

Al hablar de investigación en seres humanos se están considerando a aquellos estudios que, siguiendo rigurosamente el modelo científico, involucran personas para intentar observar y/o buscar respuestas a cuestiones relacionadas con la salud de la población. Y si bien algunos autores no consideran al sujeto de investigación como un actor del ensayo clínico,¹¹³ en este trabajo se identifica como actor central¹¹⁴ en tanto da significado a la reflexión desde la ética de la investigación.¹¹⁵¹¹⁶

De este modo se entiende por sujeto de investigación a aquella persona que participa voluntariamente de una investigación, con el fin de establecer la eficacia y seguridad de un producto, a través de la verificación o descubrimiento de los efectos y/o reacciones adversas, la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos.¹¹⁷

Ahora bien, a pesar de que en un plano general los sujetos de investigación involucrados en un diseño adaptativo no presentan particularidades (comparándolos con los requisitos morales que se deben garantizar en un ensayo clínico con diseño no adaptativo), dadas las características de este tipo de ensayos, se pueden plantear algunos interrogantes específicos: ¿qué información deben conocer los sujetos respecto de las características metodológicas de estos ensayos? ¿Cómo se debe concebir el principio de justicia—entendido como acceso equitativo por parte de los sujetos de investigación—en este tipo particular de ensayos clínicos?

¹¹³ Karlberg JPE, Speers MA. Op. Cit. P. 23.

¹¹⁴ Luna F. Op. Cit. P 374.

¹¹⁵ Luna F, Salles A. Op. Cit. P. 377.

¹¹⁶ Tal como plantean Homedes y Ugalde, una característica de la relación investigador-sujetos de investigación es la tensión existente entre el avance del conocimiento científico y la protección de los individuos que colaboran con este proceso. Homedes N, Ugalde A. Un estudio crítico de los principios éticos internacionales. En: Homedes N, Ugalde A. Op.cit.

¹¹⁷ ANMAT. Ensayos clínicos: recomendaciones para participar. En internet: <file:///C:/Users/dmic/Desktop/Etapa%20Final/Ensayos%20clínicos%20-recomendaciones-.pdf>

De acuerdo con Florencia Luna, las obligaciones morales hacia los sujetos de investigación se determinan como el resultado de considerar tanto elementos del modelo de contratantes como del de víctimas¹¹⁸, ya que, debido a la lotería social, siempre existirán situaciones de desventajas que podrían victimizar a los sujetos y por las cuales deberán actuar los diferentes actores con un rol de protector.¹¹⁹

En efecto, en la práctica puede suceder que no se cumplan los requisitos morales de protección del sujeto de investigación, siendo posible que esto se deba al papel que los demás actores involucrados le asignan, y por la priorización de los aspectos científico-metodológicos en el desarrollo del ensayo clínico.¹²⁰ Pero para que esto no suceda, deben reforzarse los diálogos entre los actores involucrados, con el fin de construir acuerdos que se orienten a un bien común.¹²¹

En este sentido, probablemente sería necesario que el proceso de consentimiento informado especifique cuidadosamente las diferentes alternativas que caracterizan la metodología, y que podrían ser significativas para el devenir de los sujetos de investigación.

El consentimiento informado

El consentimiento informado está presente en la mayor parte de los tratados internacionales reconocidos, así como en las reglamentaciones locales. El énfasis que todas las reglamentaciones y tratados hacen sobre el consentimiento informado podría estar relacionado con una mirada ética fuertemente fundamentada en la autonomía como principio esencial de la ética en investigación. También es necesario tener en cuenta que

¹¹⁸ N. de A. En general el planteo de la autora es que no es adecuado considerar sólo uno u otro modelo, sino una suerte de intermedio.

¹¹⁹ Pero, por otra parte, el sujeto que se involucra en una investigación consensuada es en sí un contratante. Luna F. Op. Cit. P. 374.

¹²⁰ Casas Martínez ML. La consideración del sujeto de investigación como parte activa de la empresa farmacéutica. *Acta Bioethica* 2005; 11(2). En internet: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2005000200008.

¹²¹ *Ibíd.*

el consentimiento informado constituye un elemento fundamental, pero no es ni suficiente ni (siempre) necesario para la corrección de una investigación.¹²²

La FDA¹²³ considera en su Código Electrónico de Regulaciones Federales, (Título 21, Capítulo I, Subcapítulo A, Parte 50, Subparte B-Consentimiento informado de sujetos humanos, #50.25) los elementos esenciales del consentimiento informado. De este listado se desprenden algunos elementos que pueden tener especial valor para los diseños adaptativos:

- *50.25(a): Elementos básicos del consentimiento informado:*
 - *(1): (...) una explicación de los propósitos de la investigación, de la duración, una descripción de los procedimientos que serán llevados a cabo, y la identificación de cualquier procedimiento que pueda ser experimental;*
 - *(2): una descripción de los riesgos razonables, o incomodidad (...);*
 - *(3): una descripción de cualquier beneficio (...);*
- *50.25(b): Elementos adicionales del consentimiento informado:*
 - *(1): una declaración de que un tratamiento o procedimiento en particular puede involucrar riesgos inesperados (...);*
 - *(2): circunstancias anticipadas a partir de las cuales el investigador puede determinar la terminación sin el consentimiento del sujeto;*
 - *(6): el número aproximado de sujetos involucrados;*

¹²² Emanuel E. Cit.P. 83.

¹²³ e-CFR-Electronic Code of Federal Regulations [sitio web]. Title 1, Chapter 1, Subchapter A, Part 50: Protection of Human Subjects. En internet: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=1251c56826f52344e8f043511617bb78&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21cfr50_main_02.tpl

Como se puede observar, entre los elementos comunes propuestos por la FDA para todos los ensayos se pueden encontrar ciertas particularidades al momento de considerar los diseños adaptativos.

Este tipo de diseño podría plantear dudas al respecto de cómo manejar el consentimiento informado durante las adaptaciones, y partiendo de la regulación 50.25(a)(1), se puede deducir¹²⁴ que este aspecto tan particular del diseño debería ser claramente detallado de modo tal que los participantes puedan comprender la particular distribución de riesgos y beneficios asociada al tipo de aleatorización utilizado. No hay que perder de vista que pueden existir potenciales dificultades en la comprensión por parte de los sujetos de investigación de aspectos metodológicos complejos, por lo que se presentan la dudas de cómo se manejarán los aspectos informativos respecto de las características particulares de los ensayos con diseño adaptativo. Y suponiendo que comprenden estos conceptos, ¿aceptarán la posibilidad de que sean asignados a una rama del estudio con resultados inferiores considerando que los análisis interinos evidencian resultados más prometedores para otras ramas?¹²⁵

Y precisamente respecto de los riesgos inherentes al proceso—50.25(a)(2)—y aquellos que pudieran surgir inesperadamente—50.25(b)(1),(2)—debido a las adaptaciones, también deberían ofrecerse las explicaciones claras durante el proceso de consentimiento informado.

Por su parte, ANMAT plantea una serie de elementos que es similar a la propuesta por FDA. En el Anexo I, A3—Consentimiento Informado—de la Resolución 1480/2011—Guía para Investigaciones con Seres Humanos— sostiene:

¹²⁴ N. de A. Como ya se advirtió previamente, ninguna de las reglamentaciones observadas presenta recomendaciones específicas para los diseños adaptativos.

¹²⁵ Global Forum on Bioethics in Research. Op. Cit. P. 4.

- P6: (...) Para tomar una decisión libre, cada potencial participante o su representante legal deben recibir la información de manera clara y precisa acerca del propósito, procedimientos, beneficios, y riesgos previsibles (...);
- P7: En toda investigación experimental, cada potencial participante debe ser informado, además, de los riesgos y beneficios esperados tanto de la intervención experimental como de las alternativas disponibles (...);
- P8: En el transcurso de la investigación, los participantes deben ser informados de todo hallazgo o acontecimiento que pudiera afectar su seguridad o su decisión de continuar participando.

La reglamentación de ANMAT puede ser interpretada en línea con los requerimientos de FDA en cuanto a los aspectos de información de los procesos, riesgos y beneficios. Es interesante la consideración en su apartado P8 respecto de los hallazgos que pudieran afectar la salud o la decisión de continuar en el ensayo, ya que deja abierta la duda, considerando los diseños adaptativos, respecto de si esta pauta plantea la necesidad de informar a los sujetos respecto de su devenir en el ensayo a partir de la información interina.

Las autoridades reguladoras

Las autoridades reguladoras son los entes de cada país con las funciones de aprobar los dispositivos médicos nuevos, y controlar su producción, distribución, etiquetado y el monitoreo de los medicamentos.^{126 127} Entre sus responsabilidades se encuentran la revisión y aprobación de los protocolos de ensayos clínicos, y la guarda del cumplimiento de las normas internacionales y locales del país en donde éstos se desarrollan.

¹²⁶ Karlberg JPE, Speers MA. Op. Cit. P. 23.

¹²⁷ Angell M. La verdad de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y qué hacer al respecto. Bogotá: Norma; 2006. P. 46–47.

Entre las agencias más importantes se encuentran Food & Drug Administration o FDA, agencia dependiente del Department of Health and Human Services, con sede en Silver Spring, Maryland, EEUU; ¹²⁸ La European Medicines Agency o EMA, agencia descentralizada con sede en Londres, encargada de la evaluación científica, supervisión y monitoreo de seguridad de medicamentos en la Unión Europea; ¹²⁹ y en Argentina está la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica o ANMAT, organismo descentralizado de la Administración Pública con funciones desde el año 1992.¹³⁰

En el año 2004 la FDA presentó una estrategia denominada “Critical Path Initiative” con el fin de transformar el modo en el que los productos médicos son evaluados, desarrollados y manufacturados. Esta iniciativa quedó plasmada en el documento: Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products,¹³¹ en el cual se desarrollan las cuestiones principales que podrían explicar el “gap” existente entre los descubrimientos novedosos, y su traducción en tratamientos efectivos para resolver problemas de salud.¹³²

Para este agente regulador el principal problema que define dicho “gap” es que las técnicas científicas tradicionales relacionadas con el desarrollo de productos médicos, no puede seguir el ritmo de los avances de las ciencias básicas. Esta dificultad queda en evidencia en la fase de desarrollo de un producto—fase II/III—lo que el documento

¹²⁸ FDA Organization Chart. En internet: <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>

¹²⁹ European Medicines Agency. En internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=

¹³⁰ ANMAT. [Sitio web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica] En internet: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>

¹³¹ FDA. Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products [Sitio web]. U.S. Department of Health and Human Services-FDA; 2004. En internet: <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035500/https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>

¹³² FDA. Critical Path Initiative. Op. Cit.

identifica como “critical path”,¹³³ planteando la necesidad de encontrar nuevos mecanismos orientados a mejorar la predictibilidad y eficiencia en ese paso crítico entre el desarrollo y la puesta del producto al alcance de la población.¹³⁴

En esta estrategia, el agente regulador en tanto garante del cuidado de la salud de la población, es el responsable de identificar los problemas más importantes inherentes al desarrollo, así como las áreas que pueden brindar mayores oportunidades para mejorar rápidamente y para lograr los mejores beneficios para la salud pública, a través de la evaluación de: a) la seguridad, b) la utilidad médica, beneficio o efectividad, y c) la industrialización del producto.¹³⁵ Como resultado de estas evaluaciones se creó la “Critical Path Opportunity List” en donde se enumeran los desafíos más importantes, apareciendo en el año 2006, los diseños adaptativos.¹³⁶

Es interesante observar que mientras los organismos internacionales más importantes están fomentando el uso de los diseños alternativos entre ellos los adaptativos, en el cuerpo de la Resolución 102/2009 del Ministerio de Salud de la Nación de creación del Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos, no se consideran los diseños adaptativos. A su vez, el organismo que regula las investigaciones en nuestro país (la ANMAT), sólo plantea, de modo indirecto, la cuestión de este tipo de ensayos. En la Disposición 4622/12, este ente nombra a los diseños adaptativos cuando regula los tratamientos de enfermedades poco frecuentes.¹³⁷

¹³³ El desarrollo de un nuevo producto involucra una serie de etapas: 1) investigación básica, 2) descubrimiento o diseño del prototipo, 3) desarrollo preclínico, 4) desarrollo clínico, 5) Aprobación del agente regulador y la preparación para el lanzamiento. El proceso entre las etapas 2) a 5) define el “critical path”. *Ibíd.* P. 3,4.

¹³⁴ *Ibíd.* P. ii.

¹³⁵ *Ibíd.* P. IV.

¹³⁶ FDA. *Op. Cit.*

¹³⁷ Texto correspondiente al Anexo II-Requisitos y documentación para la autorización de la Disposición 4622/12 de ANMAT. En internet: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2012/Dispo_4622-12.pdf

1.- CONSIDERACIONES GENERALES.

El solicitante deberá presentar toda la información completa al menos de las fases tempranas (Fase Preclínica y Fases I y/o II de la Farmacología Clínica) de investigación y/o de los resultados de los ensayos clínicos realizados con diseños adaptativos cuando correspondiere.

A diferencia de las normativas internacionales, la falta en el plano local de guías específicas y claras, orientadas a la evaluación de los ensayos con diseños adaptativos, podría representar un problema para los actores involucrados en la evaluación y/o monitoreo de protocolos con este diseño.

El patrocinador

Es una persona, empresa o institución que inicia, gestiona y financia el ensayo clínico, lo que implica que dentro de sus responsabilidades estará también la garantía de su calidad. Sin embargo, también puede contratar a un monitor en carácter de representante en los sitios en donde se desarrolla el ensayo. Entre las funciones del patrocinador se encuentran la de presentar el plan del ensayo clínico a las autoridades, informar y capacitar a los investigadores, asegurar que el ensayo sea revisado por un comité de ética, y garantizar el control de la calidad del desarrollo del ensayo en su totalidad.¹³⁸

Ahora bien, debajo de la iniciativa en investigación y desarrollo de los patrocinadores, subyace una realidad cuyas reglas de juego están determinadas por el mercado. Y esto plantea una reflexión de varias cuestiones.

¹³⁸ Karlberg JPE, Speers MA. Op.Cit. P. 24.

En primer lugar, la puesta en mercado de un producto nuevo está estimada en un rango de entre u\$s3.7 mil millones y u\$s12 mil millones,¹³⁹ lo cual es una situación insostenible para, incluso, muchas de las grandes empresas farmacéuticas.

Por otra parte, si bien investigación e innovación justifican en apariencia los altos costos de comercialización de los medicamentos, es necesario además tener en cuenta que: en primer lugar, la inversión en esta área no representaría una proporción importante de la partida presupuestaria de las grandes compañías; segundo, de las pocas drogas aparecidas en los últimos años, las menos provenían de la iniciativa privada, siendo que en general provendrían de las instituciones académicas, pequeñas empresas biotecnológicas o instituciones nacionales de salud como el National Institute of Health o NIH;¹⁴⁰ tercero, las empresas responden a los monopolios otorgados por los gobiernos a través de patentes y derechos de comercialización;¹⁴¹ y finalmente, cada día de retraso significa mucho dinero para la industria farmacéutica.¹⁴²

En este marco el desarrollo de investigaciones con diseños adaptativos que permitan acortar los tiempos y costos de desarrollo,¹⁴³¹⁴⁴ sumado al hecho de que está fomentado por los agentes reguladores, parece ser prometedor para los patrocinadores incluyendo las empresas farmacéuticas.

