

Impacto de la infección por COVID-19 en la investigación en cáncer

J. FUENTES-ANTRÁS, A. OCAÑA

Unidad de Oncología Traslacional y Terapéutica Experimental. Departamento de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La pandemia actual de COVID-19 ha obligado a reestructurar la atención sanitaria del paciente oncológico. La potencial severidad de la infección en un subgrupo de pacientes especialmente vulnerable, así como las modificaciones en la práctica clínica habitual a que obligan las medidas de salud pública, introducen una incertidumbre sin precedentes en la medicina moderna en cáncer. La investigación en oncología es crítica para generar evidencia sobre la eficacia de nuevas terapias y abre la puerta a nuevas indicaciones y determinaciones moleculares que tienen un impacto directo en la supervivencia de los pacientes. Por ello, los investigadores, junto a patrocinadores y CRO y siguiendo las recomendaciones de los entes reguladores, deben acometer un esfuerzo sustancial y continuado para reformular el diseño de los estudios clínicos y transformar el cuidado de los pacientes participantes.

En esta revisión se ofrece una perspectiva general del alcance del problema, de las medidas de adaptación recomendadas por los entes reguladores y de los principales estudios en marcha sobre la influencia de la COVID-19 en el paciente oncológico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. COVID-19. SARS-CoV-2. Ensayos clínicos. Investigación básica.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de salud viven un proceso de adaptación profundo y dinámico para hacer frente a la pandemia por COVID-19. Entre los grupos poblacionales de mayor riesgo se encuentran los pacientes con cáncer, quienes, de acuerdo a la evidencia disponible —aún escasa, heterogénea y basada habitualmente en contrastes no ajustados en virtud de la necesidad clínica—, presen-

ABSTRACT

The current COVID-19 pandemic has forced to restructure the care of cancer patients. The potential severity of the infection in a particularly vulnerable subgroup of patients, as well as the disruption of routine clinical practice by following public health measures, introduce unprecedented uncertainty in modern cancer medicine. Research in oncology is critical for the generation of evidence on the efficacy of new therapies and opens the door to new indications and molecular analysis that impact directly on patient survival and well-being. This is why researchers, together with sponsors and CROs, and following the recommendations of regulatory agencies, must make a substantial and continuous effort to reformulate clinical trial designs and transform the care of participating patients.

This review provides an overview of the scope of the problem, the adaptive measures recommended by regulators, and the main ongoing studies on the influence of COVID-19 on the cancer patient.

KEYWORDS: Cancer. COVID-19. SARS-CoV-2. Clinical trials. Basic research.

tan una susceptibilidad mayor a contraer la infección y un curso clínico ominoso (1,2).

En esta línea, en la población china se ha descrito una prevalencia de cáncer del 1 % entre los afectados por COVID-19, tres veces superior a la prevalencia global (0,29 %) (2). Asimismo, un análisis retrospectivo de 355 pacientes fallecidos por COVID-19 en Italia reportó una prevalencia de cáncer del 20 % (3). Si bien los síntomas a la presentación parecen no ser alarmantes, los pacien-

tes oncológicos presentan un curso clínico más agresivo, con mayor frecuencia de complicaciones subsidiarias de manejo en unidades de cuidados intensivos (39 % frente a 8 %, $p = 0,0003$), un menor tiempo hasta estas (13 frente a 43 días, $p = 0,0001$) y un mayor riesgo de muerte (28,6 % frente a 2-3 %) (1,2).

Las razones que subyacen a esta mayor vulnerabilidad son objeto de estudio intensivo en la actualidad; no obstante, los pacientes con cáncer tienden a ser mayores, a asociar múltiples comorbilidades y sufren procesos de inmunodeficiencia secundaria debidos tanto a su enfermedad oncológica como a los tratamientos antitumorales. Recientemente se han propuesto una serie de aspectos críticos que deben primarse estratégicamente en la investigación en cáncer (4) (Tabla I).

La pandemia de COVID-19 tiene impacto en los pacientes también a través de las limitaciones que introduce en la actividad clínica, incluyendo la reasignación de personal, la restricción de los desplazamientos o incluso la reducción en la disponibilidad de camas de cuidados intensivos, dada la elevada presión asistencial.

