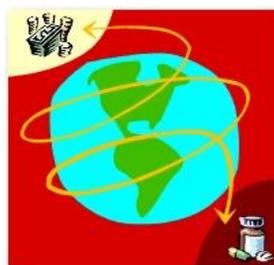


Boletín Fármacos: *Ética y Ensayos Clínicos*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 20, número 3, agosto 2017



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

Editores

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

Asesores de Ética

Claudio Lorenzo, Brasil
Jan Helge Solbakk, Noruega
Jaime Escobar, Colombia

Asesores en Ensayos Clínicos

Juan Erviti, España
Gianni Tognoni, Italia
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Marcela Escobar-Gómez, BiLingo LLC
Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil
Francisco Debesa García, Cuba
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Albert Figueras, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Roberto López Linares, Perú
Benito Marchand, Ecuador
Gabriela Minaya, Perú
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Xavier Seuba, España
Federico Tobar, Panamá
Francisco Rossi, Colombia

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelincliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

Índice

Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 2017; 20 (3)

Investigaciones

Experimentos médicos en Argentina. Más riesgos y menos protección para las personas Juan Carlos Tealdi	1
Regulación final para el uso de un solo CEI para ensayos multicéntricos VM Gordon, MA Culp, CD Wolinetz <i>Clinical and Transnational Science</i> : 2 March 2017, OI: 10.1111/cts.12447	4
CEIs únicos para ensayos multicéntricos. Preguntas que surgen por la nueva regulación de los NIHS Robert Klitzman, MD; Ekaterina Pivovarova, PhD; Charles W. Lidz, PhD JAMA. 2017;317(20):2061-2062. doi:10.1001/jama.2017.4624	6
Investigadores luchan para cambiar la historia negativa de un medicamento contra la depresión Ver en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos, bajo Investigaciones	
Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2017	8

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

Un estudio asegura que docenas de ensayos clínicos recientes contienen datos equivocados o falsificados	9
La farsa de las revisiones por pares: cuanto más nos fijamos más descubrimos	9

Conducta de la Industria

Las grandes farmacéuticas y su cámara han gastado enormes cantidades en lobbying en lo que va de año	10
PhRMA ofrece más I&D pero no hace suficiente para controlar a los que actúan mal	11
Cómo dos medicamentos de uso frecuente se convirtieron en medicamentos especiales con ventas de US\$455 millones Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas, Sección Especial de Precios en EE UU	12
Licencias obligatorias en Colombia: documentos filtrados muestran el cabildeo agresivo de Novartis Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes	12
Novartis y PhRMA van a parar el control de precios que permite ADPIC	12
El lobby internacional de la “Big Pharma” presiona a Argentina para aumentar sus beneficios a través de las patentes Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes	15
EE UU. Ohio culpa a las farmacéuticas por alimentar crisis de opiáceos	15

Publicidad y Promoción

¿Preocupado por el marketing? Son los anuncios, no la investigación, lo que aumenta las ventas	16
La nueva misión de los ex-visitadores médicos de Pharma: educar a los médicos sobre los altos costos de los medicamentos Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas Sección Especial de Políticas de Precios	18

Conflictos de Intereses

Argentina. Guerra entre el oficialismo y la oposición por la aprobación de la nueva ley de genéricos Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas Sección Especial de Políticas de Precios en América Latina	18
EE UU. Exclusiva: el grupo de trabajo de la Casa Blanca hace eco de las propuestas de las farmacéuticas Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas, Sección Especial de Políticas de Precios en EE UU	18
España. Los médicos se rebelan ante la publicación, con nombres y apellidos, de cuánto les pagan las farmacéuticas	19
Reino Unido. Los profesionales de la salud ofrecen menos información sobre el dinero que reciben de la industria de lo que se esperaba	20

Adulteraciones, Falsificaciones, y Fraudes

Nicas alientan venta ilegal de medicinas en Costa Rica	20
--	----

Litigación y Multas

Argentina. Santa Fe: multas y clausura a los locales que vendan medicamentos de manera ilegal	22
Bruselas investiga a Aspen por precios excesivos en fármacos contra el cáncer	23
Canadá gana el arbitraje de Eli Lilly; el tribunal no acepta la demanda basada en TLCAN	23
Paxil. Estimado Scott Gottlieb: añade nuevas advertencias a las etiquetas de Paxil. Podría salvar vidas Ver en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos bajo Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica	23
Sanofi Pasteur acepta pagar US\$19,8 millones para compensar cobros excesivos en la venta de medicamentos al Departamento de Veteranos de Guerra	23

Ensayos Clínicos**Globalización de los Ensayos Clínicos**

¿Puede México convertirse en una potencia regional para los ensayos clínicos?	24
---	----

Valor Científico de los Ensayos Clínicos

Se cuestiona seriamente la integridad de los ensayos clínicos internacionales	27
Un ensayo fracasa - ¿Es un problema internacional? ¿Por qué se inscribieron tantos pacientes inelegibles en TRUE-AHF en Europa del Este?	29

Ética de Ensayos Clínicos

Macri usa a 40 millones de argentinos como conejillos de indias. Cuestión de vida o muerte	31
Página12 - 04 de junio de 2017 – Respuestas al artículo que precede	35
Investigar con respeto, Juan Carlos Tealdi responde a los comentarios precedentes	40
EE UU. ¿Están poniendo a los bebés en riesgo a sabiendas?	47