¹³⁹ Griffiths A, Angus PJ, Brown AN. Revolutionizing clinical trials through real-time data capture and analytics. Pharmaceutical Executive [sitio en internet]. Jan 25, 2018. En internet: <http://www.pharmexec.com/revolutionizing-clinical-trials-through-real-time-data-capture-and-analytics>.

¹⁴⁰ Angell M. La verdad de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y qué hacer al respecto. Bogotá: Norma; 2006. P. 19.

¹⁴¹ Angell M. *Ibid.* P. 19-21.

¹⁴² Luna F. *Op. Cit.* P. 378.

¹⁴³ Lowe D. *Op. Cit.*

¹⁴⁴ Debido a la corta duración de las patentes, el tiempo que insume el desarrollo de los estudios para la obtención de un nuevo producto, sumado a su extremadamente alto costo, lo deseable y más beneficioso para las empresas farmacéuticas es que el proceso de investigación sea veloz. Luna F, Salles A. *Op. Cit.* P. 380.

El investigador

Los investigadores son actores con un rol central tanto en el proceso de la investigación, como en la protección del sujeto. En general existe un investigador principal, y uno o varios coinvestigadores, como parte de un equipo de investigación. El investigador es el verdadero responsable de la ejecución del ensayo, y bajo cuyo control e instrucción se encuentran los demás miembros del equipo de investigación.

También puede formar parte del ensayo un coordinador de investigación clínica, quien actúa como nexo entre el patrocinador y el sitio de investigación. Dentro de las responsabilidades del investigador están: la protección de los sujetos de investigación, el cumplimiento del protocolo, asegurar que el ensayo sea evaluado por el comité de ética, e informar al respecto de cualquier inconveniente que pueda surgir, incluso un efecto adverso, promover el proceso de consentimiento informado, y proteger la confidencialidad.¹⁴⁵

Dependiendo de dónde provengan, los investigadores tendrán diferentes intereses, y para comprender esto es necesario recordar que el paradigma de la investigación altruista ha dado paso a otro regido por las reglas del mercado.¹⁴⁶¹⁴⁷ Sin embargo, como es imperante que durante las investigaciones el investigador esté alineado a un modelo de normas centradas en el participante de la investigación,¹⁴⁸¹⁴⁹ la reflexión acerca de los aspectos morales del ensayo con diseño adaptativo puede plantear el interrogante de

¹⁴⁵ Karlberg JPE, Speers MA. Op. Cit. P. 24-25.

¹⁴⁶ Luna F. Op. Cit. P. 378.

¹⁴⁷ Marcia Angell postula que la industria farmacéutica utiliza los procesos de investigación y desarrollo como excusa para agigantar los precios de comercialización de los productos. Angell M. Op. Cit. P. 19-21.

¹⁴⁸ King NMP, Churchill LR. Assessing and comparing potential benefits and risks of harm. En: Emanuel E, et. al. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York: Oxford University Press; 2008. P. 525.

¹⁴⁹ Griffiths A, Angus JP, Brown AN. Revolutionizing Clinical Trials Through Real-Time Data Capture and Analytics. PharmaExec.com-Commercial Insight for The C-suite. [Sitio Web]. 25 de Enero de 2018. En internet: <http://www.pharmexec.com/revolutionizing-clinical-trials-through-real-time-data-capture-and-analytics>.

si el médico-investigador que está convencido de cuál es el mejor tratamiento para su paciente-sujeto de investigación, ¿estará en condiciones de indicar éticamente el tratamiento que responde a la aleatorización?¹⁵⁰

El comité de ética

El comité de ética o CE tiene como misión velar por el cuidado de los sujetos de investigación a través de la protección de sus derechos, su seguridad y bienestar, a través de la evaluación y monitoreo del ensayo en todas sus etapas y de todo el universo concerniente al mismo: capacitación adecuada del investigador, calidad de las instalaciones, materiales y métodos. Si bien sus funciones específicas pueden variar según las legislaciones de los diferentes países, el eje de estas debe estar acorde a las Buenas Prácticas Clínicas.¹⁵¹

La conformación del CE permite una reflexión pluralista e interdisciplinaria, por lo que se exige la inclusión de miembros institucionales, miembros que puedan representar el punto de vista de los participantes del ensayo, miembros con experiencia científica, y otros sin dicha experiencia.¹⁵² Pero por la particularidad del diseño adaptativo es imperante la necesidad de que el comité de ética esté compuesto por miembros familiarizados con esta metodología de investigación.¹⁵³

¹⁵⁰ Fillion N. Clinical equipoise and the ethics of adaptive clinical trials. Rotman Institute of Science and Values University of Western Ontario. May 24, 2010. P. 6.

¹⁵¹ Karlberg JPE, Speers MA. Op. Cit. P. 25.

¹⁵² Ibid. P. 26.

¹⁵³ FDA. Op. Cit. P. 38.

El comité de monitoreo de datos

Los comités de monitoreo de datos o DMC por su sigla en inglés,¹⁵⁴¹⁵⁵ han funcionado desde la década de 1960 en ensayos clínicos randomizados multicéntricos,¹⁵⁶ con la finalidad de evaluar el progreso del ensayo clínico, su integridad, veracidad y eficacia, para hacer recomendaciones al patrocinador respecto de la continuación del mismo.¹⁵⁷ ¹⁵⁸ ¹⁵⁹ Dadas las características particulares de los ensayos con diseño adaptativo, el rol de los DMC es considerado central, teniendo como su principal objetivo la evaluación de los datos obtenidos en momentos predeterminados (endpoints) para correlacionar la información obtenida con los objetivos del ensayo.¹⁶⁰

A pesar de ello, es necesario no perder de vista que el planteo que hace la FDA sobre la necesidad de utilizar un DMC puede resultar ambiguo, sobre todo cuando se trata de ensayos en escenarios de emergencia en donde los tiempos apremian y la inclusión de un DMC puede actuar negativamente.¹⁶¹ Sin embargo es necesario tener también presente que su punto de vista no se centra específicamente en los aspectos metodológicos, sino que las recomendaciones al respecto están basadas en un abordaje centrado en el riesgo que implica el ensayo para los sujetos de investigación.

¹⁵⁴ También conocidos como Data and Safety Monitoring Boards (DSMB), o Data and Safety Monitoring Committees (DSMC). FDA. Guidance for Clinical Trial Sponsors. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. Rockville-Maryland-USA: Food and Drug Administration; March, 2006. P. 1. En internet: <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>

¹⁵⁵ Aunque algunos ensayos clínicos requieren del monitoreo de los DMC, la FDA reconoce que no es necesario considerar su utilización en todos los ensayos. *Ibid.* P. 3.

¹⁵⁶ *Ibid.* P. 1.

¹⁵⁷ Karlberg JPE, Speers MA. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Hong Kong: Centro de Ensayos Clínicos, Universidad de Hong Kong; marzo de 2010. P. 27.

¹⁵⁸ La corrección en las recomendaciones del DMC al patrocinador dependerá de la planificación de los análisis interinos y del tipo de ensayo, siendo poco recomendable que se planteen cambios no planificados en un ensayo adaptativo con datos cegados. FDA. Op. Cit. P. 25-26. Ver también: FDA. Op. Cit. P. 5.

¹⁵⁹ Lin M, Shein-Chung C. Data Monitoring Committees in adaptive clinical trials. *Future Science [online]. Clin. Invest.* (2013) 3(7), 605-607. En internet: <https://www.openaccessjournals.com/articles/data-monitoring-committees-in-adaptive-clinical-trials.pdf>

¹⁶⁰ FDA. Op. Cit. P. 16.

¹⁶¹ *Ibid.* P. 4-5

De todos modos, en el caso de que se incorpore un DMC a un ensayo con diseño adaptativo, es necesario que los miembros de los DMC estén familiarizados con las dificultades que este tipo de diseño puede plantear, y su rol debe ser planificado en el marco de una clara comprensión de la metodología que implica el diseño adaptativo ya que una participación con demasiado margen de acción podría significar una fuente potencial de sesgo.¹⁶²

Además de sus tareas habituales, un DMC en un ensayo con diseño adaptativo podría tener otras funciones como: desarrollar un buen plan en el cual se aclararán al menos datos respecto de los procedimientos y quiénes serán los responsables de realizar las adaptaciones preplanificadas; la preservación de la información interina obtenida para que el sponsor no tenga acceso; y el planteo prospectivamente de mecanismos de seguridad (“firewall”) para mantener la integridad del ensayo; los actores con quienes se mantendrán los contactos y reuniones necesarios para el manejo de la información interina, como por ejemplo el departamento de estadística y de sistemas.¹⁶³

Si bien la FDA reconoce estas tareas como un segundo rol del DMC, es necesario considerar que, para cuidar la objetividad e integridad del ensayo, las tareas de monitoreo y de toma de decisión deberían recaer en diferentes grupos de individuos y no en un único DMC.¹⁶⁴

¹⁶² Coffey CS, Levin B, Clark C, Timmermann C, Wittes J, Gilbert P, Harris S. Overview, hurdles, and future work in adaptive designs: perspectives from a National Institutes of Health-funded workshop. HHS Public Access. Author manuscript Clin Trials. 2012 December; 9(6): 671-680. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570450/>

¹⁶³ Sanchez-Kam M, Gallo P, Loewy J, Menon S, Antonijevic Z, Christensen J, Chuang-Stein C, Laage T. A practical guide to data monitoring committees in adaptive trials. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2014, Vol. 48(3) 316-326.

¹⁶⁴ Gallo P. Confidentiality and trial integrity issues for adaptive designs. Drug Information Journal, Vol 40. pp. 445-450, 2006.

Capítulo III. Dimensión de problemas morales

Ezequiel Emanuel¹⁶⁵, como se señaló anteriormente, propone una lista de cuestiones para la consideración ética de las investigaciones que reúne aquellos que, según su punto de vista, aparecen de modo separado en los tratados más importantes. En efecto, para el autor, tales cuestiones constituyen un marco sistemático y más racional para determinar si una investigación es considerada moralmente correcta. Estos aspectos son: valor de la investigación; validez científica; selección equitativa del sujeto; proporción favorable de los riesgos y beneficios; evaluación independiente; respeto de los sujetos de investigación; y el consentimiento informado.

Por su parte Santi entiende que la ética de la investigación debe unificar las miradas tradicionales desde la metodología y desde la teoría, para construir una mirada ética de los problemas de las investigaciones.¹⁶⁶¹⁶⁷

Partiendo de estos supuestos, la construcción de las subdimensiones planteadas en los apartados previos permite ampliar la mirada moral clásica, incorporando los principios propuestos por Emanuel, pero de un modo *dialógico* para reflexionar moralmente sobre los diseños adaptativos desde la responsabilidad según los roles.

La protección del sujeto de investigación

¿Pueden los diseños adaptativos proteger efectivamente a los sujetos de investigación? No es posible responder a este interrogante sin plantear otro que resulta esencial: ¿qué significa proteger a los sujetos de investigación? Y para responder a este interrogante es necesario partir de la idea de que la ética de la investigación ha atravesado diferentes

¹⁶⁵ Emanuel E, Wendler D, Killen J, Grady C. Op. Cit.

¹⁶⁶ Santi MF. Op. Cit. P. 83-87.

¹⁶⁷ Debido a la particularidad de los diseños adaptativos, es necesario superar la mirada moral clásica. Piantadosi. Op.Cit. P. 65-66.

períodos, caracterizados cada uno de ellos por principios particulares, concepciones diferentes del sujeto de investigación y de la investigación misma, así como la teoría filosófica que subyace. Pero se puede afirmar que los principios relacionados con la ética de la investigación se centran hoy en un principio más general: minimizar la explotación.¹⁶⁸

Este concepto puede resultar complejo en su comprensión, sin embargo, la idea central es que para que exista explotación debe existir una situación desfavorable del balance entre los riesgos y los beneficios. Aunque también es necesario considerar que en toda investigación los sujetos constituyen un medio para el beneficio de otros,¹⁶⁹ en tanto el principal beneficiario de una investigación es la sociedad.¹⁷⁰

La selección equitativa del sujeto constituye otro aspecto fundamental en la ética de investigación según la perspectiva de Emanuel, que está estrechamente relacionado con el concepto de justicia distributiva. La selección equitativa del sujeto implica, según el autor, las siguientes cuestiones: se deben seleccionar sujetos por razones relacionadas con los interrogantes planteados en la investigación, lo que implica que a todos los grupos se les ofrezca la posibilidad de participar, sin distinciones; la equidad en la selección implica que los reclutados estén en condiciones de recibir los beneficios de la investigación si resulta exitosa; y la equidad en la selección está estrechamente relacionada con el balance de riesgos y beneficios, debiendo estar diseñada para disminuir los riesgos y maximizar los beneficios.¹⁷¹

¹⁶⁸ Wertheimer A. Exploitation in clinical research. En: Emanuel E et. al. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York: Oxford University Press; 2008. P. 201.

¹⁶⁹ Sin embargo, existirá una dificultad en el análisis de este concepto cuando se plantea una situación de explotación con consentimiento, y más difícil aún si de la transacción resulta un beneficio para ambas partes. Entonces al momento de evaluar la protección del sujeto de investigación deberá tenerse presente además de la posibilidad de existencia de explotación, si es consensuada o no, y si ésta produce un daño o un beneficio para el sujeto. Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Stepke FL, Quezada Sepúlveda A. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003. En internet: <http://www.libros.uchile.cl/258>. P. 84.

¹⁷⁰ *Ibid.* P. 88.

¹⁷¹ Emanuel E. Op. Cit. P. 88.

Este punto puede plantear una situación problemática para los diseños adaptativos ya que pueden entrar en conflicto con el principio de justicia debido a que, de acuerdo con las diferentes adaptaciones que pueden practicarse en este tipo de ensayos, la selección de los sujetos podría no ser equitativa, y los riesgos a los que se exponen los sujetos de investigación no estarían equitativamente distribuidos.

Pero si bien los riesgos y beneficios no son usualmente sopesados por los individuos, sí lo son por los actores involucrados en la planificación y en la revisión independiente del protocolo, siendo estos actores quienes deberán determinar si el ensayo puede ser viable.¹⁷² Este es el momento en el que los comités de ética y los comités de monitoreo de datos deberán aplicar sus conocimientos al servicio de la protección de los sujetos de investigación.