Asimismo, la investigación clínica juega un papel crítico en la práctica moderna en cáncer, generando la evidencia para evaluar la eficacia de nuevas terapias e indicaciones y, a diferencia de otros ámbitos de la medicina, proporcionando acceso tanto a tratamientos en investigación como a pruebas diagnósticas. La declaración del estado de alarma por la pandemia de COVID-19 ha conllevado una serie de medidas estrictas de salud pública para mitigar la extensión del virus. Estas restricciones reducen la actividad de los centros y unidades de investigación en cáncer debido a la limitación de personal (medidas de cuarentena, reorganización de asignaciones y turnos, restricción de desplazamientos) y menor disponibilidad de recursos materiales (5,6).

Particularmente, los investigadores clínicos deben afrontar el desafío de valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio de los pacientes para quienes consideran apropiada la participación en un ensayo clínico o el de mantener el tratamiento experimental de un estudio en curso. En esta situación de incertidumbre, múltiples organismos reguladores —FDA (Administración de Ali-

mentos y Medicamentos de los Estados Unidos), EMA (Agencia Europea de Medicamentos), MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido), HSA (Autoridad de Ciencias de la Salud de Singapur) y AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)— han emitido guías orientativas sobre el manejo de los ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19 (7-11). Con un enfoque basado en la preservación de la seguridad del paciente, en ellas se discuten con carácter general las dificultades para mantener el cumplimiento de los protocolos y las medidas de flexibilización consecuentes, que incluyen, entre otras, el refuerzo de la visita telemática, la ampliación de los plazos de monitorización o la modificación de los protocolos restringiendo el número de visitas o pruebas complementarias en aras de reducir la exposición de pacientes y trabajadores a las áreas de riesgo. Asimismo, múltiples centros de referencia en investigación en cáncer han comunicado estrategias de estratificación de ensayos basados en su probabilidad de éxito e impacto en supervivencia, incluyendo la continuidad exclusivamente de ensayos de fases II y III con brazos experimental y tratamiento estándar y los ensayos de fases I y II de un solo brazo que testan agentes dirigidos (12).

No cabe duda de que la pandemia de COVID-19 continuará exigiendo tanto la reformulación de los proyectos de investigación en cáncer como la articulación de circuitos que garanticen la seguridad del paciente, al mismo tiempo que permitan la adherencia a los protocolos de investigación clínica. En medio de esta rápida evolución de la COVID-19 debe tenerse en cuenta la necesidad de respetar las normas éticas de investigación clínica.

En un reciente editorial de la revista médica *The Oncologist*, se resumen acertadamente tres consideraciones críticas sobre la investigación en cáncer en la situación actual:

1. No disminuir los esfuerzos por los pacientes cuyo pronóstico y bienestar dependen de un tratamiento o protocolo de investigación.
2. Luchar por para aplanar la curva de la infección por COVID-19 minimizando cualquier exposición innecesaria a un entorno de riesgo.

TABLA I
PRIORIDADES EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CÁNCER

1	Recogida de datos del mundo real sobre los efectos del ajuste de los tratamientos antitumorales en la evolución de los pacientes oncológicos
2	Determinar la incidencia de infección sintomática y asintomática por COVID-19 empleando estrategias masivas de estudio serológico en la población de pacientes oncológicos en tratamiento activo
3	Desarrollo de un modelo epidemiológico capaz de estimar la incidencia acumulativa de infección por COVID-19 en los pacientes oncológicos a lo largo del tiempo
4	Determinar la morbilidad y mortalidad de la infección por COVID-19 en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia, inhibidores de punto de control inmune y/o G-CSF

3. Enfatizar durante todo el proceso el apoyo psico-social al paciente (13).

Con esta finalidad, clínicos, investigadores, CRO, patrocinadores y entes reguladores deben trabajar conjuntamente para dar forma al futuro de la investigación en oncología. A continuación, se presenta una reflexión breve sobre el impacto de la pandemia de COVID-19 en la investigación en cáncer, con especial interés en las medidas de adaptación de los ensayos clínicos a la situación actual.

ADAPTACIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS A LA PANDEMIA DE COVID-19

A consecuencia de la pandemia de COVID-19, la mayor parte de las actividades de investigación clínica han sido suspendidas. La selección y cualificación de centros, los procesos de monitorización y auditoría o la capacitación del personal local por las CRO y patrocinadores han sido cancelados debido a las restricciones en los desplazamientos. Desde la fase de contagio exponencial hasta la actualidad existe una reducción drástica en el reclutamiento de pacientes en los estudios en curso y un retraso en el lanzamiento de nuevas iniciativas. También pueden anticiparse obstáculos a la entrada de información en las bases de datos debido a la mayor dificultad para acceder a los informes clínicos de origen durante el periodo de trabajo remoto, así como en la realización de biopsias y pruebas complementarias de imagen, histopatológicas o moleculares. El retraso de la filiación patológica tendrá un impacto, sin duda, en el reclutamiento, mientras que el retraso en la obtención de estudios de imagen afectará a la valoración de los tiempos de supervivencia libre de progresión. La evaluación de la calidad de vida se verá influenciada por la situación de confinamiento y la limitación de las visitas de estudio. A su vez, las autoridades reguladoras requieren la captura e información específica de la infección por COVID-19 en cualquier paciente nuevo (14).

Varios CRO están respondiendo a esta nueva realidad adaptando sus procesos habituales y desarrollando nuevos métodos de monitorización remota, capacitación del personal del sitio de ensayo o gestión de distribución de medicamentos, al tiempo que se reconocen las disparidades en la legislación nacional en diferentes países con respecto al acceso remoto a los registros médicos y al envío directo de medicación a los pacientes. Debe promoverse una discusión entre investigadores y patrocinadores en relación a la limitación de procedimientos que no sean estrictamente necesarios para el análisis de las variables primarias de estudio (por ejemplo, biopsias opcionales), así como para permitir que pruebas de laboratorio y evaluaciones radiológicas puedan realizarse en instalaciones acreditadas más próximas al paciente (15,16). Algunos productos en investigación,

como medicamentos orales o subcutáneos típicamente distribuidos para autoadministración, pueden ser enviados directamente a los pacientes a través de métodos de entrega seguros y sujetos a monitorización. Globalmente, la implementación de estos procesos alternativos debe adherirse al protocolo original tanto como sea posible, y patrocinadores y clínicos deben justificar cualquier medida de contingencia adoptada.

La seguridad de los participantes en el ensayo es de importancia primordial, y los riesgos de participación, en particular con los desafíos adicionales debido a la COVID-19, deben compararse con el beneficio anticipado para los participantes en el ensayo y la sociedad. La viabilidad y la necesidad inmediata de comenzar un nuevo ensayo clínico deben ser evaluadas críticamente por los patrocinadores, en estrecha colaboración con otras partes relevantes, en particular los investigadores. Los riesgos adicionales para los participantes en el ensayo deben abordarse explícitamente en la sección beneficio-riesgo del protocolo, junto a las medidas de mitigación de riesgos. En esta línea, se espera que el patrocinador realice una evaluación de riesgos de cada ensayo individual en curso y el investigador de cada participante individual del ensayo e implemente medidas que prioricen la seguridad de los participantes del ensayo y la validez de los datos (7,8). Huelga reseñar que, en caso de conflictos, la seguridad de los participantes del ensayo siempre prevalece.

En este contexto, diversas agencias reguladoras, incluyendo la EMA, la FDA o la MHRA, han desarrollado guías de manejo de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19. En ellas se pone de manifiesto la importancia de proteger la seguridad del paciente, para lo que se apuesta por la flexibilidad y el pragmatismo en distintas etapas, como las visitas a la consulta o las evaluaciones de respuesta, intentando realizar enmiendas al protocolo en el caso de que sea necesario, y siempre documentar cualquier violación del protocolo (7-9).