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La nueva norma para informar sobre ensayos clínicos se queda corta	48
"No hay más excusas" los principales financiadores globales se posicionan a favor de la transparencia de los ensayos clínicos	49
Australia publicará los resultados de los ensayos clínicos Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en Asia y Pacífico	51
China propone cambios a los ensayos con medicamentos y a las leyes de importación de API	51

Reclutamiento, Perspectivas de los Pacientes y Consentimiento Informado

Una iniciativa para inscribir más minorías en ensayos clínicos	51
Para encontrar el otro 90%: atraer pacientes naïve a estudios de artritis reumatoide	52
Los participantes en ensayos clínicos deberían tener algo que decir sobre los precios de los nuevos medicamentos	53

Comités de Ética

Comités de Ética de la Investigación en Brasil: un estudio con coordinadores	54
--	----

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Intereses

¿Podría una nueva estrategia de externalización mejorar los ensayos clínicos?	54
No son simplemente cuerpos pequeños: Consideraciones para hacer ensayos clínicos pediátricos	56

Investigaciones

Experimentos médicos en Argentina. Más riesgos y menos protección para las personas

Juan Carlos Tealdi

Director, Comité de Ética y Programa de Bioética, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Boletín Fármacos: Ética y Ensayos Clínicos 2017;3

Resumen: Un discurso del presidente de la Nación anunció, y una norma de la autoridad administrativa de control de los medicamentos –ANMAT- estableció, una reducción en los plazos de evaluación de los experimentos médicos seguida de su aprobación automática vencidos esos plazos. Esa evaluación quedará disociada en aspectos éticos a cargo de las autoridades provinciales y aspectos técnicos a cargo del organismo nacional. Con esa disociación se disuelve el criterio de riesgo/beneficio, a la vez técnico, ético y legal, lo que exige entender al mismo como un todo indisoluble en la responsabilidad local, provincial o nacional de su evaluación. La aprobación automática, a su vez, es una grave violación de las obligaciones del Estado que deja expuestos a todos los habitantes a la posibilidad de serios riesgos para su vida, su integridad y su salud, junto al desamparo en la protección de sus derechos fundamentales. Esta vulnerabilidad ante los experimentos médicos resultará aún mayor para las personas con su autonomía reducida o condicionada por razones físicas, mentales o sociales.

Aunque el número y complejidad de estos experimentos ha ido creciendo año tras año, incorporando a miles de personas, las garantías de protección de los riesgos para esas personas, que era mala, con los cambios normativos introducidos será aún peor. En la Argentina, si un comité de ética, cuya función es proteger los derechos de las personas, rechaza un experimento por los riesgos para la vida, la integridad o la salud de toda persona que participe en el mismo, informando de ello a la autoridad administrativa, el experimento no se interrumpe. De allí que esos cambios políticos y normativos sean contrarios a las normas administrativas y legales vigentes, a los derechos humanos adoptados con rango constitucional, y a normas internacionales tales como la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos* de la UNESCO. Por eso sólo cabe exigir una derogación de estas normas, una suspensión de todo experimento que pueda poner en grave riesgo a las personas como sujetos de derecho, y la creación de un consejo de expertos en la materia, independientes y ajenos a los fuertes intereses de la industria farmacéutica multinacional, que puedan actuar desde un ámbito extrapoder.

1. En su discurso del 18 de abril de 2017, el Presidente de la Nación afirmó: "... hace 48 horas, que aprobamos que el ANMAT, que es un organismo descentralizado que dice lo que se puede aplicar en términos de medicamentos, equipamientos, procesos. En Argentina hemos tenido siempre una participación importante en investigación farmacológica-clínica que genera trabajo, mucho trabajo de calidad en nuestro país, y veníamos perdiendo peso relativo en la investigación mundial... Y ayer se nos planteó que si nosotros mejorábamos el funcionamiento del Estado, en este caso el ANMAT, ese nivel de inversión se podía triplicar, y estamos hablando de pasar de 3.000, 4.000 millones de pesos, a más de 12.000 millones de pesos (1US\$=Par17,7). Pero lo más importante es que podemos multiplicar por seis la generación de empleo, estamos hablando de miles de puestos de trabajo de altísima calidad ¿Y todo con qué? Con que el ANMAT deje de tardar para aprobar un estudio clínico 160 días

hábiles. Y trabajando en conjunto el ANMAT se ha comprometido a tardar menos de 70 días hábiles, y si no logran esos 70 días tiene aprobación automática esta investigación clínica."

2. Consecuentemente, con la Disposición 4008/17 de ANMAT, del 26 de abril, se redujo el tiempo de expedición administrativa sobre ensayos de farmacología clínica a 60 días hábiles en reemplazo del plazo anterior de 90 días fijado en la Disposición 6677/10 de ANMAT sobre Buena Práctica Clínica (art.2°); a 45 días hábiles en los casos de países establecidos en la Disposición (art.3°); a 20 días hábiles en el caso de los estudios de fase I (art.11°). Si transcurridos esos plazos no mediare informe alguno por parte de las áreas competentes el patrocinador podrá dar inicio al estudio.

3. El 4 de mayo, a su vez, la ANMAT informó públicamente en su página web, que "Con la finalidad de facilitar el proceso de evaluación y autorización de los estudios de farmacología clínica (EFC), la ANMAT considera que es pertinente impulsar acuerdos con los Ministerios de Salud provinciales y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, para que sean éstos quienes realicen la evaluación de las condiciones técnicas y de la experiencia de los centros e investigadores propuestos para llevar a cabo la investigación, así como la de los consentimientos informados aplicables en cada jurisdicción. De esta manera, las autoridades locales tendrían una participación activa en el proceso de autorización de las investigaciones clínicas. Ello significa que, en definitiva, la evaluación de un EFC tendrá dos vertientes: una para observar los aspectos éticos y aprobar los centros e investigadores (a cargo de las autoridades sanitarias locales) y otra, eminentemente técnica, efectuada por la autoridad regulatoria (ANMAT)."