En este sentido el consentimiento informado constituye un aspecto fundamental en el cuidado del sujeto de investigación, como ocurre en toda investigación, pero muy especialmente en los diseños adaptativos, ya que tanto para la correcta comprensión de los riesgos y beneficios, como para la selección equitativa del sujeto será necesario un proceso de reflexión que se adecue a los sujetos. Sin embargo, quedan abiertos algunos interrogantes, ¿cómo se manejará esa información? ¿Cómo se reflejarán en el proceso del consentimiento los posibles cambios en la evolución del ensayo a partir de los análisis interinos?

Por lo tanto, se puede plantear como necesario para la reflexión ética del cuidado del sujeto de investigación en el marco de los diseños adaptativos que si bien, las investigaciones son necesarias, estas deben desarrollarse de modo que proporcionen un balance de riesgos y beneficios favorable, y que respeten los derechos individuales y de las comunidades, en un marco de respeto por el principio de justicia.¹⁷³ En este sentido los ECAs parecen ser una estrategia interesante, teniendo en cuenta la historia, el presente y el futuro de las necesidades en salud y las posibilidades concretas de dar respuestas, en menor tiempo, promoviendo un balance de riesgos beneficios favorable a

¹⁷² Ibid. P. 89.

¹⁷³ Emanuel EJ, Grady C. Four paradigms of clinical research and research oversight. En: Emanuel E et. al. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York: Oxford University Press; 2008. P. 229.

los sujetos de investigación, pero haciendo prevalecer en todo momento el derecho del sujeto de investigación a estar informado correctamente, más allá de las dificultades metodológicas que pueda presentar este tipo de diseño.

El valor social del ensayo clínico adaptativo

¿La investigación proyecta resultados útiles y novedosos? ¿Puede efectivamente llevarse a la práctica tanto la investigación como el producto de esta? Estos son algunos de los interrogantes que deberían ser considerados en la planificación para evaluar el verdadero valor de la investigación respecto del juicio sobre su importancia social, científica o clínica.¹⁷⁴

En tanto el escenario de una investigación constituye un espacio de intersección de diferentes campos, se presentan diferentes intereses específicos¹⁷⁵ dados por los diferentes modos de interpretación del por qué se realiza una investigación. Así, el valor social aparece como un requisito mínimo para la justificación de cualquier investigación, es decir que una investigación debe justificarse únicamente si utiliza responsablemente los recursos que son siempre limitados, y por supuesto, si protege a los sujetos de cualquier tipo de explotación.¹⁷⁶ Esto implica que, en la evaluación de su valor, los planificadores de una investigación deberán cuestionarse acerca de sus resultados posibles y por supuesto, sus riesgos.¹⁷⁷

El valor social, que es inherente a las investigaciones en general, puede ser interpretado con cierta particularidad en los ensayos adaptativos, planteando a priori, que este tipo de diseño parece cumplir con este principio al disminuir los costos, y al acortar los tiempos de una investigación.

Sin embargo, en términos de distribución responsable de recursos, el principio que subyace es el de justicia distributiva,^{178 179} y esta cuestión, como se observó en el

¹⁷⁴ Emanuel E. Op. Cit. P. 85.

¹⁷⁵ Bourdieu P, Wacquant L. Una Op. Cit. P. 173-175.

¹⁷⁶ Emanuel E. Op. Cit.

¹⁷⁷ Emanuel E. Ibíd.

¹⁷⁸ Emanuel E. Ibíd.

apartado previo, podría plantear para el caso de los ensayos adaptativos una situación problemática que se relaciona con la selección equitativa de los sujetos y con la distribución de riesgos y beneficios.¹⁸⁰

En primer lugar, es necesario comprender que la amplitud y abstracción conceptual que caracteriza al principio de justicia plantea que su aplicación práctica requiera de considerar un análisis individual y social,¹⁸¹ en un momento histórico dado.¹⁸²

Consecuentemente y de un modo general, esto implica que se puede aceptar que este principio puede ser aplicado a diferentes etapas del ensayo clínico, pero durante la etapa de selección de los sujetos, pueden expresarse estos dos niveles del mismo principio, el social y el individual, determinando que cualquier miembro de la comunidad pueda participar, sin distinciones de ningún tipo.¹⁸³

Ahora bien, considerando que otra de las características centrales de estos diseños es la posibilidad de reasignar a los sujetos de investigación e inclusive ir incorporando sujetos a medida que los resultados interinos vayan surgiendo, se podría estar frente a la

¹⁷⁹ En un interesante trabajo basado en el contexto brasilero, que partió de una búsqueda en bibliotecas virtuales tomando como claves los conceptos de “justicia (justice)”, “justicia social o (social justice)” combinada con los descriptores “ética en investigación (ethics research)”, “ensayo clínico (clinical trials)”, y “medicamentos (medicines)”, se desprende que los conflictos morales relacionados con la ética de la investigación deben ser abordados desde la mirada de la justicia distributiva, incorporando la idea de justicia como equidad. Ferreira da Silva C, Ventura M, García Serpa Osorio de Castro C. Perspectivas bioéticas sobre la justicia en los ensayos clínicos. *Rev. bioét.* 2016; 24(2): 292-303. P. 294-295. En internet: http://www.scielo.br/pdf/bioet/v24n2/es_1983-8034-bioet-24-2-0292.pdf

¹⁸⁰ Es necesario tener en cuenta que la selección equitativa de los sujetos es sólo un componente del concepto de justicia en la distribución de riesgos y beneficios de una investigación. Meltzer LA, Childress JF. What is fair participant selection. En: Emanuel E, et. al. *Op. Cit.* P. 383.

¹⁸¹ Ferreira da Silva C, Ventura M, García Serpa Osorio de Castro C. *Op. Cit.* P. 296.

¹⁸² Los principios no son “relativistas”, pero es necesario que se practiquen adaptaciones o balances en los principios universales en relación con el riesgo, en relación con los recursos, y a las prácticas sociales del contexto particular en donde se desarrolla la investigación. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 189, Issue 5, 1 March 2004, pages 930-937. En internet: <https://doi.org/10.1086/381709>.

¹⁸³ Ferreira da Silva C, Ventura M, García Serpa Osorio de Castro C. *Op. Cit.* P. 295.

posibilidad de que los riesgos y los tiempos a los que se exponen los sujetos que ingresaron en las etapas iniciales, no sean exactamente los mismos a los que se exponen quienes ingresan en etapas posteriores. Por lo tanto, podría sostenerse que a pesar de que en los ensayos adaptativos la distribución de recursos apunte a la equidad, los riesgos y beneficios, no estarían distribuidos equitativamente según las etapas del ensayo que se esté considerando.¹⁸⁴¹⁸⁵¹⁸⁶

Pero también es necesario considerar que en todo ensayo clínico que utiliza un algoritmo de aleatorización se establece una distribución que puede ser beneficiosa o no según la rama a la que sea asignado el sujeto. Por lo tanto, a pesar de la situación de inequidad que podría plantear la asignación y/o reasignación de sujetos a las ramas más exitosas, hay que destacar que los diseños adaptativos ofrecen la oportunidad de exponer menos sujetos y por menos tiempo a las ramas menos exitosas y/o inefectivas, si se los compara con los diseños aleatorizados tradicionales.¹⁸⁷

Por otra parte, es importante recordar que una de las etapas necesarias y específicas de los diseños adaptativos tiene que ver con la simulación. En esta etapa los diseñadores deberían plantear escenarios posibles en un rango de amplitud dado por la información de la que se dispone previamente y por las características de lo que se está estudiando. Al plantearse escenarios hipotéticos se están considerando datos relacionados con los resultados del ensayo que si bien, no serán exactos, pueden ser de utilidad para evaluar su valor social potencial.

¹⁸⁴ N. de A. Es necesario aclarar que el concepto de justicia distributiva utilizado en este apartado no incorpora las cuestiones relativas a la distribución de los beneficios posteriores a la investigación, cuestión que no parece presentar una particularidad en los ECAs que lo diferencie de las cuestiones generalizables a cualquier investigación. Lo mismo sucede con los aspectos relacionados con el uso de placebo. El lector interesado en profundizar las cuestiones de ética de la investigación desde el punto de vista del principio de justicia podrá revisar el artículo de Ferreira da Silva C, Ventura M, García Serpa Osorio de Castro C. *Ibíd.*

¹⁸⁵ Global Forum on Bioethics in Research. *Op. Cit.* P. 5.

¹⁸⁶ Algunos autores van más allá y plantean la necesidad de reflexionar acerca del concepto de equipoise y de cómo este se iría perdiendo a medida que los resultados interinos van arrojando información respecto del tratamiento en evaluación. *Ibíd.* P. 5.

¹⁸⁷ Premier Research [sitio web]. How Adaptive Design Clinical Trials Uphold These 3 Core Ethical Principles. [august 15, 2017]. En internet: <https://premier-research.com/perspectives-adaptive-design-ethical-principles/>

El valor social de los ECAs entonces puede considerarse de un modo general, como un punto a favor, en tanto podrían optimizar la distribución de recursos para la búsqueda de respuestas a los problemas de salud. Sin embargo, se deberá prestar cuidadosa atención para que el desequilibrio negativo en la carga de riesgos y beneficios a la que se exponen los sujetos que no son asignados a las ramas más exitosas del estudio, no supere el valor social de la investigación. En el análisis ético de estos aspectos deberán aparecer los actores encargados de evaluar de modo objetivo e independiente, el valor de toda investigación, cuestión que se desarrollará más adelante.

Integridad del ensayo clínico adaptativo

“La pregunta habitual resulta ser: ¿efectivo comparado con qué? Y la respuesta es: con la probabilidad de que la droga sea efectiva, calculada antes del ensayo en curso”¹⁸⁸

La integridad y validez científica de un ensayo clínico constituyen requisitos “*previos e innegociables*”¹⁸⁹ de todo ensayo clínico, independientemente de su diseño.

Cuando se habla de ensayos clínicos adaptativos se está haciendo referencia a aquellos diseños que, aprovechando la información obtenida durante su desarrollo, plantean modificaciones rigurosamente planificadas en el protocolo,¹⁹⁰ y que se hacen efectivas

¹⁸⁸ Lowe D. Op. Cit.

¹⁸⁹ Emanuel E. Op. Cit. P. 85.

¹⁹⁰ FDA. Op. Cit. P. 4.

en momentos específicos, buscando optimizar su proceso,¹⁹¹ pero resguardando la validez y la integridad.¹⁹²¹⁹³¹⁹⁴¹⁹⁵

Puede generalizarse que todos los diseños adaptativos comparten una etapa con fases de aprendizaje y confirmación con un desarrollo similar a otros tipos de estudios (fase I, II y III), aunque luego se le permite aplicar modificaciones en aspectos como la hipótesis, algunos parámetros del diseño,¹⁹⁶ y hasta el análisis estadístico.¹⁹⁷

Para clasificar de algún modo a los diseños adaptativos, se los puede considerar según el tipo de enmascaramiento involucrado, pudiendo encontrarse dos grupos: con o sin enmascaramiento total.¹⁹⁸¹⁹⁹ Entre éstos últimos, según la FDA, se encuentran los siguientes posibles diseños según sus particulares adaptaciones:

- Diseño por grupos secuenciales;
- Reasignación del tamaño de la muestra;
- Adaptación bayesiana²⁰⁰²⁰¹ del tamaño de muestra;
- Grupo secuencial por grupos con reasignación simple del tamaño de muestra;
- Abandono de un brazo del estudio;

¹⁹¹ EUPATI. Nuevas estrategias de ensayos clínicos: diseños de adaptación. EUPATI-Academia Europea de Pacientes. En internet: <https://www.eupati.eu/es/desarrollo-y-ensayos-clinicos/nuevas-estrategias-de-ensayos-clinicos-disenos-de-adaptacion/>

¹⁹² *Ibíd.*

¹⁹³ Chow Shein-Chung, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials—a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008;3:11. En internet: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-11>

¹⁹⁴ Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, et. al. Adaptive designs in clinical drug development—an executive summary of the PhRMA Working Group

¹⁹⁵ Mahajan R, Gupta K. .Op. Cit.

¹⁹⁶ EUPATI. Op. Cit.

¹⁹⁷ FDA. Op. Cit. P. 2.

¹⁹⁸ EUPATI. Op. Cit.

¹⁹⁹ FDA. Op. Cit.

²⁰⁰ Es un común asociar el término adaptativo a la estadística bayesiana como sinónimos. Si bien esto es un error (ya que el diseño puede o no utilizar métodos estadísticos bayesianos) es interesante tener en cuenta que a medida que el diseño del ensayo se complejiza el abordaje bayesiano parece ser el más adecuado. Esto se debe a que el abordaje bayesiano se basa en la utilización de la nueva información a medida que aparece, con lo cual un ensayo basado en este modo estadístico obtendrá el valor de probabilidad de la efectividad de una droga, en lugar de determinar la probabilidad de que la eficacia pueda ocurrir por casualidad (que es lo que aportan los diseños frecuentistas). Lowe D. Op. Cit. P. 2-3.

²⁰¹ Si bien todos los diseños bayesianos pueden ser considerados adaptativos, no todos los adaptativos son bayesianos. Coffey CS, Levin B, Clark C, Timmermann C, Wittes J, Gilbert P, Harris S. . Op. Cit.

- Cambio en la proporción (o ratio) de aleatorización;²⁰²
- Investigación de superioridad y de inferioridad;
- Enriquecimiento adaptativo;
- Adaptación del endpoint;
- Planeamiento de adaptación según la información total obtenida; y
- Estudios de fases combinadas.

Otro modo de clasificarlos es categorizarlos según determinadas reglas: regla de asignación, que determina como se asignarán los sujetos a las diferentes ramas y comprende aleatorización según respuesta, y asignación adaptativa de covariables; regla de muestreo, que define cuántos sujetos serán asignados a la siguiente etapa, y comprende el diseño de reestimación del tamaño de muestra, con o sin enmascaramiento, y el diseño de drop-the-looser; la regla de detención, que determina la terminación del ensayo y puede ser el diseño de grupos secuenciales, y diseño adaptativo de cambio de tratamiento; y finalmente la regla de decisión, que involucra cambios no incluidos en las categorías anteriores, y consiste en el diseño de adaptación de hipótesis, y cambio del endpoint primario, o método estadístico, o el diseño de población objeto de estudio. Puede existir una quinta regla, consistente en múltiples adaptaciones, y también ensayos de fase combinada o “seamless” de fase II/III.²⁰³

Por su parte, la FDA enumera una serie de consideraciones especiales dentro de las cuales se encuentran algunas adaptaciones como: cambios que no son planificados en el protocolo, con o sin enmascaramiento, diseños adaptativos por endpoints de seguridad, adaptaciones en diseños sin enmascaramiento (open-label), diseños observacionales de un solo brazo sin control.