En la figura 1 se recogen las principales medidas de adaptación en las que coinciden los distintos entes reguladores. A continuación, se desarrollan brevemente algunas de ellas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hasta el momento, la EMA ofrece la guía más específica en relación a la regulación del consentimiento informado (CI) (7). El procedimiento de CI debe cumplir con el protocolo del ensayo, así como con el marco legal nacional y de la UE. A menos que esté vinculado a la implementación de medidas urgentes de seguridad, los cambios en los procedimientos de consentimiento informado están sujetos a la aprobación por el comité de ética pertinente con anticipación. Asimismo, los patrocinadores deben ser conscientes de la presión actual sobre

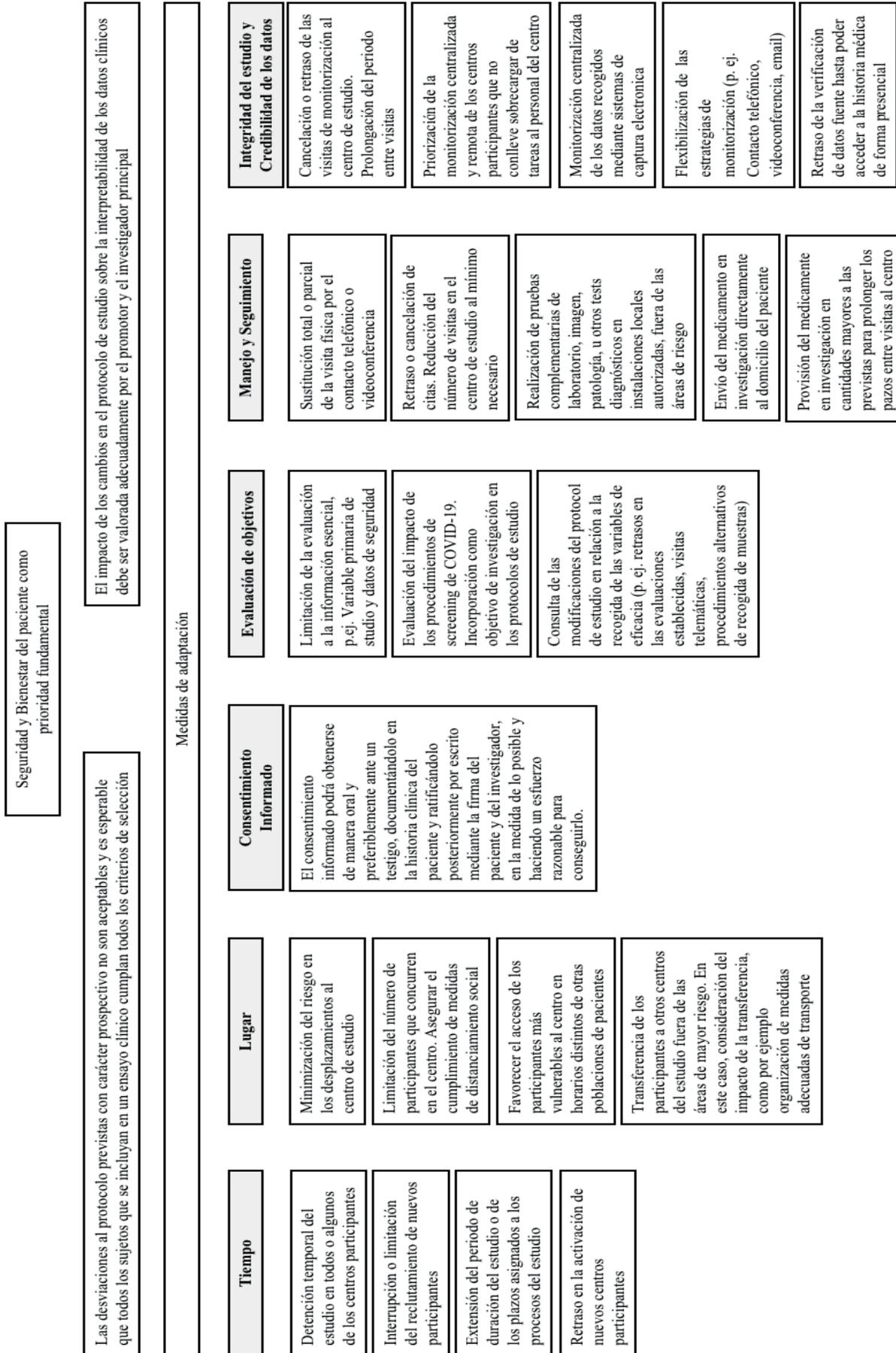


Fig. 1. Principales medidas de adaptación de los estudios clínicos.

la profesión médica y deben evaluar cuidadosamente la pertinencia de inscribir a nuevos participantes en ensayos clínicos en curso.