4. Estos cambios políticos y normativos son contrarios a las obligaciones del Estado y de la ANMAT en cuanto a las garantías de protección como sujetos de derecho de los miles de personas que son incluidas en experimentos médicos en la Argentina, y muy en especial en cuanto a la protección de sus vidas, integridad, salud y bienestar. La situación previa en la cuestión ya era muy mala por la falta de una legislación nacional que estableciera un sistema nacional para esa protección, por las diferencias de capacitación y experiencia en los centros de investigación y los comités de ética en cuanto a cumplir sus funciones, por la inobservancia de la ANMAT y de los estados provinciales en sus obligaciones de protección de la integridad de las personas cuando un comité de ética rechazaba una investigación por resultar contraria al respeto de los derechos humanos de toda persona, por la realización de formularios de consentimiento informado incomprensibles hasta para los especialistas, por la ausencia de información pública que facilitara un mejor conocimiento y control de los experimentos, y por tantos otros hechos graves. Esa mala situación ahora se agrava aún más.

5. Debe considerarse que el Decreto N° 1490/1992 de creación de ANMAT (con las modificaciones del Decreto N°1886/2014), establece en su artículo 1°: “Declárense *de interés nacional* las acciones dirigidas a la prevención, resguardo y atención de la salud de la población que se desarrollen a través del *control y fiscalización de la calidad y sanidad* de los productos, sustancias, elementos y materiales que se consumen o utilizan en la medicina, alimentación y cosmética humanas, y del contralor de las actividades, procesos y tecnologías que mediaren o estuvieren comprendidos en dichas materias.”

Y que ese mismo Decreto señala en su artículo 8°: “Establécese que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tendrá las siguientes atribuciones y obligaciones:

ñ) *Adoptar, ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con la calidad y sanidad* de los productos, sustancias, elementos o materiales comprendidos en el artículo 3° del presente decreto, *las medidas más oportunas y adecuadas para proteger la salud de la población*, conforme a la normativa vigente.

6. También debemos considerar que en la Disposición 6677/10 de ANMAT, que sigue regulando la buena práctica clínica para estudios de farmacología clínica, aunque ahora modificada en sus plazos de expedición administrativa por la nueva Disposición 4088/17, se afirma: “Que para el desarrollo de la investigación clínica en general *deben respetarse los derechos y libertades esenciales que son inherentes a la naturaleza humana*, y consagrados en la Constitución Nacional y en los Tratados Internacionales de Derechos Humanos con jerarquía constitucional incorporados en el art. 75, inc. 22. Que en tal sentido *en toda investigación clínica debe salvaguardarse la dignidad de las personas intervinientes, asegurando sus derechos personalísimos, en especial, el respeto de su autonomía, su integridad física, psíquica y moral.*” (la cursiva es nuestra)

7. Sin embargo, y en sentido contrario, la ANMAT aprueba la realización de investigaciones experimentales por la industria farmacéutica, aunque uno o más comités de ética las rechacen por razones fundamentadas de tipo a la vez técnico, ético y legal, como son las cuestiones de riesgo/beneficio, y/o por considerar que la realización del experimento propuesto violaría o pondría en serio riesgo el respeto de los derechos humanos, y en especial los derechos a la vida, la integridad y la salud, así como sus relaciones con la identidad, la libertad y el bienestar. Si un comité de ética rechaza un protocolo e informa a la ANMAT de que su realización pondría en serio riesgo a las personas incorporadas al experimento, el organismo no interviene y deja que el experimento se realice en otros centros, aunque haya sido rechazado en otro de ellos postulando esas razones de posible violación de derechos fundamentales. Esa grave violación de obligaciones por parte del organismo, en lugar de quedar salvada por la disociación y descentralización propuesta, agravará aún más esas violaciones.

8. Es por eso que la reducción del tiempo de evaluación administrativa de un experimento médico, sin las debidas garantías para la protección de la vida, la integridad, la salud y las libertades fundamentales, agrava el riesgo y la desprotección

de las personas como sujetos de derecho por incumplimiento de las obligaciones del Estado y de los deberes de los funcionarios públicos. Porque la disociación entre evaluación ético-sanitaria y técnico-farmacológica, por una descentralización que deje en las provincias a la primera y a la ANMAT, como organismo nacional, la última, aunque pueda mejorar la eficiencia y rentabilidad de las empresas productoras de medicamentos, abre paso a una violación sustantiva de la protección de derechos al disolver la noción de riesgo/beneficio, criterio fundamental del control de la sanidad de una droga. Y es que el criterio de riesgo/beneficio, piedra angular y universal de todo sistema de protección de las personas como sujetos de derecho en los experimentos médicos, vincula en modo indisoluble a la seguridad y la eficacia como conceptos a la vez técnico-farmacológicos y ético-legales. La disociación y descentralización adoptan así un grave carácter regresivo en cuanto a la consideración de los experimentos médicos como cuestión de derechos humanos.