²⁰² Las adaptaciones de aleatorización pueden utilizar adaptación por respuesta o RAR (response adaptive randomization), aleatorización adaptativa por covariable o CAR (covariate adaptive randomization), o una combinación de ambas. Con RAR la asignación se define en base a las respuestas observadas en los sujetos anteriores, mientras que con CAR la asignación es definida para reducir el desequilibrio de las covariables entre los grupos. *Ibíd.*

²⁰³ Mahajan R, Gupta K. *Op. Cit.*

Teniendo en cuenta esta amplia variedad de diseños que pueden ser considerados adaptativos y considerando que incluso esta gran variedad de adaptaciones puede ser en sí misma una fuente de problemas, sobre todo en cuestiones normativas, el interrogante que puede plantearse es: ¿se puede garantizar la integridad y asegurar la validez de estos diseños?

Para la FDA la integridad hace referencia a la credibilidad del estudio, y constituye en sí misma un principio,²⁰⁴ mientras que la validez se refiere a la posibilidad de hacer inferencias científicamente sólidas. Exigir estas cuestiones se funda éticamente sobre los mismos argumentos mediante los cuales se solicita que las investigaciones tengan valor social, esto es el uso racional de los recursos (limitados) y la búsqueda de evitar la explotación.²⁰⁵ Si bien los requisitos de validez e integridad²⁰⁶ son generalizables para cualquier ensayo clínico, en el caso de los ECAs son insoslayables, en tanto las adaptaciones plantean complicaciones al momento de controlar las chances de arribar a conclusiones erróneas y proporcionar resultados confiables para resguardar la integridad del ensayo.²⁰⁷

En efecto, es a partir de las adaptaciones que aparecen las críticas más fuertes que se les hace a los ECAs, fundamentadas en aspectos metodológicos, mayormente asociados a cuestiones estadísticas, como la aparición de sesgo, error de tipo I y II, y la obtención de inferencias no válidas o conclusiones erróneas.²⁰⁸

²⁰⁴ Emanuel E. Op. Cit. P. 85.

²⁰⁵ *Ibid.* P. 85.

²⁰⁶ Para Emanuel la validez científica es una “condición previa (...) una exigencia no negociable”. *Ibid.* P. 85.

²⁰⁷ FDA. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Draft guidance. U.S. Department of Health and Human Services-FDA. Silver Spring: FDA; 2018. P. 7-9. En internet: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf>

²⁰⁸ En el apartado de *Sesgo, error e inferencias no válidas... ¿las amenazas de los diseños adaptativos?* (P. 57) se profundizarán estos aspectos.

Estas posibles complicaciones se relacionan con la incorrecta utilización de los métodos clásicos para determinar algunos elementos estadísticos esenciales.²⁰⁹ Pero para disminuir su injerencia, existen herramientas que colaboran con los diseños adaptativos con el fin de proteger la integridad,²¹⁰ sin embargo en este punto es necesario aclarar que por un lado no existen herramientas para todas las adaptaciones, y por otro, el desarrollo de cada una de las herramientas existentes, escapa a los objetivos de esta tesis.

Pero de un modo general se puede afirmar que para que las adaptaciones mantengan la integridad del ensayo, éstas deben ser rigurosamente preplanificadas,^{211 212} debe protegerse la información surgida de los análisis interinos, y es recomendable la utilización de mecanismos de simulación, constituyendo estas las principales herramientas para tratar de disminuir el sesgo y la interpretación errónea de los resultados.²¹³²¹⁴

La preplanificación y el monitoreo de las adaptaciones... ¿al servicio de la validez e integridad?

Como se observó previamente la variedad de diseños que utilizan el concepto metodológico de adaptabilidad es amplia. Sin embargo es necesario hacer una distinción entre adaptabilidad y flexibilidad, concepto que ha sido muy íntimamente asociado a los

²⁰⁹ En cualquier ensayo clínico hay determinaciones estadísticas fundamentales como el estimado del efecto del tratamiento, los intervalos de confianza y el valor *p*. Pallman P, et al. Adaptive in clinical designs trials: why use them, and how to run and report them. BMC Medicine [internet]. 2018. En internet: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1017-7> .

²¹⁰ *Ibíd.*

²¹¹ FDA. Op. Cit. P. 3.

²¹² Mahajan R, Gupta K. Op. Cit.

²¹³ Por este motivo los autores recomiendan que los ensayos con diseños adaptativos deben ser correctamente publicados. Pallman P, et al. Op. Cit.

²¹⁴ Y cuando no existen herramientas específicas para estas complicaciones, es recomendable consultar experiencias previas de ensayos similares. *Ibíd.*

diseños adaptativos.²¹⁵ Por adaptativo, como se señaló anteriormente, se entiende a aquellos diseños que requieren una profunda comprensión del contexto y de presupuestos estadísticos,²¹⁶ y que con el objetivo de guardar integridad y validez²¹⁷²¹⁸ por regla especifican con anterioridad las posibles adaptaciones,²¹⁹²²⁰²²¹ y esto difiere del concepto de diseños flexibles en el que se permiten adaptaciones tanto planificadas como no planificadas.²²²²²³

No obstante, a pesar de esta diferenciación, es la propia FDA quien plantea que en determinados casos las adaptaciones pueden ser ejecutadas luego de iniciado el ensayo, y sin haber sido preplanificadas, e incluso a partir de información externa. Sin embargo, estos cambios podrían ser efectuados respetando la validez del estudio siempre y cuando se mantengan completamente ocultos los datos obtenidos del grupo de tratamiento, tanto para el patrocinador como para la FDA e incluso el DMC.²²⁴²²⁵

Este interés en la rigurosa planificación y su correcta documentación está orientado al cuidado de la confidencialidad de los resultados interinos y de la integridad del ensayo clínico adaptativo. Por lo tanto, los cambios no planificados a partir de la información surgida del análisis interino e incluso en estudios no cegados, serían recomendables para

²¹⁵ La FDA plantea errónea la consideración de un diseño que establezca modificaciones, como el tamaño de la muestra, luego de observar los resultados. Estas modificaciones son sólo válidas si se plantean correctamente en la etapa de diseño. FDA. Op. Cit. P. 18-19.

²¹⁶ Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Op. Cit.

²¹⁷ Para la FDA la integridad hace referencia a la credibilidad del estudio, mientras que la validez se refiere a la posibilidad de hacer inferencias científicamente sólidas. FDA. Op. Cit. P. 2.

²¹⁸ Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Op. Cit.

²¹⁹ Coffey CS, Levin B, Clark C, Timmermann C, Wittes J, Gilbert P, Harris S. . Op. Cit.

²²⁰ La FDA plantea la posibilidad que tienen los sponsors de concretar las modificaciones correctamente preplanificadas de un modo científicamente válido, a partir de la información acumulada. De hecho, si esas modificaciones se realizaran sin haber sido pre planificadas admiten que la validez del estudio y la posibilidad de entrar en una etapa de comercialización del dispositivo, entran en un serio riesgo. FDA. Op. Cit. P. 3.

²²¹ Pallman P, et al. Op. Cit.

²²² Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Op. Cit.

²²³ Werner B, Koenig F, Bauer P. Multiplicity and flexibility in clinical trials. *Pharmaceutical Statistics. Pharmaceut. Statist.* 2007; 6: 205–216. Published online 2 August 2007 in Wiley InterScience. En internet: <https://pdfs.semanticscholar.org/ac00/8b35be5165e50134c542fdd37c14dca6391c.pdf>

²²⁴ FDA. Op. Cit. P. 26-27.

²²⁵ Ibid. P. 28.

los estudios de probabilidad de etapas tempranas, pero no para los estudios principales.²²⁶

Sin embargo, es nuevamente la FDA quien plantea una consideración particular para aquellos estudios que no están cegados, o estudios “open-label”. En estas circunstancias el diseño adaptativo acarrea ciertas dificultades relacionadas con la introducción de sesgo operativo, en donde la pre planificación, si bien no puede identificar el riesgo de que aparezca, puede disminuir la posibilidad de cambios no planificados.²²⁷ Por otra parte, para el caso de los estudios observacionales, deben efectuarse las medidas necesarias para que el personal encargado de las comparaciones esté cegado a los resultados de todas las ramas.²²⁸ Y en el caso de los diseños basados en adaptaciones surgidas de datos no enmascarados, la planificación requiere de un cuidadoso estudio y es recomendable la comunicación con los agentes reguladores para considerar su viabilidad.²²⁹

Resulta entonces necesario que durante la etapa de planificación se consideren las estrategias adecuadas para asegurar que los sujetos de investigación, los investigadores y el patrocinador no tengan acceso a la información surgida de los análisis interinos. Esto se debe a que de este modo se disminuye la probabilidad de que ocurran cambios no planificados a partir de la información acumulada, cuestión que podría plantear dudas respecto de las intenciones de los sponsors, poniendo seriamente en cuestión la eficiencia del estudio.²³⁰

Adicionalmente, al asegurar la limitación del acceso a la información surgida de los análisis interinos se está otorgando mayor seguridad en la calidad de la conducta del

²²⁶ *Ibíd.* P. 27.

²²⁷ *Ibíd.* P. 29-30.

²²⁸ FDA. P. 30-31.

²²⁹ *Op. Cit.* P. 17.

²³⁰ FDA. *Ibíd.* P. 24.

ensayo,²³¹ ya que el acceso a esa información por parte de los investigadores puede afectar negativamente la postura del sujeto de investigación comprometiendo al ensayo en su habilidad para llegar a sus objetivos de modo confiable.²³²

La planificación también debe involucrar el plan de monitoreo que cae bajo la responsabilidad del patrocinador junto a la tarea de supervisión de todo el desarrollo del ensayo, para garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar del sujeto de investigación, así como la calidad de la investigación, monitoreando la conducta de los actores involucrados y el progreso del ensayo.²³³

Es necesario tener presente que tanto la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de 1996 de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH-E6) como los International Standards Organization Clinical investigation of medical devices for human subjects—good clinical practice (ISO 14155:2011) de 2011—plantean la necesidad de monitorear los ensayos, pero ambos aceptan flexibilidades.

En ICH-E6 se les pide a los sponsors que consideren los objetivos, el tipo de diseño y su complejidad, el tamaño de la muestra, y los endpoints para la determinación del tipo de monitoreo y su duración. Mientras que el standard ISO va un poco más allá, considerando que estos factores deben ser utilizados para desarrollar un plan de monitoreo consistente con las recomendaciones de la FDA.²³⁴

Si bien el monitoreo puede involucrar otras tareas, según la FDA²³⁵ esta función incluye los métodos usados por el patrocinador, o las empresas contratadas para tal fin (Contract

²³¹ FDA. *Ibíd.* P. 24.

²³² FDA *Ibíd.* P. 24.

²³³ FDA. *Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations—A risk-Based Approach to Monitoring.* Silver Spring-USA: U.S. Department of Health and Human Services-FDA; 2013. P. 2, 5. En internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf>

²³⁴ *Ibíd.* P. 2, 5.

²³⁵ *Ibíd.* P. 3.

Research Organization o CRO), para supervisar la conducta de los investigadores, y el reporte de datos provisto por estos actores. Las actividades consideradas incluyen la comunicación con el investigador y el equipo, revisión de los procesos, procedimientos y registros en el sitio de investigación, y la exactitud de los datos enviados al patrocinador.²³⁶

El monitoreo basado en abordajes que consideran los riesgos de los datos y de los procesos de la investigación involucran la planificación de estrategias individualizadas según los requerimientos del diseño, siendo más recomendable un monitoreo centralizado que un monitoreo basado en visitas al sitio de investigación para los diseños más complejos y que involucran varios locus de investigación.²³⁷

El monitoreo individualizado para el sitio de investigación es llevado a cabo por personal del patrocinador en el sitio donde se lleva a cabo la investigación. Allí se pueden identificar errores en el ingreso de los datos, datos perdidos en los registros, se verifica que toda la documentación relacionada con la investigación está correctamente preservada y se evalúa la concordancia entre el protocolo y el desarrollo efectivo de la investigación. En otras palabras, el monitoreo in situ puede dar una idea general de la calidad del desarrollo del ensayo como el respeto del protocolo en sus detalles, la minuciosidad de la documentación y el accionar del investigador.²³⁸

²³⁶ En su documento, la FDA practica un recorte de diferentes acepciones del término “monitoreo”, reconociendo que existe un amplio rango de estrategias y tareas utilizadas para este fin. Según este recorte, el monitoreo hace referencia de modo general a las tareas que pueden estar involucradas en la supervisión de una investigación clínica que involucra drogas, productos biológicos, dispositivos médicos y cualquier combinación en humanos. *Ibíd.* P. 3.

²³⁷ *Ibíd.* P. 4.

²³⁸ *Ibíd.* P. 6-7.

Ninguna investigación está libre de errores, los cuales pueden aparecer en cualquier etapa: en la planificación, la conducción, el análisis, la presentación de los resultados y en la publicación.²³⁹²⁴⁰ Los errores pueden originarse de modo aleatorio, es decir, por azar, incidiendo en una menor precisión de los resultados obtenidos. Este es el llamado error aleatorio. Por otra parte, los errores pueden aparecer en forma sistemática, afectando la validez interna e invalidando los resultados de la investigación. A estos errores se los llama sesgos, y se podrían entender como la diferencia entre lo que se está valorando y lo que se cree que se está valorando.²⁴¹

En los ensayos clínicos un componente de la efectividad del tratamiento e incluso de su seguridad es la probabilidad de rechazo de la hipótesis nula. Si esta es rechazada en un valor significativo con resultados clínicos comprobados, la efectividad del tratamiento es comprobada. Sin embargo, es posible que la hipótesis nula sea rechazada mientras el tratamiento es inefectivo, siendo esto el llamado error Tipo I. Por su parte si la hipótesis nula no es rechazada, mientras en la práctica el tratamiento es efectivo, se está en presencia del error Tipo II.²⁴²

De este modo la probabilidad total de refutación de la hipótesis nula o tasa de error Tipo I es un aspecto esencial, ya que dependiendo de la fase del estudio esto puede significar la puesta en el mercado de un tratamiento inefectivo o incluso dañino. Y en el caso de los diseños adaptativos, la chance de aparición de error de Tipo I es muy factible, dependiendo esencialmente del tipo de adaptación involucrada,²⁴³ y de la multiplicidad

²³⁹ Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. *Int. J. Morphol.*, 33(3):1156-1164, 2015. P. 1156.

²⁴⁰ Pallman P, et al. *Op. Cit.*

²⁴¹ Manterola C, Otzen T. *Op. Cit.* P. 1156.

²⁴² FDA. *Op. Cit.* P. 3.

²⁴³ Más aún, dependiendo del tipo de adaptación utilizada, la tasa de error Tipo I considerada previamente al ensayo puede terminar siendo considerablemente superior en la práctica. Pallman P, et al. . *Op.Cit.*

de los análisis interinos.²⁴⁴ Y si bien el análisis puntual de cada tipo de adaptación y el modo en el que ésta puede inflar la tasa de errores excede a los objetivos de la presente tesis, es necesario generalizar algunos aspectos.