Dado que los ensayos clínicos en el área de la oncología suelen favorecer el acceso de los pacientes a fármacos y pruebas complementarias del ámbito de la medicina de precisión, proporcionando nuevas líneas terapéuticas (en ocasiones, más allá de las indicaciones recogidas en guías clínicas), debe considerarse especialmente la adaptación de las medidas de obtención de CI. Igualmente, es posible que los protocolos de ensayo se modifiquen de acuerdo a las nuevas necesidades que plantea la pandemia de COVID-19, principalmente relacionadas con cuestiones de seguridad o variaciones en el seguimiento, y sea, por tanto, necesario volver a recabar el CI de los participantes del ensayo ya incluidos. Por todo ello, debe evitarse que los participantes del ensayo visiten los sitios del ensayo con el único propósito de obtener el consentimiento.

Los procedimientos de flexibilización podrían incluir el contacto con los participantes del ensayo por teléfono o videollamadas y obtener consentimientos orales, que se documentarán en los registros médicos de los participantes del ensayo, complementados con un correo electrónico de confirmación. El investigador debe proporcionar a los participantes del ensayo la hoja de información actualizada del paciente (aprobada) y el formulario de consentimiento por correo electrónico, correo postal o mensajería antes de obtener el consentimiento. Cualquier consentimiento obtenido de esta manera debe documentarse y confirmarse mediante procedimientos de consentimiento normales lo antes posible cuando los participantes del ensayo regresen a los sitios regulares.

DISTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

Los cambios en la distribución de los medicamentos en investigación (IMP) pueden ser necesarios para reducir la frecuencia de visitas a los sitios del ensayo, por lo que los patrocinadores deben evaluar los riesgos relacionados con el producto y considerar cualquier procedimiento de envío y almacenamiento alternativos. Entidades como la MHRA liberan de la necesidad de notificación de enmienda sustancial para llevar a cabo el envío de IMP a los participantes (9). Estas medidas plantean varias consideraciones prácticas, que incluyen si el IMP es apropiado para la administración y el almacenamiento general en el hogar del participante del ensayo o cómo se mantendrá la estabilidad del producto durante el tránsito (especialmente para un producto de cadena de frío).

El objetivo primordial de todos los cambios en la distribución es proporcionar a los participantes del ensayo el IMP según sea necesario de acuerdo con el protocolo

del ensayo y evitar interrupciones del tratamiento, a fin de mantener un equilibrio positivo entre beneficios y riesgos y proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del ensayo, así como la integridad de los datos recopilados durante el ensayo clínico. Entre las medidas de adaptación de la distribución de los IMP pueden destacarse que proporciona mayores cantidades de IMP de lo previsto normalmente al participante del ensayo y evita así sus visitas no críticas al sitio del investigador. Debe articularse el envío directo al domicilio de los participantes y considerar si será necesaria la educación o la capacitación de los participantes del ensayo para la recepción, manejo y autoadministración del IMP. Asimismo, el envío debe hacerse en condiciones que salvaguarden la integridad del IMP, ya sea físicamente o con respecto a la temperatura, y, por tanto, los servicios de mensajería deben comprometerse con las condiciones de envío (en particular, la temperatura de recuperación) y la duración máxima, así como cumplir con procedimientos de monitorización. Finalmente, en caso de escasez urgente de IMP o transferencia de participantes, podría ser necesario redistribuir los IMP entre sitios de ensayo. Es responsabilidad de los patrocinadores evaluar si los distintos sitios pueden hacer frente a los procesos asociados a esta redistribución, como el almacenamiento.