9. El número y complejidad de los experimentos médicos ha ido creciendo año tras año desde la creación de la ANMAT, pero ésta no ha ampliado la calidad y cantidad de sus recursos logísticos y de personal, completamente insuficientes desde hace años para un adecuado control y fiscalización de la calidad y sanidad de los productos en experimentación, y para el contralor de las actividades, procesos y tecnologías relacionados con esa experimentación, en orden a prevenir, restaurar y atender la salud de la población. Esto vuelve contradictorio e ilegítimo el reducir los plazos de revisión. Esa situación de desprotección de los derechos fundamentales de las personas, que tiene como responsable último al Estado nacional, no queda garantizada por esa separación entre evaluación ética por las provincias y evaluación técnica por la Nación, porque la protección de esos derechos sólo puede ser integral (técnica, ética y legalmente) con una evaluación por niveles de complejidad y responsabilidad locales, provinciales y nacional, funcionando armónicamente.

10. Al mismo tiempo, el cambio normativo que introduce ANMAT con la reducción del tiempo de evaluación administrativa, tiene en cuenta la aprobación previa en otros países. Sin embargo, varios de esos países son productores de medicamentos con crecientes intereses en las últimas décadas, debido a un volumen de ventas que en muchos casos supera el presupuesto nacional de muchos países pobres. Esos intereses han dado lugar a muchos casos de graves violaciones éticas seguidas de penalizaciones. Por eso la industria farmacéutica ha ido forzando cambios en los procedimientos de control y fiscalización de esos experimentos, para que las normas sean menos exigentes con sus negocios. Y esos fuertes intereses de la industria farmacéutica multinacional conducen asimismo a que el poder económico y su ejercicio en un mercado poco regulado, agraven la vulnerabilidad de las personas. Por todo lo cual esa reducción del tiempo de evaluación, en un país como la Argentina, es un grave abandono del Estado de sus obligaciones de protección adecuada de los habitantes.

11. Aún más grave resulta la aprobación administrativa automática de un experimento médico, por el mero cumplimiento de un plazo temporal, interrumpiendo la obligación permanente del Estado de proteger en modo eficaz la seguridad y los derechos de las personas; y privando a toda persona de las garantías establecidas por la Constitución Nacional, y por los

Pactos Internacionales adoptados con igual jerarquía por la misma (art.75, inciso 22), por el Código Civil y Comercial de la Nación cuando en su artículo 58 establece los requisitos para la realización de investigaciones médicas, y por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO en varios de sus artículos. Es así que la Disposición 4008/17 viola, a mi entender, el principio de legalidad, al regular administrativamente derechos fundamentales de las personas, dejando convertido de facto, a todo habitante de la Argentina, en un conejillo de indias.

12. En esta alarmante situación sólo cabe exigir la derogación de las nuevas normativas de la ANMAT y el cumplimiento de las obligaciones de este organismo nacional para proteger la salud de la población y salvaguardar la dignidad de las personas incorporadas a experimentos médicos, asegurando sus derechos personalísimos, y en especial, el respeto de su autonomía, y su integridad física, psíquica y moral.

En modo particular, es un imperativo ético, social y legal, que la ANMAT detenga la realización e incorporación de personas a todo experimento médico sobre medicamentos que un comité de ética de cualquier centro de investigaciones haya rechazado por entender que la realización del mismo daría lugar a una violación de los derechos fundamentales de las personas.

Y es una necesidad imperiosa que el Congreso de la Nación legisle sobre los procedimientos a seguir para que en estos casos, habiendo suspendido el experimento, y en el ámbito de una autoridad nacional extrapoder, un consejo de expertos se expida con opinión altamente especializada e independiente en el tema, acerca de los fundamentos, alcances y legitimidad del rechazo de estos experimentos, así como de toda otra cuestión que pueda dar lugar a una violación en cualquier jurisdicción del territorio nacional, de los derechos fundamentales de las personas incluidas en experimentos médicos.

Un ejemplo de los experimentos médicos violatorios de los derechos en Argentina

Estudio de seguridad y eficacia de SOLITROMICINA comparada con Moxifloxacino, en el tratamiento de Neumonía bacteriana de la comunidad. Patrocinado por CEMPRÁ Pharmaceuticals.

Todos los pacientes incluidos en Argentina fueron expuestos al riesgo de hepatitis tóxica por incumplimiento administrativo del deber del Estado de proteger la vida, la salud y la integridad de las personas.

20-05-2014. Se presenta a un Comité de Ética en Argentina, la investigación titulada “Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad de solitromicina (CEM-101) por vía intravenosa a oral, en comparación con moxifloxacina, por vía intravenosa a oral, en el tratamiento de pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad”, patrocinado por Cempra

Pharmaceuticals, Inc., representado en Argentina para ese estudio por INC Research CRO SRL.

18-06-2014. El Comité solicita al investigador modificaciones al protocolo.

7-07-2014. La Disposición 4789/14 de ANMAT aprueba la realización del estudio.

21-07-2014. El investigador responde al pedido de existencia de resultados de estudio fase II de solitromicina que justificaran un ensayo fase III, en base a información brindada por el laboratorio patrocinador.

4-09-2014. El comité tiene una reunión de intercambio con el investigador y dos farmacólogos del hospital.

11-09-2014. El comité no autoriza la realización del estudio.

12-09-2014. Carta del Comité de Ética al director de la ANMAT, y al Comité Central de Ética en Investigación de la CABA, informando el rechazo de la investigación por no existir buena evidencia en animales, mostrar poca bio-disponibilidad vía oral, mostrar riesgos de toxicidad hepática, y por la necesidad de realizar nuevos estudios. De acuerdo con sus Pautas Operativas, el Comité informa a las autoridades administrativas de los estudios que rechaza por suponer una violación o un alto riesgo en las garantías de protección de los derechos fundamentales de las personas, y en particular de los riesgos en su vida, integridad y salud. Esas cartas no tienen respuesta de esas autoridades.