La aparición de sesgos es una característica comúnmente asociable a los diseños adaptativos, constituyendo una seria amenaza a la integridad del ensayo.²⁴⁵ La FDA sugiere la toma de medidas para minimizar este riesgo, apuntando a considerar, durante la etapa de planificación, las estrategias tendientes a limitar el acceso a la información resultante de los análisis interinos. También hace énfasis en la necesidad de limitar el acceso al algoritmo de adaptación, permitiendo que tenga este acceso únicamente el comité de monitoreo de datos y el agente regulador, evitando en la medida de lo posible el acceso del investigador. Esto protege la integridad del ensayo al reducir el riesgo de que los investigadores hagan inferencias de los datos interinos ya que esto podría afectar los resultados. Para ello la FDA sugiere la documentación del algoritmo de adaptación en un plan de análisis estadístico, separado del documento principal del protocolo.²⁴⁶

Las estrategias para preservar la confidencialidad de los datos interinos según la FDA pueden tener dos alternativas: por un lado, es posible incorporar al rol del DMC la tarea de toma de decisión a partir de los análisis interinos; mientras que otra posibilidad es la incorporación de un cuerpo de expertos en el manejo de estrategias adaptativas abocado únicamente al proceso de toma de decisión a partir de los datos interinos.

La primera opción disminuye los desafíos logísticos que suponen la necesidad de seleccionar cuidadosamente que información compartir entre diferentes cuerpos de monitoreo; mientras que en la segunda opción requiere la incorporación de expertos en ambos cuerpos de monitoreo, permitiendo al DMC abocarse a su tarea principal, es

²⁴⁴ Existen otras fuentes que pueden inflar la tasa de error Tipo I, como la multiplicidad de endpoints, múltiples subgrupos, múltiples exposiciones o dosajes, o una combinación de todos en un análisis interino. FDA. Op. Cit. P. 13.

²⁴⁵ FDA. *Ibíd.* P. 10.

²⁴⁶ *Ibíd.* P. 36.

decir, al control de la integridad del ensayo y la seguridad de los sujetos de investigación.²⁴⁷

En resumen, para preservar la integridad del ensayo adaptativo es necesario tener algunos aspectos en cuenta. En primer lugar, es necesario que el sponsor y el agente regulador comprendan correctamente las características operativas del diseño, entre las cuales se encuentran las posibilidades de aparición de sesgos y/o conclusiones incorrectas, es decir, falsos positivos o error Tipo I, y falsos negativos o error Tipo II, ya que estos puntos determinarán el poder estadístico del ensayo.

En segundo lugar, la preplanificación deberá documentar correctamente el momento y/o tipo de evento que determinarán los análisis interinos, así como las estrategias de monitoreo.

En tercer lugar, la confidencialidad de la información es esencial, por lo tanto, en aquellos ensayos en los que hay acceso a la información de los análisis interinos, se deberá limitar a aquellos actores que inevitablemente deban acceder por cuestiones metodológicas, evitando que accedan los sujetos, los investigadores, y el patrocinador. Esto también plantea la necesidad de tomar medidas de seguridad para evitar que cualquier actor pueda sospechar o practicar inferencias a partir de los sucesos de la investigación. Estos mecanismos o “firewalls”²⁴⁸ también deben ser claramente planificados previamente.

Pero ¿se pueden controlar de antemano estos aspectos en el diseño adaptativo? Como una sugerencia por parte de los agentes reguladores para minimizar las chances de estas potenciales complicaciones en los diseños adaptativos, aparecen las simulaciones,

²⁴⁷ FDA. Op. Cit. P. 36.

²⁴⁸ N. de A. La FDA habla de “firewalls” para considerar las estrategias necesarias para la protección del enmascaramiento en los documentos citados en la presente tesis.

herramientas que pueden utilizarse para medir la tasa potencial de error Tipo I y la seguridad y el poder de su diseño, colaborando con la etapa de preplanificación.²⁴⁹

La simulación... ¿al servicio del ensayo clínico adaptativo?

De acuerdo con algunos datos estadísticos del año 2014 respecto de los desarrollos exitosos de ensayos clínicos, se estima que el 36% de los agentes experimentales de Fase I fallan en su intento de pasar a Fase II; el 68 de Fase II fallan al pasar a Fase III; y finalmente el 17% de Fase III no son aprobados por las agencias reguladoras. Esto les significa a las grandes empresas farmacéuticas²⁵⁰ un costo aproximado de u\$s5 billones debido a fallas en el desarrollo de una nueva droga.²⁵¹

Los avances en los sistemas informáticos como en el hardware capaz de procesar grandes cantidades de información han ido facilitando el camino para la simulación, aspecto central en los ensayos con diseño adaptativo. Sin embargo, este no es un proceso sencillo,²⁵² ya que requiere de recursos y capacidades específicas,²⁵³ y un registro detallado y justificado en un protocolo específico, que de constancia de la estrategia utilizada.²⁵⁴

La FDA ha avalado la simulación aduciendo que podrían reducir los riesgos que atañen a la investigación en humanos, al ayudar a los sponsors durante el proceso de toma de

²⁴⁹ FDA. Op. Cit. P. 13-14.

²⁵⁰ Los autores hacen referencia a aquellas empresas que tienen los recursos necesarios para alcanzar la aprobación de entre 8 y 13 drogas anualmente. Hummel J, Wang S, Kirkpatrick J. Using simulation to optimize adaptive trial designs: applications in learning and confirmatory phase trials. Clin. Invest. (Lond.) (2015) 5 (4), 401-413. [online]. En internet: <https://www.openaccessjournals.com/articles/using-simulation-to-optimize-adaptive-trial-designs-applications-in-learning-and-confirmatory-phase-trials.pdf>. P .401.

²⁵¹ Según estimaciones de 2013. Ibid. P .401.

²⁵² Burton A, Altman DG, Royston P, Holder R. The design of simulation studies in medical statistics. Statist.Med. 2006; 25: 4279-4292. P. 4280. En internet: <https://pdfs.semanticscholar.org/9077/0b49eba334000212730e7760161982c6ac49.pdf>

²⁵³ Hummel J, Wang S, Kirkpatrick J. Op. Cit. P. 412.

²⁵⁴ Burton A, Altman DG, Royston P, Holder R. Op. Cit. P. 4290.

decisión. Y si bien la EMA no se ha expedido específicamente al respecto, es receptiva a estas técnicas.²⁵⁵ Por su parte en nuestro país no existe reglamentación ni recomendación específica por parte del agente regulador local.

Si bien puede ser utilizada en casi cualquier diseño, dada la complejidad de los diseños adaptativos, la simulación se transforma en una herramienta de suma utilidad,²⁵⁶ ya que por un lado su objetivo es colaborar con el proceso de toma de decisiones respecto de cuál es el diseño con mejores chances de llegar a un resultado exitoso,²⁵⁷ y con la evaluación de la posibilidad de existencia de sesgos;²⁵⁸ y también, al ser entendida como un proceso incremental, los resultados de la simulación inicial pueden plantear nuevos interrogantes que pueden ser útiles como punto de partida para nuevas simulaciones,²⁵⁹ cuestión que puede resultar muy útil para evaluar posibles análisis interinos y las consecuentes adaptaciones.

Por otro lado, la FDA identifica limitaciones en la simulación: su calidad dependerá de la habilidad para modelar escenarios realistas; la posibilidad de que existan errores en el software utilizado, difíciles de identificar, lo que puede llevar a decisiones erróneas basadas en datos insuficientes o incorrectos; dependiendo de la complejidad del diseño, será necesaria la disponibilidad de recursos económicos y humanos específicos, así como una infraestructura en términos de hardware y software también compleja.²⁶⁰

A pesar de estas dificultades, el gran valor que tiene la simulación es que colabora positivamente en la balanza de riesgos y beneficios al permitir una mejor selección del diseño más adecuado²⁶¹ para responder la pregunta de investigación. De este modo, las mejoras incrementales en las fases I y II benefician la posibilidad de que la Fase III sea

²⁵⁵ Hummel J, Wang S, Kirkpatrick J. Op. Cit.P. 403.

²⁵⁶ *Ibid.* P. 401.

²⁵⁷ *Ibid.* P. 403.

²⁵⁸ Burton A, Altman DG, Royston P, Holder R. Op. Cit..P. 4287.

²⁵⁹ Hummel J, Wang S, Kirkpatrick J. Cit.Op. . P. 411.

²⁶⁰ FDA. Op. Cit. P. 28-29.

²⁶¹ Burton A, Altman DG, Royston P, Holder R. Op. Cit..P. 4284, 4286.

exitosa,²⁶² lo que en conjunto lleva a mejorar las chances de arribar a conclusiones correctas.

El recorrido planteado en estos apartados que refieren a aspectos técnicos de los ECAs permite observar dos cuestiones centrales. Por un lado, existen aspectos metodológicos que pueden poner en riesgo la integridad y validez de estos diseños, lo que plantearía consecuencias perjudiciales para asegurar la protección de los sujetos de investigación, cuestión central en todo diseño de ensayo clínico; pero por otro lado existen mecanismos que apuntan a disminuir estos riesgos, lo que coloca a los ECAs en una situación prometedora para obtener nuevos productos de un modo responsable.

²⁶² Hummel J, Wang S, Kirkpatrick J. Op. Cit. P. 412.

Capítulo IV. Repensando la moralidad de los diseños adaptativos

Hasta aquí se han considerado los aspectos generales relacionados con los diferentes actores involucrados en un ensayo clínico adaptativo, así como los problemas particulares desde la mirada moral de este tipo particular de diseño. En lo que sigue se articularán estas dos dimensiones con el fin de profundizar en algunos de los elementos favorables y desfavorables de este particular tipo de diseño de investigación.

Los roles y el cuidado del sujeto

No caben dudas de que el sujeto de investigación es uno de los actores principales²⁶³ y que su cuidado es el centro de la reflexión bioética en investigación. Y según el planteo teórico y metodológico propuesto en los apartados previos, resulta de utilidad establecer las complejas conexiones de actores que surgen de este principio.

El investigador es el actor más cercano al sujeto de investigación relacionado con el rol de cuidador, y por ello es posible que existan conflictos de intereses, cuestión que debería estar observada por el comité de ética.²⁶⁴ Bajo su responsabilidad está el monitoreo de un correcto balance de riesgos y beneficios, informando debidamente ante cualquier problema inesperado.²⁶⁵ Es necesario recordar que debido a que el marco moral que subyace en este actor es el proveniente del cuidado de la salud del paciente, resulta beneficioso ampliar esta mirada para comprender que dentro de la evaluación del balance de riesgos y beneficios tienen que estar involucradas las metas sociales de la investigación.²⁶⁶

²⁶³ Luna F, Salles ALF. Op. Cit. P. 374.

²⁶⁴ Emanuel E. Op. Cit. P. 89.

²⁶⁵ Temple R, Goldkind SF. The Food and Drug Administration and Drug Development. Historic, Scientific, and Ethical Considerations. En: Emanuel E, et. al. Op. Cit. P. 584.

²⁶⁶ King NMP, Churchill LR. Assessing and comparing potential benefits and risks of harm. En: Emanuel E, et. al. Op. Cit. 2008. P. 525.

Los comités de ética, por su parte, deberían evaluar aquellos aspectos relacionados con el cuidado del sujeto inherentes a todas las investigaciones,²⁶⁷ pero en el caso particular de los ensayos clínicos adaptativos, probablemente el punto más delicado de dicho monitoreo, lo constituye el proceso de consentimiento informado, debiendo asegurar que dé la debida cuenta de los aspectos relacionados con las adaptaciones, de modo que el individuo pueda comprender la distribución de riesgos y beneficios asociadas a las chances de ser reasignado a alguna rama en particular—o de quedar en una rama de menos beneficio—e incluso la posibilidad de que el ensayo—o esa rama en particular—sea detenido.²⁶⁸

Por su parte los comités de monitoreo de datos deberán desarrollar las estrategias necesarias para la protección de la integridad del ensayo, siendo una de las más complejas, las del cuidado de los procesos de adaptación planificados. Si bien los integrantes del DMC con funciones clásicas no tienen una acción directa sobre la protección de los sujetos, las tareas que le son asignadas determinan una evaluación de la integridad del ensayo, lo que deriva en la protección de los sujetos, al evaluar si los resultados interinos y las consecuentes adaptaciones pueden ser significativamente riesgosas, haciendo las recomendaciones necesarias al patrocinador.

Asimismo, el patrocinador tiene un rol que puede ser pensado como ambiguo²⁶⁹ en tanto puede ser entendido desde la lógica del mercado, según la cual busca sus propios beneficios económicos, y por otro puede ser visto como un colaborador con el agente regulador y con los tomadores de decisión en la búsqueda de soluciones a los problemas asociados a la producción de nuevos tratamientos.

²⁶⁷ Aunque su rol es de un alcance más amplio, incluyendo el monitoreo del riesgo antes, durante y después del desarrollo del ensayo clínico. ANMAT. Reglamentación 1480/2011-Guía para Investigaciones con Seres Humanos. En internet: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.PDF

²⁶⁸ Global Forum on Bioethics in Research. Op. Cit. P. 4-5.

²⁶⁹ Angell M. Op. Cit.P. 15-24.

Finalmente, el agente regulador es quien debe establecer un equilibrio entre la búsqueda y puesta en marcha de respuestas a las necesidades sociales, la producción de tratamientos nuevos y el cuidado del sujeto de investigación,²⁷⁰ y en este sentido los ensayos con diseños adaptativos realizados correctamente pueden resultar beneficiosos.

Los roles y el valor social

En el marco del valor social, podemos citar en primer lugar a los agentes reguladores, que son quienes por defecto deben evaluar el valor de los ensayos clínicos como parte de su plan de aprobación. Estos actores además son quienes fomentan el uso de los diseños alternativos, entre ellos los adaptativos, como modo de acortar la brecha entre la etapa de investigación y la verdadera colocación de nuevos productos al alcance de la población,²⁷¹ cuestión que puede ser presentada en sí misma como de interés social.

En efecto y como se observó en apartados anteriores, la FDA reconoció en 2004 que la escasez de productos nuevos se vio principalmente afectada por cuestiones de riesgos y de recursos, produciendo a partir del año 2000 un verdadero estancamiento de registros de ensayos para nuevos productos.²⁷² De allí la iniciativa de FDA para estimular el desarrollo de nuevas metodologías que faciliten el desarrollo de nuevos productos.²⁷³ Sin embargo es necesario reconocer en esta posición de incentivo al desarrollo de nuevos productos—y nuevos métodos de investigación—algún tipo de tensión en

²⁷⁰ Temple R, Goldkind SF. OP. Cit. P. 583.

²⁷¹ FDA. Op. Cit.