MONITORIZACIÓN Y AUDITORÍA. DESVIACIONES DE PROTOCOLO

La adaptación a la pandemia de COVID-19 en la investigación clínica en oncología debe prestar atención a la regulación de las visitas de monitorización y auditoría de los datos de seguimiento de los pacientes. Este punto es crucial para asegurar la validez de la información y tiene un impacto directo en su interpretabilidad. Todos los entes reguladores coinciden en la necesidad de limitar las visitas físicas de monitorización en favor del contacto telefónico y la videollamada (7-11). Así, se promueven la monitorización centralizada y remota, debidamente controlada a través de plataformas que permitan el tratamiento de datos sin menoscabo de la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes, y planificando la reverificación de la información en algún punto temporal posterior. Es significativo destacar que, dado que es probable que aumente la presión sobre el personal clínico durante este período, debe asegurarse que no se imponen cargas adicionales a los investigadores que manejan los documentos fuente.

Paralelamente, en la situación actual, las auditorías *in situ* deberían, en general, evitarse o posponerse y llevarse a cabo solo si lo permiten las restricciones nacionales, locales u organizativas de distanciamiento social y con objeto de evaluar aspectos críticos como desviaciones graves del protocolo del ensayo o modificación sustancial de la legislación aplicable.

Es evidente que la situación de COVID-19 introducirá más desviaciones de protocolo de lo esperado. Como se ha discutido previamente, existen recomendaciones explícitas a los pacientes de que se mantengan alejados de las áreas de riesgo, lo que comporta alteraciones relevantes en el seguimiento y evaluaciones previstos (17). En este sentido, los entes reguladores inciden en la responsabilidad del patrocinador de acometer periódicamente un análisis del número y del tipo de desviaciones para evaluar la necesidad de una enmienda del protocolo u otras modificaciones. Asimismo, los inspectores de buenas prácticas clínicas deberán mantener un enfoque proporcionado cuando se revisen tales desviaciones, reconociendo que se mantiene el mejor interés de los participantes del ensayo y que estos no corren riesgo.

Debidamente registrados y justificados, un aumento en las desviaciones del protocolo en relación con el coronavirus no constituirá una infracción grave a menos que, por supuesto, suponga en sí mismo un riesgo para los pacientes.

ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Es previsible que la pandemia de COVID-19 altere el curso esperado de los estudios clínicos en curso y tenga impacto en el análisis e interpretación de los datos generados (6). No obstante, considerando siempre la seguridad del paciente como el eje central de la conducta investigadora, y particularmente en el área de la oncología por los motivos previamente expuestos, los investigadores debemos luchar por llevar a cabo los procedimientos de los estudios iniciados siempre que haya una oportunidad de concluir en un beneficio en el tratamiento y atención de los pacientes.

En esta línea, el Biostatistics Working Party de la EMA ha publicado una reflexión sobre el impacto de COVID-19 en el tratamiento y análisis de la información generada por los estudios clínicos (17). Entre otras consideraciones, con objeto de minimizar el compromiso de la validez externa de los estudios, se incide en la planificación previa de la forma en que serán capturadas las desviaciones resultantes de la pandemia de COVID-19, distinguiendo entre información afectada y libre de influencia por COVID-19. Asimismo, defiende prolongar la recolección de datos tanto como sea posible, detallando las medidas tomadas en relación a COVID-19, o la definición de tres poblaciones de análisis, integradas por aquellos pacientes seguidos antes de la situación de pandemia, durante y posteriormente. Otras medidas discutidas incluyen la necesidad de distinguir adecuadamente entre las modificaciones y desviaciones derivadas de la infección por COVID-19 en los participantes y aquellas asociadas únicamente a medidas preventivas o la potencial necesidad de reajustar el tamaño muestral.

INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA COVID-19 Y CÁNCER

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha publicado directrices sobre cómo mitigar el efecto de la COVID-19 en pacientes oncológicos, priorizando el tratamiento del cáncer en pacientes que se espera que obtengan un beneficio de supervivencia absoluto sustancial, reduciendo las visitas al hospital y convirtiendo, cuando sea posible, los regímenes intravenosos en orales o subcutáneos (18). Sin embargo, es previsible que exista heterogeneidad entre los distintos tipos tumorales. Así, existe evidencia preliminar de una mayor proporción de pacientes con cáncer de pulmón con diagnósticos confirmados de COVID-19 (2,19). Los tratamientos específicos contra el cáncer también pueden contribuir de manera diferencial al riesgo de COVID-19. Globalmente, los pacientes oncológicos presentan una inmunodeficiencia secundaria, derivada del propio tumor o de los tratamientos antitumorales y coadyuvantes.

Asimismo, la infección grave con SARS-CoV-2 se asocia con una tormenta de citoquinas y mayores concentraciones de proteína C reactiva y neumonitis por IL-6, eventos adversos graves que también están asociados con la terapia con inhibidores del punto de control inmunológico (20,21). Por ello, se precisan estudios que caractericen el perfil inmunológico de estos pacientes con el objetivo de identificar marcadores de susceptibilidad y también de mayor severidad de la infección. Paralelamente, resulta imprescindible la recopilación exhaustiva, análisis y difusión en tiempo real de los datos de nuestros centros oncológicos sobre la incidencia de COVID-19, su curso clínico, la evolución de datos serológicos y el impacto de la variación en los planes de tratamiento antitumoral. Si bien son pocos los ensayos clínicos en curso, tanto para la población general como específicamente en los pacientes oncológicos, existe un número creciente de iniciativas de seguimientos prospectivos basadas en plataformas de registro masivo de datos, algunas de ellas con capacidad para actualizar sus *scripts* de análisis y generar información en tiempo real (Tabla II). En este sentido, cabe destacar el proyecto UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP), lanzado el 18 de marzo de 2020 y coordinado por el Centro de Biología Computacional de la Universidad de Birmingham, con el objetivo de involucrar a más del 90 % de los centros de cáncer del Reino Unido y recoger información de los pacientes oncológicos positivos para la infección por SARS-CoV-2 (22). Iniciativas como esta son imprescindibles para generar evidencia que guíe la práctica clínica en tiempos de incertidumbre y enorme dependencia de los recursos sanitarios.

CONSIDERACIONES FINALES

Es indudable que la excepcional situación de pandemia de COVID-19 traerá consecuencias negativas en el

TABLA II
ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL IMPACTO DE LA COVID-19 EN CÁNCER (TOMADO DE CLINICALTRIALS.GOV)

<i>Título</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Centro</i>
LunG canceR pAtients coVId19 Disease (GRAVID)	Estudio observacional	Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, H. Clínica Benidorm, Hospital de Elche, Hospital General Universitario de Elda + 71 centros (España)
Impact of the Coronavirus (COVID-19) on Patients With Cancer	Estudio observacional	Universidad de Stanford (EE. UU.)
COVID-19 and Cancer Consortium Registry	Estudio observacional	Universidad de Vanderbilt (EE. UU.)
NCI COVID-19 in Cancer Patients, NCCAPS Study	Estudio observacional. Recolección de muestras biológicas	National Cancer Institute (EE. UU.)
Epidemiology of SARS-CoV-2 and Mortality to COVID-19 Disease in French Cancer Patients	Ensayo clínico de fase II abierto no aleatorizado Fármacos: hydroxychloroquine, azithromycin	Gustave Roussy (Francia)
The Impact of COVID-19 Pandemic on Cancer Care	Estudio observacional	EgyBrit Medical Centre (Egipto)
Prospective Study in Patients With Advanced or Metastatic Cancer and SARS-CoV-2 Infection	Ensayo clínico abierto, controlado, aleatorizado, fase II Fármacos: análogo de cloroquina (GNS651), nivolumab, tocilizumab, Standard of care	Centre Léon Bérard, AP-HP Hôpital Saint Antoine, AP-HP La Pitié Salpêtrière, Hôpital Saint-Joseph y Gustave Roussy (Francia)
COVID-19 Pandemic Impact on Patients With Cancer - a Danish Survey	Estudio observacional	Hospital Universitario de Odense (Dinamarca)
The Safety of Chemotherapy for Patients With Gynecological Malignancy in High-risk Region of COVID-19	Estudio observacional	Hospital de Tongji, Universidad de Huazhong University (China)
Impact of the COVID-19 Infectious Epidemic on the Management of Oncology and Onco-hematology Patients and on the Psychological Consequences for Patients and Caregivers	Estudio observacional	Centre François Baclesse (Francia)
UK Coronavirus Cancer Monitoring Project	Estudio observacional	Universidad de Birmingham (Reino Unido)