22-07-2016. La revista científica *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 63 N°8, págs 1007-1016, 2016) publica el artículo “SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia”, informando los resultados del estudio sobre 863 pacientes. En las conclusiones se afirma que la administración intravenosa a oral de Solitromicina resultaba no inferior a la administración intravenosa a oral de Moxifloxacino y que la Solitromicina tenía potencial para proveer una opción intravenosa a oral para la monoterapia de la neumonía adquirida en la comunidad. Nada se dice de los riesgos de toxicidad hepática.

29-12-2016. El organismo de control de los medicamentos en Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* –FDA- no aprueba el registro de Solitromicina para el tratamiento intravenoso a oral de la neumonía adquirida en la comunidad, por ser necesarios estudios más amplios de seguridad para excluir el riesgo de serio daño hepático por la droga, cuyos eventos ocurren en 1:3.000 con un 95% de probabilidad.

Nota de los Editores de Salud y Fármacos: Ver el debate que originó un comentario a esta nota en la Sección de Ética y Ensayos Clínicos.

Regulación final para el uso de un solo CEI para ensayos multicéntricos
(Final NIH policy on the use of a single institutional review board for multisite research)

VM Gordon, MA Culp, CD Wolinetz

Clinical and Transnational Science, 2 de marzo de 2017, OI: 10.1111/cts.12447

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12447/full>

Traducido por Salud y Fármacos

Introducción

Durante casi 50 años, por legislación consuetudinaria o de hecho (*common rule*) los Comités Institucionales de Revisión (IRBs en EE UU o Comités de Ética Institucionales en otros países -CEI) han vigilado la protección de los derechos humanos y el bienestar de quienes participaban en investigaciones financiada por el gobierno federal. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH), reconociendo que las políticas de investigación deben evolucionar con la ciencia y asegurar tanto la eficiencia como la protección de los sujetos de investigación, emitieron en junio de 2016 una Regulación sobre el Uso de un Solo CEI en la Investigación Multicéntrica [1]

Revisión histórica

El principio de utilizar un solo CEI para monitorear los estudios clínicos multicéntricos no es nuevo. En 2004, el secretario del Comité Asesor de la Protección de la Investigación en Humanos anotaba que los CEIs se usaban muy poco y sugirió que se organizara un taller para examinar los retos asociados con uso de alternativas a la revisión de un CEI local. El taller tuvo lugar en 2005 y lo patrocinaron los NIH, la Asociación Americana Facultades de Medicina (AMCC), la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), y la Oficina de Protección de la Investigación en Humanos (OHRP) [2]. Entre los modelos que se discutieron en el taller varios incluían un CEI único o central.

Esto llevó a que un año después se celebrara la Conferencia Nacional de Modelos Alternativos de CEIs, organizada por los líderes del taller previo, así como también otras agencias federales y un número de organizaciones representando a los centros de investigación, administradores de investigación y sociedades científicas de diferentes especialidades. Esta segunda reunión enfatizó que, en el caso de ensayos multicéntricos, los CEIs locales eran duplicativos y tomaban mucho tiempo. Los ponentes describieron el apoyo institucional para el uso de CEIs centrales y concluyeron que, aunque el uso de modelos alternativos a la revisión del CEI estaba aumentando, era necesario tener más apoyo por parte de los patrocinadores y agencias reguladoras. Más tarde, en 2009, la Oficina para la Protección de la Investigación en Humanos (OHRP) emitió un Aviso de Registro Federal preguntando si la OHRP debería proceder con un aviso para proponer legislación (NPRM) que permitiera que la OHRP hiciera a los CEIs y a las instituciones u organizaciones que tienen CEIs directamente responsables de cumplir ciertos requerimientos de las regulaciones del Departamento de Servicios Sociales y de Salud (DHHS) para la protección de sujetos humanos [3]. La OHRP estaba contemplando este cambio en la regulación para estimular a las instituciones a confiar en los CEIs que funcionan en otras instituciones, cuando fuera apropiado.

En 2009, empezó a prepararse un Aviso Anticipado de Propuesta de Cambio Regulator (Advanced Notice of Proposed Rulemaking ANPRM) para revisar y actualizar la legislación