²⁷² Acortar la brecha en términos de tiempos pero también en términos de costos. En efecto, la FDA reconoció en 2004 que la escasez de productos nuevos se vio principalmente afectada por cuestiones de riesgos y de costos. FDA-US Food & Drug Administration. Innovation or stagnation? Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Product. En internet: <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035500/https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>

²⁷³ Esta búsqueda por parte de la FDA se evidencia en su iniciativa a través del un programa piloto relacionado con los métodos de investigación novedosos, a través del cual este agente regulador intenta facilitar y avanzar en el uso de diseños adaptativos complejos, bayesianos y otros métodos novedosos. FDA [sitio web]. Complex Innovative Trial Design Pilot Program. En internet: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm617212.htm>

relación al rol protector de la salud pública que recae sobre los agentes reguladores.²⁷⁴²⁷⁵

Por su parte los comités de ética cumplirán su rol específico en la evaluación del proyecto en términos de su valor sólo si están en condiciones efectivas de comprender el diseño adaptativo. En tanto que el DMC deberá evaluar la posibilidad de que los riesgos y beneficios constituyan una ecuación positiva para cumplir con el requisito de valor social. En ambos casos, es un requisito indispensable que los integrantes estén familiarizados con las metodologías adaptativas.

El rol de estos actores es central y deberá ser objetivo, sobre todo considerando por un lado que, las empresas financiadoras o sponsor de los ensayos podrían ejercer cierta presión para maximizar su inversión, y por otro lado, que los sujetos de investigación terminan constituyendo un medio para lograr una balanza de riesgos beneficios que, en el mejor de los casos, beneficie a la sociedad en general,²⁷⁶ y en estos términos no hay que olvidar que una situación de explotación²⁷⁷ es posible en cualquier investigación.

Por lo tanto, habrá que considerar siempre el análisis ex-ante de la balanza de riesgos/beneficios para asegurar la protección de los sujetos de investigación, situación que para el caso de los ECAs debería ser cubierta en las etapas de planificación y simulación, así como un correcto proceso de consentimiento informado.

²⁷⁴ Luna F, Salles ALF. Op. Cit. P. 382.

²⁷⁵ Las empresas farmacéuticas dependen de los monopolios otorgados por los gobiernos, y a su vez, el agente regulador suele encontrarse presionado por las demandas de las farmacéuticas. Para una información más detallada, el lector interesado en la compleja relación entre la FDA y las empresas farmacéuticas en el marco de la producción de nuevas drogas podrá revisar el trabajo de Marcia Angell. Angell M. Op. Cit. P. 20, 34.

²⁷⁶ Emanuel E. Op. Cit.

²⁷⁷ Aquí hay que tener en cuenta una diferencia importante entre el rol de “medio” que caracteriza a los sujetos de investigación y una verdadera situación de “explotación”. En un sentido kantiano la explotación ocurre cuando el sujeto de investigación es usado como un medio; sin embargo, algunos autores consideran que la verdadera explotación se da cuando el sujeto explotador se beneficia del sujeto explotado, independientemente de si este obtiene algún beneficio o no de la transacción e incluso, más allá de si consintió o no. Wertheimer A. Op. Cit. P. 200-210.

La investigación científica correctamente diseñada debe velar por los derechos individuales, pero debe asegurar también el equilibrio entre éstos y el bien colectivo,²⁷⁸ articulando de este modo el valor social de la búsqueda científica, y la relación investigador-sujeto.

En un plano más profundo del análisis, y cómo se ha observado, la integridad y validez científica son requisitos indispensables de cualquier ensayo clínico. La integridad, principio moral en sí mismo, hace referencia a la credibilidad del estudio, mientras que la validez se refiere a la obtención de inferencias válidas. A su vez, la primera característica se relaciona con los principios éticos de beneficencia y no maleficencia, mientras que la segunda recae sobre dos principios: la optimización de los recursos y la protección de los sujetos de investigación evitando cualquier modo de explotación.²⁷⁹

Ahora bien, retomando el planteo teórico-metodológico de esta tesis, se presenta la necesidad de establecer relaciones entre estos aspectos y los actores potencialmente involucrados en un ensayo clínico adaptativo, permitiendo el planteo del siguiente interrogante: ¿cómo se distribuyen las responsabilidades para garantizar la integridad y validez del ensayo con diseño adaptativo?

Para dar una respuesta a esto es necesario mostrar cómo la integridad y la validez de los diseños adaptativos dependen de tres elementos fundamentales: la planificación previa, la confidencialidad de los datos interinos, y la simulación.

²⁷⁸ Piantadosi S. *Clinical Trials: a methodologic perspective* (Wiley Series in probability and statistics). New York-USA: JohnWiley&Sons, Inc. 2017. P. 44.

²⁷⁹ Emanuel E. Op. Cit. P. 85.

La planificación es un aspecto fundamental desde el punto de vista metodológico, pero también constituye un requisito esencial para la aprobación del diseño por parte de las agencias reguladoras. Para un correcto desarrollo, requiere de un proceso de documentación y presentación a los agentes reguladores, que especifique claramente los detalles de las estrategias del diseño, los momentos de los análisis internos y quiénes los realizarán,²⁸⁰ las herramientas de protección de los resultados interinos, y las estrategias de monitoreo.

En este sentido puede interpretarse que los agentes reguladores cumplen un rol con dos niveles de importancia. Por un lado, incentivan nuevos abordajes metodológicos en investigación clínica para fomentar la búsqueda de nuevos productos dadas las necesidades de salud de las poblaciones; mientras que por otro lado buscan que las investigaciones se orienten hacia la protección de los sujetos de investigación a través de la reglamentación de los ensayos clínicos, sustentada en diferentes recomendaciones para la aprobación de los ensayos clínicos. Y en este marco, en lo que a diseños adaptativos se refiere, la FDA sugiere que el patrocinador establezca una estrecha comunicación con este agente regulador, mediante el planeamiento de reuniones previas a la solicitud de aprobación y de acuerdo con la complejidad del diseño, durante todo el proceso.

Ahora bien, la planificación previa de las adaptaciones tendrá que evaluar la balanza de riesgos beneficios ya que, no hay que olvidar que la adaptación en sí presenta una situación potencialmente problemática ya que, dependiendo del tipo de diseño, podría involucrar la reasignación de sujetos a la rama más efectiva del ensayo, sin embargo, otros permanecerán en las ramas menos efectivas. Será necesario entonces que los sujetos de investigación conozcan este riesgo en la etapa de reclutamiento y durante el proceso de consentimiento informado.

²⁸⁰ Sanchez-Kam M et. al. Op. Cit. P. 319.

Por otra parte, el monitoreo de los procesos y de la información obtenida y analizada es otro aspecto fundamental que debe ser tratado en la etapa de planificación previa, si se pretende lograr el correcto desarrollo de un ensayo. Como se adelantó previamente, según la FDA este puede ser localizado o in situ, o centralizado.

El monitoreo in situ involucrará una estrategia de fortalecimiento en las relaciones entre el patrocinador y los investigadores principales,²⁸¹ sobre todo cuando la complejidad del diseño requiera del fortalecimiento de los conocimientos de la estrategia de investigación. Por otra parte, la FDA sugiere un monitoreo centralizado cuando la complejidad del diseño y/o la multiplicidad de locus de investigación así lo requiera. Esta estrategia plantea que el patrocinador debe asegurar que se cumplan correctamente todos los procesos de ingreso, registro, archivado y el reporte de datos.²⁸²

Otra de estas herramientas con un rol fundamental en el diseño adaptativo, tal como se planteó previamente, es la simulación. Este recurso, promovido por los agentes reguladores, plantea ventajas que son compartidas por los distintos actores del ensayo con diseño adaptativo.

Si bien el patrocinador deberá orientar más recursos específicos para lograr ejecutar una correcta simulación, puede ser de ayuda para tomar decisiones con mayor certeza respecto de los objetivos finales. Esto se traduce en que los sujetos de investigación no serán expuestos innecesariamente, o al menos, al momento de ser involucrados concretamente en la investigación, se dispondrá de mayores elementos de información que podrían colaborar en la optimización del tiempo al que se exponen, a la vez que disminuirían los riesgos de esa exposición. Y por su parte, las agencias reguladoras tendrán una orientación más específica respecto de las estrategias planteadas por el diseño, justificadas sobre datos más realistas aportados por la simulación.

²⁸¹ FDA. Op. Cit. P. 6.

²⁸² La FDA sugiere que la estrategia de monitoreo centralizado sea complementada con visitas in-situ las cuales deberían estar planificadas. *Ibíd.* P. 7.

La confidencialidad es otra herramienta central para proteger la integridad del ensayo y la cual está, en última instancia, orientada a la protección del sujeto de una exposición innecesaria a los riesgos de una investigación incorrecta. El rol del DMC es central en esta tarea, sobre todo para minimizar el riesgo de que la información de los análisis interinos llegue a ser conocida por los sujetos, los investigadores o cualquier otro actor a partir del cual pudiera alterarse el devenir del ensayo.

Diseños adaptativos: ni tan buenos ni tan malos. Una metodología rigurosamente flexible que no está libre de desafíos

Como se pudo observar, debajo del concepto de adaptativo se encuentra un terreno muy amplio, pero lo que mantienen en común estos diseños con sus variantes es que parecen poder resolver la ecuación de costo/duración que caracteriza negativamente a los ensayos clínicos básicos, convirtiéndolos en una alternativa de mayor eficacia con respecto a los métodos tradicionales,²⁸³²⁸⁴²⁸⁵ lo que se traduce en un beneficio para los sujetos de investigación al acortar el tiempo de exposición; resultan prácticos luego de décadas de estar en el universo de la investigación, gracias a las posibilidades informáticas actuales; y finalmente, se adecuan a los objetivos de los principales agentes reguladores.²⁸⁶

²⁸³ Se estima que al aumentar en un 10% la predictibilidad de errores antes de la implementación de un ensayo clínico se podría conseguir una disminución de u\$s100M en el desarrollo de una droga. <http://www.ppd.com>. [Sitio en internet]. Implementing adaptive trial design: Operational Considerations and the Role of CRO. En internet: <https://www.ppd.com/-/media/Files/PPDI-Files/Expert-Community/Whitepapers/ImplementingAdaptiveTrialDesign.ashx>. P.6.

²⁸⁴ Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. Desafíos y oportunidades. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en investigación clínica. Madrid: Ed. Tricastela; 2013. Op. Cit. P. 244.

²⁸⁵ “Los diseños adaptativos por sí solos no pueden cambiar la respuesta con respecto a la efectividad del tratamiento en particular, pero pueden aumentar la eficiencia con la que se encuentra la respuesta.” Coffey CS, Levin B, Clark C, Timmermann C, Wittes J, Gilbert P, Harris S. Op. Cit.

²⁸⁶ Lowe D. Op. Cit.

Estas características han sido observadas con mucho interés por los principales agentes reguladores, razón por la cual existen iniciativas para su desarrollo. Esto es debido a una necesidad concreta: los diseños tradicionales han ido en disminución en los últimos años. ¿Las causas? Múltiples, pero la razón financiera, debido a los altísimos costos de producción de nuevos tratamientos, es quizás la más fuerte.

En efecto, en el desarrollo de nuevos productos médicos y su llegada efectiva a la población, los desarrolladores de productos deben atravesar un “critical path” multidimensional que conecta las etapas de descubrimiento, con las etapas de puesta en mercado.²⁸⁷ En este marco es necesario pensar que el desarrollo de nuevos productos y su efectiva comercialización deberá ser el resultado de una articulación entre todos los actores involucrados.

En este sentido los ensayos adaptativos parecen estar calificados. Pero no es una tarea sencilla, ni un modo de flexibilizar la rigurosidad de la investigación. Requieren, por el contrario, de una cuidadosa planificación previa que es esencial para los aspectos metodológicos, y constituye un requerimiento de los agentes reguladores para su aprobación, actores que, por cierto, lejos están de ser específicamente claros en las reglamentaciones respecto de los ECAs.

No obstante, la planificación deberá documentar claramente la responsabilidad de cada actor en la investigación durante todas sus etapas. ¿Quién estará a cargo del análisis de los datos interinos? ¿Cómo se limitará el acceso de estos datos, y a quiénes, para que no se presten a incrementar el riesgo de errores sistemáticos? ¿Intervendrá un comité de monitoreo de datos junto a un comité que esté abocado al análisis de los datos interinos, o será el mismo comité de monitoreo de datos quien analizará los datos interinos y estará vinculado con la toma de decisión relacionada con las adaptaciones? Estos son algunos de las cuestiones que deberán ser resueltas de antemano en la etapa de planificación.

²⁸⁷ FDA. Op. Cit. P. 7-8.

Si la planificación logra resolver estas cuestiones, podría plantearse que esta etapa esencial en los diseños adaptativos tendrá consecuencias positivas sobre la protección de los sujetos de investigación. En efecto, si la integridad del ensayo clínico tiende a la búsqueda de un equilibrio entre el bienestar social y los derechos y la seguridad de los sujetos de investigación, entonces un ensayo correctamente planificado es el único camino viable para que un diseño adaptativo logre su meta.

Por supuesto que los ensayos con diseño adaptativo también encuentran dificultades: requieren de una importante inversión de recursos específicos; requieren de conocimientos por parte de los actores involucrados en la planificación, pero también durante la evaluación y monitoreo, ya que la balanza de riesgos beneficios puede presentar algunas cuestiones problemáticas asociadas a la inequidad, sobre todo durante la etapa de reclutamiento y reasignación; la presencia de sesgos y la obtención de inferencias no válidas durante los análisis interinos y las consecuentes tomas de decisión; las dificultades inherentes a la protección de estos resultados interinos para no afectar los resultados del ensayo; y por supuesto las dificultades que plantea el propio diseño en términos de la incorporación de un consentimiento informado que permita que el individuo pueda considerar los riesgos y beneficios potenciales, son sus principales puntos débiles.

Para disminuir estos potenciales problemas los diseños adaptativos cuentan con herramientas que pueden ser de utilidad, como la correcta planificación y la utilización de estrategias de simulación, logrando predecir en muchos casos la presencia de algunos de estos problemas. Pero no hay dudas de que uno de los marcos analíticos más importantes está dado por el rol de los agentes encargados del monitoreo del ensayo, no solo apuntando a la búsqueda de la protección de los sujetos de investigación, sino también para reflexionar respecto del alcance de la relación entre los agentes reguladores y las empresas farmacéuticas.

Solo observando todas las cuestiones señaladas es posible asegurar la rigurosidad y la validez científicas en un diseño clínico adaptativo, haciendo prevalecer de este modo el interés por la protección de los sujetos de investigación y la población en general.

Bitácora de una travesía hacia el interior de la ética de los diseños adaptativos

La idea fuerza que guió el presente trabajo fue la de explorar los aspectos de los diseños adaptativos que pueden ser considerados favorables, y cuáles no, desde una perspectiva de ética de investigación. Para el desarrollo de esta empresa se consideró que era necesario tener como eje del análisis las interacciones entre los principales actores involucrados en un diseño adaptativo.

El recorrido planteado no ha sido producto del azar. Los cuestionamientos aquí desarrollados provienen desde diferentes espacios de formación, una suerte de “*habitus*” intelectual, parafraseando a Pierre Bourdieu, que convergen en esta etapa académica.

Más allá de la importancia del tema específicamente desarrollado (pero sin quitarle su valor significativo), el viaje propuesto arriesgó un mecanismo que buscó aportar más información respecto de un tema sobre el que existe ya un vasto desarrollo intelectual, e incluso práctico.