desarrollo de la investigación en cáncer. Tanto a corto como a largo plazo, no solo tendrá impacto en el reclutamiento o la evaluación de variables primarias de cada estudio individualmente, sino también en el ecosistema de ensayos clínicos en su conjunto. Sin embargo, no debemos olvidar que el paciente oncológico, y principalmente en situación de enfermedad avanzada, necesita en muchas ocasiones de la investigación en tratamientos y nuevos biomarcadores de medicina de precisión para extender su supervivencia y ganar calidad de vida. Así,

la adaptación de los estudios clínicos a la realidad epidemiológica y social es imperativa.

El sistema sanitario español está demostrando una flexibilidad y capacidad de reorganización extraordinarias, esfuerzo al que deben sumarse los investigadores, patrocinadores y CRO para definir una hoja de ruta de realización más eficiente y racional de ensayos clínicos en el futuro. La introducción de enmiendas y consideraciones estadísticas en la determinación del tamaño muestral y en el análisis de datos, la promoción de herramientas

virtuales de salud digital (aplicaciones móviles) o la descentralización de las pruebas complementarias deben perseguirse para disminuir los riesgos de los pacientes participantes sin perjuicio de mantener un seguimiento exhaustivo de su evolución. Este es el reto en el que debemos trabajar en conjunto todas las partes involucradas, desde investigadores a patrocinadores, con planificación, rigor metodológico y priorizando siempre el beneficio de los pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Alberto Ocaña
 Unidad de Oncología Traslacional y Terapéutica Experimental
 Departamento de Oncología Médica
 Hospital Clínico San Carlos
 C/ del Prof. Martín Lagos, s/n
 28040 Madrid
 e-mail: albertocana@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775-6.
- Van de Haar J, Hoes LR, Coles CE, et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat Med* 2020;26(5):665-71.
- COVID-19 Challenges Basic Researchers. *Cancer Discov* 2020;10(5):OF3.
- Tan AC, Ashley DM, Khasraw M. Adapting to a pandemic - conducting oncology trials during the SARS-CoV-2 pandemic. *Clin Cancer Res* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/04/18/1078-0432.CCR-20-1364>
- Guidance to sponsors on how to manage clinical trials during the COVID-19 pandemic:2.
- Research C for DE and. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>
- Managing clinical trials during Coronavirus (COVID-19). GOV. UK [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/managing-clinical-trials-during-coronavirus-covid-19>
- Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2020-medicamentos-uso-humano-3-medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>
- Guidance documents for clinical trials. HSA [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.hsa.gov.sg/clinical-trials/regulatory-guidances>
- Clinical Research Slows as COVID-19 Surges. *Cancer Discov* 2020;10(5):630.
- Shuman AG, Pentz RD. Cancer Research Ethics and COVID-19. *The Oncologist* 2020.
- Coronavirus Guidance | CTEP [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/investigatorResources/corona_virus_guidance.htm
- Saini KS, de las Heras B, de Castro J, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. *Lancet Haematol* 2020 [citado 16 de mayo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30123-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30123-X/abstract)
- You B, Ravaud A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118635/>
- Czarska-Thorley D. Implications of coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects ongoing clinical trials. *European Medicines Agency* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials>
- ESMO. Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2763673>
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395(10229):1033-4.
- Anil I, Arnold R, Benkwitz-Beford S, et al. The UK Coronavirus Cancer Monitoring Project: protecting patients with cancer in the era of COVID-19. *Lancet Oncol* 2020;21(5):622-4.