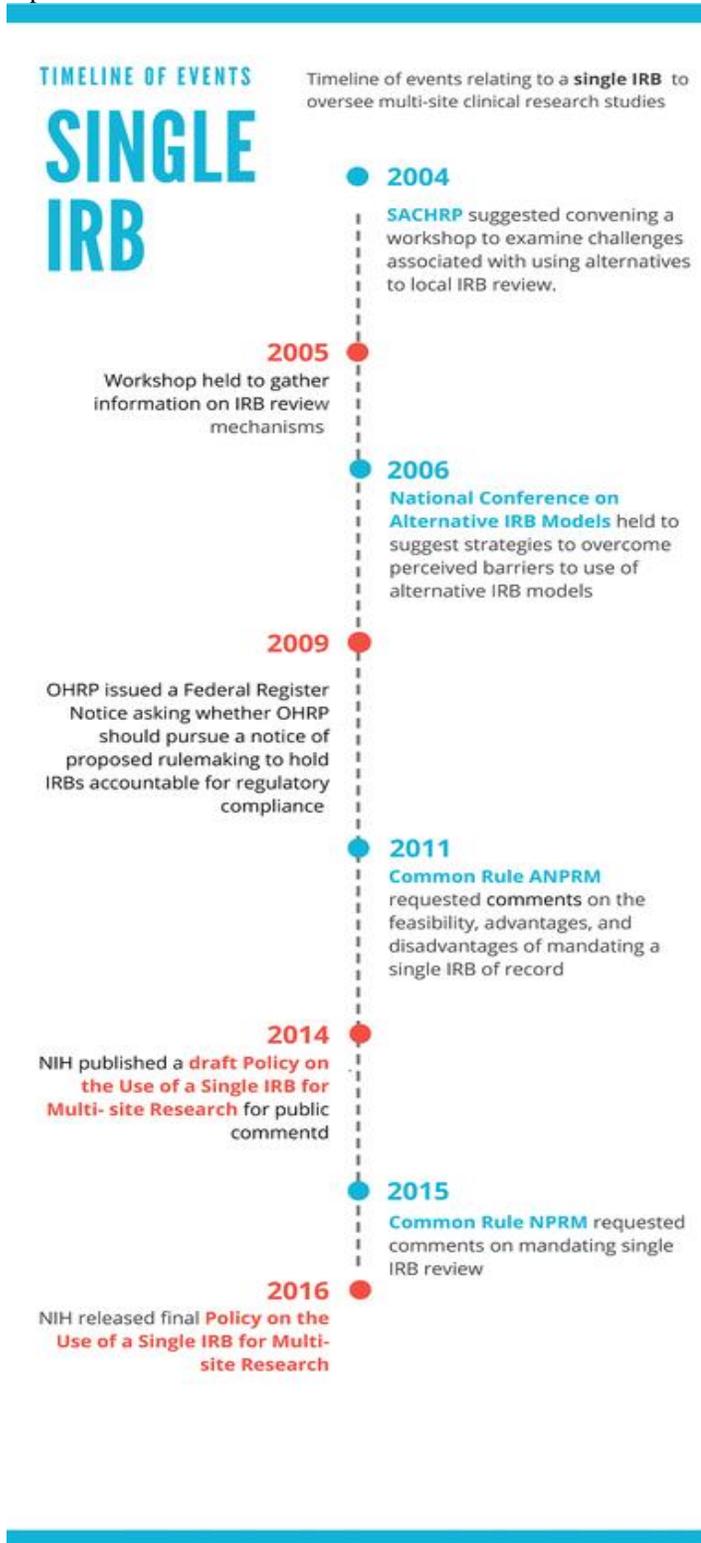
consuetudinaria (Common Rule 45 CFR part 46) [4]. El ANPRM, que se publicó en 2011, incluía una solicitud de comentario sobre la viabilidad, ventajas y desventajas de hacer obligatorio un CEI único para todos los estudios sujetos a la legislación consuetudinaria, que se hacen EE UU y son multicéntricos. En 2014, los NIH publicaron, con el objeto de recibir comentarios, un borrador de Regulación para el Uso de un Solo CIE en la Investigación Multicéntrica. El mandato propuesto por la ANPRM, que es consistente con la expectativa final de la política de los NIH, también se propuso en el Aviso de la Legislación Consuetudinaria de Cambio Regulator (Figura 1) [5].

Al mismo tiempo que se hacían estas propuestas, se incrementaban las peticiones para reducir la carga y mejorar el proceso de revisión de los ensayos clínicos multicéntricos. El apoyo para el uso de un CEI único se incluyó en el informe de 2011 de la Comisión Presidencial para el Estudio de Temas Bioéticos “Moral Science: Protecting Participants in Human Subjects Research” [6].

La Comisión recomendó reducir “los comités institucionales de revisión [que corresponden a los comités de ética de investigación CEIs] que fueran innecesarios, duplicativos o redundantes en los estudios multicéntricos” y dijo que: “El uso de un solo CEI debería ser la norma a no ser que las instituciones o investigadores tengan una justificación para actuar de otra forma”. En 2014, el informe de la National Science Foundation titulado “La Reducción del Trabajo Administrativo de los Investigadores Financiados con Fondos Federales” recomendó que los reguladores apoyaran el uso de un solo CEI en los ensayos multicéntricos y redujeran la responsabilidad institucional, como parte de las reformas regulatoras para reducir las tareas administrativas. Más recientemente, el informe de 2016 de la National Academy of Science “Para Mejorar las Inversiones Nacionales en la Investigación Académica: Un Nuevo Marco Regulator para el Siglo XXI” se hizo eco de la anterior propuesta de un solo CEI para centros nacionales, pero autorizando excepciones para centros con necesidades específicas (por ejemplo, la soberanía de las tribus indígenas de EE UU).

La propuesta para utilizar un solo CEI en la propuesta ANPRM de la Legislación Consuetudinaria, el borrador de política de los NIH sobre el Uso de un Solo CEI para Ensayos Multicéntricos, y el NPRM de la Legislación Consuetudinaria recibieron principalmente comentarios positivos de la ciudadanía. En relación al borrador de política de los NIH, investigadores, científicos y sociedades profesionales, y asociaciones de defensa de los pacientes apoyaron el uso de un solo CEI para ensayos multicéntricos que usan el mismo protocolo. Los comentarios decían que la política ayudaría a hacer más eficiente la revisión del CEI sin debilitar sino más bien aumentando la protección de los que participaran en investigación.

Fig 1. Cronograma de eventos relacionados con un solo CEI para supervisor estudios clínicos multicéntricos.