Al pensar en la ética de la investigación desde una distribución de responsabilidades esto es, identificando a los diferentes actores involucrados, fue posible recordar en todo momento que esta rama de la ética aplicada está allí para identificar los riesgos a los que se exponen quienes se prestan voluntariamente a colaborar con la búsqueda de respuestas a los problemas de salud de la población. Pero también debe estar allí para reconocer que esas necesidades, desde una perspectiva de la salud colectiva, son las que deben dar significado a la inevitable evolución de la histórica relación salud-enfermedad-búsqueda de respuestas.

Esto define un espacio de interacción, cuyo elemento aglutinante está dado por los intereses de actores que provienen de diferentes campos: el social, el científico, el del mercado y el de las decisiones políticas.

El caso de los ensayos con diseño adaptativo constituye un particular ejemplo de ese espacio de convergencia, en el cual, debido a las complejas características de su planeamiento y desarrollo, requiere de una mirada atenta y abierta a la comprensión de nuevas reglas de juego, situación que requiere de una profunda comprensión del contexto de la investigación para poder resolver, con estrategias novedosas, problemas también novedosos.

Este fue el marco estratégico que guió todo el recorrido. Fue así posible visualizar que para comprender los factores favorables y desfavorables de los ensayos con diseño adaptativo era necesaria una mirada orientada a relacionar, cuestionar y a complementar los aspectos teóricos y metodológicos que caracterizan tradicionalmente a la ética de la investigación.

De este modo, luego de identificar la red de actores involucrados, al menos de un modo general²⁸⁸, fue necesario aventurar una etapa de problematización, partiendo de aquellos cuestionamientos más comúnmente asociados a este tipo de diseños de ensayos clínicos, utilizando algunas herramientas provenientes desde la ética de investigación.

Entonces al retomar la pregunta inicial: ¿son los diseños adaptativos correctos desde la ética? La respuesta puede comenzar a delinearse de un modo ambiguo: no son ni tan buenos, ni tan malos. ¿Por qué? Sencillamente porque este tipo de diseño presenta factores favorables y otros no tanto, principalmente en cuestiones relacionadas con el cuidado del sujeto de investigación.

Como se ha observado a través de esta tesis, este argumento resultó central al pensar los diseños adaptativos desde su viabilidad ética. Así fue posible comprender que a pesar de la complejidad y de los interrogantes que todavía deja abiertos este tipo de diseños, esa través del manejo de algunos elementos específicos como se pueden obtener inferencias correctas en la búsqueda de respuesta a las necesidades de salud de la población, y es posible garantizar la validez de su diseño, con menor asignación de recursos, en menor

²⁸⁸ N. de A. De un modo general debido a que la creciente variedad de los diseños adaptativos requerirá de una lectura particular de cada caso, y esta tarea escapa a las posibilidades de esta tesis.

tiempo, y exponiendo menos a los sujetos que se prestan a participar de una investigación.

En este sentido, el recurso y la condición indispensable resulta ser la cuidadosa planificación previa. Dicha etapa es el núcleo duro de los diseños adaptativos en términos de validar su integridad y validez, lo que permite que su complejidad metodológica, no desvanezca el cuidado de la balanza de riesgos y beneficios, aspecto que impacta esencialmente en los voluntarios que se prestan a las investigaciones.

También se ha planteado que la planificación debe definir los roles de los actores, con su diferente carga de responsabilidades. Así se pudo comprender que el rol de los investigadores y de los comités de ética es central en el cuidado de los sujetos. Aunque como también se ha observado, el aspecto que puede presentar mayores dificultades lo constituye el proceso de consentimiento informado, el cual deberá considerar cuidadosamente el manejo de la información que el sujeto debe conocer para poder tomar una decisión libre y voluntaria, sobre todo a partir de las adaptaciones, pero resguardando aquella información necesaria para garantizar la validez y la integridad del ensayo.

Otro actor fundamental en la planificación de un ensayo con diseño adaptativo es el comité de monitoreo de datos, cuyo rol es central en el manejo de la información de los datos interinos, lo cual también influye directamente en la validez e integridad del ensayo.

Finalmente, se ha argumentado que el patrocinador y los laboratorios pueden presentar un rol ambiguo en donde se cruzan los intereses económicos y la búsqueda de soluciones a los problemas de salud de la población. Sin embargo, debido a las dificultades actuales en relación con el desarrollo de nuevos productos médicos, principalmente en términos financieros, se constituyen como actores fundamentales que pueden colaborar con los responsables en el área de salud y las agencias reguladoras, quienes, a su vez, deben velar por garantizar el equilibrio entre la búsqueda de soluciones a los problemas de salud de la población, la producción de tratamientos nuevos, y el cuidado de los sujetos de investigación. En este sentido los ensayos clínicos adaptativos, resultan una alternativa prometedora.

¿Y a partir de ahora, qué?

Como se consideró previamente, el camino elegido en esta tesis permitió cuestionar aquellos preconceptos que pueden estar asociados a un proceso de “aggiornamiento” de un tipo novedoso de metodología de investigación focalizando en las responsabilidades de los actores involucrados. En este sentido también es necesario cuestionar en todo momento la propia práctica de investigación, pero también la reflexión ética para poder acompañar a este dinámico proceso de evolución.

La necesidad de establecer una correcta articulación de todos los actores involucrados en una investigación plantea un proceso que no está libre de obstáculos, pero que constituye una herramienta esencial que posibilita la búsqueda de soluciones a los problemas de salud—y a las dificultades que esa búsqueda plantea—respetando los derechos, tanto de los individuos que se prestan a participar de las investigaciones, como aquellos de la sociedad en tanto foco de necesidades a resolver.²⁸⁹

No hay que olvidar que, tal como plantea Pierre Bourdieu, *“es sabido que las construcciones ideológicas que individuos o grupos (...) pueden producir para dar sus “elecciones”, en los dominios más diversos (...) se presentan de hecho como combinaciones de elementos lógicamente dispares que no se sostienen juntos sino por la fuerza integradora de las disposiciones o posiciones comunes (...).”*²⁹⁰ Y, según el punto de vista elegido en esta tesis, los diseños adaptativos constituyen un ejemplo de ese desafío que requiere de una reflexión constante. Y esperamos que esta tesis pueda colaborar con ese proceso.

²⁸⁹ Griffiths A, Angus JP, Brown AN. Op. Cit.

²⁹⁰ Bourdieu P. Op. Cit. P. 91.

Bibliografía

Angell M. La verdad de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y qué hacer al respecto. Bogotá: Norma; 2006.

ANMAT [Sitio web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica]. En internet: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>

ANMAT. Ensayos clínicos: recomendaciones para participar. <http://www.anmat.gov.ar/consumidores/Ensayos%20cl%C3%ADnicos%20-recomendaciones-.pdf>

ANMAT. Disposición 4622/2012. Registro de Especialidades Medicinales y/o Medicamentos. En internet: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2012/Dispo_4622-12.pdf

ANMAT. Reglamentación 1480/2011-Guía para Investigaciones con Seres Humanos. En internet: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.PDF

Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Seventh Edition. New York: Oxford University Press; 2013.

Berry DA. Adaptive Clinical Trials: the promise and the caution. Journal of Clinical Oncology 29, no 6 (February 20, 2011). En internet: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.32.2685>

Bourdieu P. Homo academicus. Buenos Aires: Siglo XXI Editores; 2008.

Bourdieu P, Wacquant L. Una invitación a la sociología reflexiva. Buenos Aires: Siglo XXI Editores; 2005.

Bourdieu P. Chamboredon JC, Passeron JC. El oficio de sociólogo. Presupuestos epistemológicos. Buenos Aires: Siglo XXI Editores; 2008.

Burton A, Altman DG, Royston P, Holder R. The design of simulation studies in medical statistics. *Statist. Med.* 2006; 25: 4279-4292. P. 4280. En internet: <https://pdfs.semanticscholar.org/9077/0b49eba334000212730e7760161982c6ac49.pdf>

Carcas Sansuán A. Investigación comparativa de la efectividad. Integración de la investigación y la práctica clínica. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Tricacastella; 2013.

Casas Martínez ML. La consideración del sujeto de investigación como parte activa de la empresa farmacéutica. *Acta Bioethica* 2005; 11(2). En internet: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2005000200008.

Chein Shein-Chung, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials-A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008 3:11. En internet: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-11>

Chow Shein-Chung, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials—a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008;3:11. En internet: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-11>.

Coffey CS, Levin B, Clark C, Timmermann C, Wittes J, Gilbert P, Harris S. Overview, hurdles, and future work in adaptive designs: perspectives from a National Institutes of Health-funded workshop. *HHS Public Access. Author manuscript Clin Trials.* 2012 December; 9(6): 671-680. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570450/>

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design. London: EMA; 2007. En internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf

Dal-Ré R, Carné X, Gracia D. Investigación clínica: como hemos llegado hasta aquí. Un recorrido particular a través de las últimas dos décadas. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Tricacastella; 2013.

Danielson L, Carlier J, Burzykowski T, Buyse M. Implementation issues in adaptive design trials. En: He W, Pinheiro JC, Kuznetsova OM. Practical considerations for adaptive trial design

and implementation. Springer, New York: Statistics for Biology and Health; 2014. En internet: https://www.iddi.com/wp-content/uploads/2016/12/book_adaptive_designs_-_chapter_12_implementation_issues_danielson_carlier_burzykowski_buyse_1.pdf

e-CFR-Electronic Code of Federal Regulations. Title 1, Chapter 1, Subchapter A, Part 50: Protection of Human Subjects. En internet: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-id.x?SID=1251c56826f52344e8f043511617bb78&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21cfr50_main_02.tpl

Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika*, Volume 58, Issue 3, 1 December 1971, Pages 403–417. En internet: <https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/58/3/403/233294?redirectedFrom=fulltext#>

Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Lolas FS, Quezada AS. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003. En internet: <http://www.libros.uchile.cl/258>

Emanuel E, Abdoler E, Stunkel L. Research Ethics: How to treat people who participate in research. Bethesda (Maryland): National Institutes of Health Clinical Center Department of Bioethics; 2010. En internet: https://www.bioethics.nih.gov/education/pdf/FNIH_BioethicsBrochure_WEB.PDF.

Emanuel E, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of Ethical research. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 189, Issue 5, 1 March 2004, Pages 930–937. En internet: <https://academic.oup.com/jid/article/189/5/930/810459>

Eshleman A. Moral responsibility. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Jan. 6, 2001. En internet: <https://plato.stanford.edu/entries/moral-responsibility/>

EUPATI. Nuevas estrategias de ensayos clínicos: diseños de adaptación. EUPATI-Academia Europea de Pacientes. En internet: <https://www.eupati.eu/es/desarrollo-y-ensayos-clinicos/nuevas-estrategias-de-ensayos-clinicos-disenos-de-adaptacion/>

European Medicines Agency. En internet:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=

Ferreira da Silva C, Ventura M, García Serpa Osorio de Castro C. Perspectivas bioéticas sobre la justicia en los ensayos clínicos. Rev. bioét. 2016; 24(2): 292-303. P. 296. En internet:
http://www.scielo.br/pdf/bioet/v24n2/es_1983-8034-bioet-24-2-0292.pdf

FDA. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Draft guidance. U.S Department of Health and Human Services-FDA. Silver Spring: FDA; 2018. P. 7-9. En internet: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf>

FDA. Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Rockville: Food and Drugs Administration; 2016. En internet: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446729.pdf>

FDA. Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Maryland: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; julio de 2016. En internet: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446729.pdf>

FDA. Complex Innovative Trial Design Pilot Program. En internet: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm617212.htm>

FDA. Critical Path Initiative. Silver Spring-USA: U.S. Food & Drug Administration; actualizado: 23-04-2018. En internet: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/critical-path-initiative>

FDA. Critical Path Opportunities List. 2006. P. 8-9. En internet: <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035449/https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077258.pdf>

FDA. Guidance for Clinical Trial Sponsors. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. Rockville-Maryland-USA: Food and Drug Administration; March

2006. P. 1. En internet:
<https://www.fda.gov/downloads/regulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>

FDA. Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations—A risk-Based Approach to Monitoring. Silver Spring-USA: U.S. Department of Health and Human Services-FDA; 2013. P. 2, 5. En internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf>

FDA. Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products [Sitio web]. U.S Department of Health and Human Services-FDA; 2004. En internet: <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035500/https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>

FDA Organization Chart. En internet:
<https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>

Fillion N. Clinical equipoise and the ethics of adaptive clinical trials. Rotman Institute of Science and Values University of Western Ontario. May 24, 2010.

Gallo P. Confidentiality and trial integrity issues for adaptive designs. Drug Information Journal, Vol 40. pp. 445-450, 2006.

Global Forum on Bioethics in Research. Background paper: the ethics of alternative clinical trial designs and methods in low- and middle-income country research. Bangkok: Global Forum on Bioethics in Research; 2017. En internet: http://www.gfbr.global/wp-content/uploads/2017/04/GFBR-2017-Background-paper_-FINAL.pdf

Gracia D. Práctica e investigación clínicas. Del conflicto a la convergencia. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Triacastella; 2013.

Griffiths A, Angus JP, Brown AN. Revolutionizing Clinical Trials Through Real-Time Data Capture and Analytics. PharmaExec.com-Commercial Insight for the C-suite. [Sitio Web]. 25 de Enero de 2018. En internet: <http://www.pharmexec.com/revolutionizing-clinical-trials-through-real-time-data-capture-and-analytics>.

Homedes N, Ugalde A. La globalización de la investigación clínica en América Latina. En: Homedes N, Ugalde A. Ética y ensayos clínicos en América Latina. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012.

Homedes N, Ugalde A. Un estudio crítico de los principios éticos internacionales. En: Homedes N, Ugalde A. Ética y ensayos clínicos en América Latina. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012.

Hummel J, Wang S, Kirkpatrick J. Using simulation to optimize adaptive trial designs: applications in learning and confirmatory phase trials. Clin. Invest. (Lond.) (2015) 5 (4), 401-413. [online]. En internet: <https://www.openaccessjournals.com/articles/using-simulation-to-optimize-adaptive-trial-designs-applications-in-learning-and-confirmatory-phase-trials.pdf>.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials. E9. 1998. En internet: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf

International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use. ICH Harmonisation Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. En internet: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf

Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, Muller KE. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. PMC US National Library of Medicine-National Institute of Health. 2012; 13: 145. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519822/>

Karlberg JPE, Speers MJ. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el comité de ética. Hong Kong: Universidad de Hong Kong; marzo de 2011. En internet: https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_spanish.pdf

King NMP, Churchill LR. Assessing and comparing potential benefits and risks of harm. En: Emanuel E, et. al. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York: Oxford University Press; 2008.

Korn EL, Freidlin B. Outcome-adaptive randomization: is it useful? *Journal of Clinical Oncology* Vol 29 no 6, february 20, 2011. En internet: <http://jco.ascopubs.org/content/29/6/771.1.full.pdf+html>

Lamas S, Ayuso C. La integridad científica como fundamento esencial de la investigación clínica. Fundamentos éticos y aspectos prácticos. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastella; 2013.