La mayoría de los comentarios también apoyaban el acercamiento propuesto por los NIH de promover el uso de un único CEI al convertirlo en la norma a seguir en todos los estudios multicéntricos realizados en EE UU, a no ser que por razones especiales fueran excluidos. Las universidades y las organizaciones que las representaban fueron más críticas, y en general no estuvieron de acuerdo con el alcance de la propuesta y sugerían que los NIH incentivaran a las instituciones para que

confiaran en un solo CEI. Los NIH, al preparar la última propuesta tuvieron en cuenta todos los comentarios recibidos

La implementación de la propuesta de los NIH

La propuesta final de los NIH para el Uso de un Solo CEI para Ensayos Multicéntricos está diseñada para promover y avanzar este cambio de paradigma en la revisión de los CEIs. El inicio de su implementación se ha retrasado para facilitar que la comunidad de investigadores tenga tiempo para ajustar sus procesos administrativos; se pondrá en práctica a partir del 25 de mayo de 2017. La regulación es para todos los centros que en EE UU implementan el mismo protocolo de investigación con humanos, siempre que no estén exentos de revisión por un solo CEI.

Esperamos que todos los problemas relacionados con la implementación de esta regulación se resuelvan prontamente. Una vez que tenga lugar el cambio, incluyendo los cambios en las regulaciones y procedimientos institucionales, se anticipa que los beneficios del uso generalizado de un solo CEI superen los inconvenientes que los cambios hayan podido causar a los investigadores y a las instituciones. Para facilitar una transición con el menor número posible de dificultades, los NIH y otros están preparando instrumentos para ayudar a las instituciones y los investigadores a hacer los cambios. Además, el SACHRP está trabajando en una serie de Puntos que Hay que Tener en Cuenta que deberán ser de gran ayuda a la comunidad investigadora.

Como varios de los que hicieron comentarios públicos a la propuesta de la regulación de los NIH pidieron ayuda específica sobre cómo preparar el presupuesto para la revisión por un CEI único para incluirlo en las solicitudes de becas y en las propuestas de los contratos, los NIH ha publicado una Guía con varios estudios de casos (NOT-OD-16-109) describiendo cómo se pueden cargar los costos, directos vs. indirectos, asociados a la revisión por un solo CEI.

Una importante iniciativa diseñada para facilitar a las instituciones de investigación a confiar en CEIs externos es la Plataforma de Confianza en CEIs de Recursos para Ensayos Agilizados, Multicéntricos y Rápidos (SMART), un recurso desarrollado por el National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) de los NIH [9] que se pueden usar para formalizar acuerdos para utilizar o servir como CEI único para muchos estudios, o un solo CEI para uno a más estudios multicéntricos, y documentos para orientar la implementación de un CEI único para investigación multicéntrica. Estos documentos se han preparado con la importante ayuda de los que ha recibido premios de NCATS Clinical and Transnational Science Award (CTSA), personas reconocidas por su conocimiento sobre los CEIs y sus procesos. Además, NCATS financia los Centros de Innovaciones en Reclutamiento y los Centros de Ensayos Innovadores que abordan y solucionan los problemas de la investigación multicéntrica y promueven la innovación.

Antes de la fecha de implementación de la nueva regulación, los NIH esperan divulgar una serie de Temas que se Preguntan Frecuentemente, diagramas de flujo, y guías. Es importante recordar que la regulación excluye a ciertas instituciones, algunas becas de los NIH, y poblaciones específicas. La regulación establece que se pueden pedir otras excepciones cuando existe una justificación apremiante. Los centros extranjeros, el

entrenamiento institucional y becas para ayudantes de investigación y poblaciones para los cuales hay requisitos federales, estatales o requisitos de las tribus americanas para que se haga una revisión local no están sujetos a esta regulación. La regulación establece que se pueden pedir otras excepciones cuando existe una justificación apremiante. Estas decisiones se harán públicas, las concederán los NIH y no necesitarán ningún otro trámite.

Cada vez más, hay CEIs que se usan y desarrollan para revisar ensayos multicéntricos. Aunque nosotros y muchos otros estamos convencidos de que en unos pocos años su uso será la norma, y las molestias que se experimenten durante la transición se convertirán en un vago recuerdo, los NIH se comprometen a monitorear el impacto de la nueva regulación en la investigación. Con el paso del tiempo, anticipamos ver beneficios para la investigación, por ejemplo, la iniciación más eficiente de los ensayos multicéntricos, el mantenimiento de altos estándares de protección para los humanos que participan en experimentos, y la reducción de la carga administrativa.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Final NIH Policy on the Use of a Single Institutional Review Board for Multi-Site Research. Notice Number: NOT-OD-16-094. The National Institutes of Health. June 21, 2016. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-16-094.html>
2. Alternative Models of IRB Review Workshop Summary Report. National Institutes of Health, Office for Human Research Protections, Association of American Medical Colleges, and