Lang T. Adaptive trial design: could we use this approach to improve clinical trials in the field of Global Health? *ASTMH. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. *Am J Trop Med Hyg.* 2011. 11-0151. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225172/>

Legocki L et al. Clinical trialist perspectives on the ethics of adaptive clinical trials: a mixed-method analysis. *BMC Medical Ethics* (2015) 16:27. En internet: <http://bmcomedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-015-0022-z>

Lewis et al. Application of adaptive design and decision making to a phase II trial of phosphodiesterase inhibitor for the treatment of intermittent claudication. *BioMed Trials* 2011, 12:134. En internet: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-12-134>.

Lin M, Shein-Chung C. Data Monitoring Committees in adaptive clinical trials. *Future Science* [online]. *Clin. Invest.* (2013) 3(7), 605-607. En internet: <https://www.openaccessjournals.com/articles/data-monitoring-committees-in-adaptive-clinical-trials.pdf>

López R, Murat J, Rojas S. Los ensayos clínicos adaptativos: presente y futuro. *PMFARMA: Portal Iberoamericano de Marketing Farmacéutico* [Internet]. Diciembre 2015. Marzo de 2016. En internet: <http://www.pmfarma.es/articulos/1954-los-ensayos-clinicos-adaptativos-presente-y-futuro.html>

Lowe D. What you need to know about adaptive trials. *PharmExec.com. Commercial Insights for the C-Suite*. Jul 01, 2006. En internet: <http://www.pharmexec.com/what-you-need-know-about-adaptive-trials>

Luna F, Salles A. Bioética: nuevas reflexiones para debates clásicos. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2008.

Magalhães Bosi ML, Mercado FJ. Investigación cualitativa en los servicios de salud. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2007.

Mahajan R, Gupta K. Adaptive design clinical trials: Methodology, challenges and prospect. Indian J Pharmacol. 2010 Aug; 42(4): 201-207. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941608/>

Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. Int. J. Morphol., 33(3):1156-1164, 2015.

Meltzer LA, Childress JF. What is fair participant selection. En: Emanuel E, et. al. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York: Oxford University Press; 2008.

Miziara ID, Miziara CS. Edmund Pellegrino: moralidad médica y la teoría del consenso moral. Rev. Bioét. vol.26 no.2 Brasilia Abr./Jun. 2018. En internet: http://www.scielo.br/pdf/bioet/v26n2/es_1983-8042-bioet-26-02-0183.pdf

Olliaro P. Ebola clinical trial design published. Lessons learnt for future trials during infectious diseases outbreaks. TDR-Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. TDR news ítem. 26 January 2016. En internet: <http://www.who.int/tdr/news/2016/ebola-clinical-trial-designs-published/en/>

Pallman P, et al. Adaptive in clinical designs trials: why use them, and how to run and report them. BMC Medicine [internet]. 2018. En internet: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1017-7>

Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.

Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. Desafíos y oportunidades. Fundación Grifols. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en investigación clínica. Madrid: Ed. Tricastela; 2013. En internet: <https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/4688901/cap9.pdf/614fba22-a0fd-4914-a4fb-5b06e4fcaea6>

Premier Research [sitio web]. How Adaptive Design Clinical Trials Uphold These 3 Core Ethical Principles. [August 15, 2017]. En internet: <https://premier-research.com/perspectives-adaptive-design-ethical-principles>.

Quinlan JA, Krams M. Implementing adaptive designs: logistical and operational considerations. *Drug Info J.* 40, 437-444.

Reveiz L, Urrutía G, Cardona AF. El registro prospectivo y el reporte de los resultados de los ensayos clínicos: una obligación ética. En: Homedes N, Ugalde A. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012.

Saenz C, Luna F, Salas SP, Canario JA, Bravo Chamorro J, Palacios R, Quiroz E, Saidón P, Villela BM. La ética de los diseños y métodos alternativos de ensayos clínicos. Una reflexión sobre el Foro Global de Bioética en Investigación del 2017. *RevPanam Salud Publica.* 2018 January ; 42: doi:10.26633/RPSP.2018.38. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881927/pdf/nihms952062.pdf>.

Saltalamacchia HR. Del proyecto al análisis: aportes a la investigación cualitativa. Tomo Segundo; Capítulo I. Buenos Aires: el autor; 2005.

Sanchez-Kam M, Gallo P, Loewy J, Menon S, Antonijevic Z, Christensen J, Chuang-Stein C, Laage T. A practical guide to data monitoring committees in adaptive trials. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2014, Vol. 48(3) 316-326.

Sánchez Vazquez MJ. *Ética, responsabilidad científica e investigación psicológica*. Buenos Aires: FILODIGITAL-FILO-UBA; 2003. En internet: http://repositorio.filo.uba.ar/bitstream/handle/filodigital/2027/uba_ffyl_t_2003_48668.pdf?sequence=1

Santi F. *Ética de la investigación en ciencias sociales. Un análisis de la vulnerabilidad en la investigación social*. Geneva: Globethics. Net; 2016.

Sautú R. *Todo es teoría. Objetivos y métodos de investigación*. Buenos Aires: Lumiere; 2005.

Shein-Chung C, Chang M. Adaptive design in clinical trials—a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 11. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2422839/>

Thall P, Fox P, Wathen J. Statistical controversies in clinical research: scientific and ethical problems with adaptive randomization in comparative clinical trials. *Oxford Journals. Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2015 Aug; 26(8): 1621-1628. Fecha de publicación online: 15-5-2015. Fecha de visita: 29-01-2017. En internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511222>.

Temple R, Goldkind SF. The Food and Drug Administration and Drug Development. Historic, Scientific, and Ethical Considerations. En: Emanuel E, et. al. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. New York: Oxford University Press; 2008.

Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud colectiva* [online]. 2011, vol.7, n.2 [citado 2018-04-29], pp. 135-148. En internet: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652011000200002

Van der Graaf R, Roes KC, van Delden. JJ. Adaptive trials in clinical research: scientific and ethical issues to consider. *JAMA*. 2012. En internet: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1182869>

Cita en la página del autor: van der Graaf R, Roes KCB, van Delden JJM. Adaptive Trials in Clinical Research: Scientific and Ethical Issues to Consider. *JAMA*. 2012;307(22):2379–2380. doi:10.1001/jama.2012.6380

Wei LJ. The adaptive biased coin design for sequential experiments. *The annals of Statistics* 1978, Vol. 6, N°1, 92-100.

Werner B, Koenig F, Bauer P. Multiplicity and flexibility in clinical trials. *Pharmaceutical Statistics*. *Pharmaceut. Statist*. 2007; 6: 205–216. Published online 2 August 2007 in Wiley InterScience. En internet: <https://pdfs.semanticscholar.org/ac00/8b35be5165e50134c542fdd37c14dca6391c.pdf>

Wertheimer A. Exploitation in clinical research. En: Emanuel E et. al. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. New York: Oxford University Press; 2008.

Wechsler J. FDA Advances Innovative Clinical Trial Designs. *Applied Clinical Trials*. Marzo 22, 2018. En internet: <http://www.appliedclinicaltrials.com/fda-advances-innovative-clinical-trial-designs>.

Whitehead J, Olliaro P, Lang T, & Horby P. (2016). Trial design for evaluating novel treatments during an outbreak of an infectious disease. *Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials*, 13(1), 31–38. doi:10.1177/1740774515617740 P. 37.

Williams G. Responsibility. United Kingdom. Internet Encyclopedia of Philosophy. En internet: <https://www.iep.utm.edu/responsi/>

Matriz de relevamiento de información

Dimensión de problemas morales				Dimensión general: actores involucrados					
Subdimensión	Principios	Justificación moral	Problema o pregunta	Agente regulador	Patrocinador	Comité de Ética	Comité de monitoreo de datos	Investigador	Sujeto de investigación
Valor social	Valor social	Recursos limitados (justicia distributiva) Protección sujetos de investigación.	¿Son útiles los ECAs para la sociedad?	Deben evaluar el valor social de investigación. FDA y organismos internacionales fomentan ECAs como modo de promover búsqueda de nuevos productos. No hay normas claras a nivel organismos nacionales y locales. Posible tensión entre rol protector de sociedad y posición de fomento a las investigaciones novedosas.	El interés en los ECAs puede estar sesgado por los aspectos financieros y reglas de mercado.	Debe evaluar el valor social. Rol central en búsqueda de equilibrio entre intereses de empresas y el rol de “medio” del sujeto de investigación.	Proteger al sujeto y la integridad y validez del ensayo. La adaptación puede introducir sesgo por inferencias de los observadores. Esto requiere que se contraste esta posibilidad con las ventajas del ECA, y el beneficio para la salud pública.	Dificultades morales que plantean el rol de médico y el de investigador.	La balanza de riesgos y beneficios siempre se inclina a favor de la sociedad, siendo los sujetos un medio.
Integridad	Integridad: credibilidad del estudio; Validez científica:	Principio en sí mismo. Se relaciona con los principios de beneficencia, no-maleficencia, justicia.	Sesgo. Error tipo I y II.	Controlar desarrollo del ensayo y del tipo de adaptación. Verificar que se cumpla con la	Interés en cuidar la integridad, para que el producto se apruebe, a	Rol central. Requiere capacitación en ECAs. ¿Qué sucede	Central. Uno de los requisitos más importantes en ECAs.	Preservar la integridad. Verificar que se cumplan todos los	

	<p>obtención de inferencias válidas.</p>	<p>Limitar la explotación. Correcta utilización de recursos (limitados).</p>	<p>Obtención de inferencias no válidas (falta de validez)</p> <p>La simulación está limitada, pudiendo haber errores: en la modelación del escenario, en el ingreso de datos, en el software, de infraestructura</p>	<p>planificación previa. Preservar el enmascaramiento. Observar casos específicos de ensayos sin enmascaramiento, para garantizar la integridad y disminución de sesgo y error. En este caso se debe preservar la información obtenida a la FDA, DMC y a los sujetos. Reglamentaciones poco claras respecto de las adaptaciones no planificadas. En el caso de que ocurran, deben enmascarse los datos interinos del grupo en tratamiento.</p>	<p>través de una correcta planificación previa. Promover (financiar) las simulaciones, proceso esencial en ECAs. Contrario a lo que sucede en los no adaptativos, en los ECAs el patrocinador puede estar involucrado en la toma de decisión. En caso de adaptaciones no planificadas deben enmascarse los datos interinos del grupo en tratamiento. Es el responsable de la planificación y ejecución de las estrategias de monitoreo. Conoce el algoritmo de adaptación.</p>	<p>con los análisis interinos? ¿Deben evaluarlos para proteger a los sujetos? ¿Cuánto pueden opinar en las decisiones sobre si seguir, suspender, reasignar, etc.? ¿Deberían tener acceso a las etapas de simulación?</p>	<p>¿Tienen más poder que los CEI? Deben compartir la información con los CEI? Deben participar activamente de las decisiones de adaptaciones. Relación con sponsor, pero es necesario limitar su participación; El rol de toma de decisión de adaptación puede ser otorgado a un comité de adaptaciones separado de DMC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para la OMS los ECAs son recomendables para situaciones de emergencia, pero la FDA no considera lo mismo ya que la intervención 	<p>pasos del protocolo. Limitado acceso a algoritmo de adaptación.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	---	--	--

							<p>n de DMC retrasa mucho el ensayo. Deben tomarse medidas para limitar el conocimiento de la información comparativa durante el desarrollo del ensayo. En el caso de adaptaciones no planificadas deben enmascarse los datos interinos del grupo de tratamiento.</p>		
Protección del sujeto de investigación	Selección equitativa	¿Cómo se plantea la selección de sujetos, la reasignación, el balance riesgos beneficios, etc?	La distribución secuencial puede no ser equitativa	Incongruencias entre el incentivo que favorecen los nuevos diseños y las trabas en la aprobación. Falta de regulación específica. Garantizar el cuidado del sujeto. Monitoreo de balanza de riesgos y beneficios.	Necesidad d establecer un equilibrio entre la búsqueda de beneficio económico, y la necesidad de que se cumplan los cuidados de los sujetos de investigación.	Debe asegurar la protección en todo momento, monitoreando constantemente e el proceso del ensayo. Garantizar el proceso de C.I.	Manejo de la confidencialidad de los datos interinos con firewalls, restricción de esta info al patrocinador. Las decisiones del DMC recaen sobre el cuidado del sujeto de investigación.	Rol central. Posibilidad de dificultad en el rol de médico e investigador.	<p>Cuidado en el manejo de la cuestión de derechos/obligaciones como respeto de autonomía al participar de investigación.</p> <p>La selección equitativa del sujeto puede estar comprometida</p>

	Proporción riesgo beneficio	Justicia distributiva; Principios de no maleficencia y beneficencia	¿Como definir los riesgos? El individuo esto no lo sopesa, pero sí los políticos. El beneficio es para la sociedad, no para el individuo;	Evaluar riesgos aceptables y beneficios potenciales para autorizar investigación.	Velar por la garantía de la integridad	Debe considerar este balance para evaluar la propuesta del proyecto, y su proceso.	Monitoreo constante para evaluar si se suspende una rama por futilidad, resultados no seguros. La información que puede ser inferida por observador a partir de las adaptaciones debe ser contrastada con los beneficios que propone el ensayo.		Riesgo por cuenta del sujeto; beneficios a favor de sociedad y de sponsors/investigador? Carga de riesgos/beneficios inequitativa, según etapa de incorporación del sujeto. Exponen menos sujetos a menos riesgos durante menos tiempo. Optimiza recursos.
	Evaluación independiente	Conflictos de interés; Valor social	Superposición de entidades evaluadoras		Mediador con este actor	Debe monitorear todos los procesos. Deben estar actualizados para poder evaluar los ECAs		Es un actor fundamental para garantizar la evaluación independiente	Deberían poder contactarse con CEI.
	Consentimiento informado	Autonomía y autodeterminación			Se relaciona con la integridad	Rol central en el control del proceso de CI	Si con cada adaptación hay que reevaluar el CI, ¿no se introduce un	Central en que el CI sea un proceso. Posibilidad de conflicto de interés.	Deben participar activamente del proceso de consentir. Defiende

							sesgo? ¿No pueden hacer inferencias los observadores, investigadores, etc? ¿Como se mantiene la integridad?		derechos y genera obligaciones, las cuales deben estar claras desde el inicio. ¿Qué información deben/pueden conocer respecto de los análisis interinos, y el devenir del sujeto según estos análisis en el proceso de consentimiento o informado?
	Respeto a los sujetos	Posibilidad de abandonar; Privacidad; Informar sobre nueva información surgida en el ensayo; Si el resultado no es bueno, hay que evaluar cómo manejar al sujeto (incluso retirarlo)		Rol que puede resultar ambiguo: por un lado debe actuar como agente protector, y a la vez fomentan el uso de ECAs.				Central en el cuidado del sujeto durante todo el proceso	