- American Society of Clinical Oncology. Washington, D.C. November 17–18, 2005. <https://archive.hhs.gov/ohrp/sachrp/documents/AltModIRB.pdf>
3. Request for Information and Comments on IRB Accountability. Office for Human Research Protections. March 5, 2009. <http://www.hhs.gov/ohrp/newsroom/rfc/com030509.html>
4. Human Subjects Research Protections: Enhancing Protections for Research Subjects and Reducing Burden, Delay, and Ambiguity for Investigators. Federal Register. Advance notice of proposed rulemaking. Volume 76, Number. 143. July 26, 2011. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-07-26/html/2011-18792.htm>
5. Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Federal Register. Notice of proposed rulemaking. Volume 80, Number. 173. September 8, 2015. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2015-09-08/pdf/2015--21756.pdf>
6. Moral Science. Protecting Participants in Human Subjects Research. Report by the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. December 2011. <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/Moral%20Science%20June%202012.pdf>
7. Reducing Investigators' Administrative Workload for Federally Funded Research. Report by the National Science Board. NSB-14-18. March 10, 2014. <https://www.nsf.gov/pubs/2014/nsb1418/nsb1418.pdf>
8. Optimizing the Nation's Investment in Academic Research: A New Regulatory Framework for the 21st Century. Chapter 5: Regulations and Policies Related to the Conduct of Research. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The National Academies Press. doi: 10.17226/21824. 2016. <https://www.nap.edu/read/21824/chapter/7>
9. NCATS Streamlined, Multisite, Accelerated Resources for Trials (SMART) IRB Reliance Platform. National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). October 14, 2016. (Retrieved from: <https://ncats.nih.gov/expertise/clinical/smartirb>)

CEIs únicos para ensayos multicéntricos. Preguntas que surgen por la nueva regulación de los NIHs

(Single IRBs in multisite trials. Questions posed by the new NIH policy

Robert Klitzman, MD; Ekaterina Pivovarova, PhD; Charles W. Lidz, PhD

JAMA. 2017;317(20):2061-2062. doi:10.1001/jama.2017.4624

Traducido por Salud y Fármacos

El 21 de junio de 2016, el gobierno de EE UU anunció unos cambios que sin ninguna duda son los más significativos de los últimos 25 años acerca de la protección de los seres humanos que son sujetos de investigación: un requisito para que todas las investigaciones multicéntrica financiadas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) sean evaluadas por comités de ética de investigación (CEI) únicos. Específicamente, los NIH anunciaron una nueva regulación (efectiva el 25 de septiembre de 2017) que obliga a que la investigación multicéntrica con humanos, que no esté exenta, financiada por los NIH sea evaluada por un solo CEI [1]. En enero de 2017, se publicarán los cambios finales a las regulaciones para la protección de quienes participan en investigación federal (conocida hasta ahora bajo el nombre Legislación Consuetudinaria (The Common Rule) que requerirán el uso de un solo CEI [2], aunque su implementación se retrasará hasta el enero 20 de 2020. La directiva de los NIH es clara, pero la implementación requerirá que las instituciones, los investigadores y los que toman decisiones políticas encuentren soluciones a un número de temas críticos. Los cambios al Derecho Consuetudinario reconocen explícitamente que hará falta ayuda adicional, que se necesitará que las partes interesadas resuelvan varios dilemas [2].

La base que sustenta la regulación de los NIH sobre el uso de un solo CEI para evaluar estudios multicéntricos es la idea de que se evita la duplicidad y los posibles conflictos entre las evaluaciones de los diferentes CEIs, y se facilita que el proceso de evaluación sea más eficiente y rápido. Se han hecho estudios de CEIs locales [3,4], pero hay muy pocos datos de investigación que apoyen los beneficios de un solo CEI, que describan cómo funcionan y las dificultades que enfrentan, lo que aumenta los desafíos a la nueva política.

Entre todos los cuestionamientos que genera la regulación de los NIHs sobre el uso de un CEI único, la relación entre el CEI único y los centros de investigación participantes es posiblemente la más compleja. Hay tres aspectos críticos que las instituciones académicas, los investigadores y quienes toman decisiones sobre políticas y regulaciones tienen que resolver antes de que se implemente la nueva política: (1) la relación entre el CEI único y las instituciones locales, incluyendo los CEIs institucionales; (2) la compilación e incorporación del conocimiento local en la evaluación de los protocolos de los ensayos clínicos que hagan el CEI central; y (3) la relación entre el único CEI y los

investigadores locales. Estas cuestiones tienen que ver con tensiones legales, éticas, institucionales y políticas que son fundamentales y que tendrán una gran influencia sobre el costo y la eficiencia de la futura investigación multicéntrica que involucre a seres humanos como sujetos de experimentación.

La relación entre CEIs únicos y los institucionales

La regulación de los NIH de un CEI único delinea las responsabilidades que corresponden al CEI único y a los institucionales y se aplicará solamente a la investigación financiada por los NIH a partir del 25 de septiembre de 2017 y, de la misma forma, a toda la investigación con humanos a través de los cambios a la Legislación Consuetudinaria a partir del 20 de enero de 2020.

Se espera que los CEIs únicos realicen las evaluaciones éticas de los estudios y de las funciones que se requieren para el cumplimiento institucional de acuerdo a la Legislación Consuetudinaria; mientras que los CEIs institucionales serán responsables de que se cumplan otras obligaciones reguladoras, de supervisar la implementación de los protocolos aprobados, e informar sobre los problemas no anticipados. Sin embargo, tanto el CEI único como los CEIs institucionales mantendrán responsabilidades reguladoras. La separación entre las funciones reguladoras más formales que exige la Legislación Consuetudinaria y las responsabilidades locales asociadas con las protecciones más amplias de la investigación con humanos (por ejemplo, reportando problemas no anticipados, gestionando los conflictos de interés de los investigadores y de las instituciones, garantizando el entrenamiento en ética de investigación, y gestionando la falta de cumplimiento) no está lo suficientemente clara. Será necesario tomar decisiones para decidir las responsabilidades que se van a compartir, cómo se determinarán las responsabilidades, y cómo se resolverán los conflictos entre el CEI único y los institucionales.

No está claro si los CEIs institucionales tendrán alguna participación en las evaluaciones que hagan los CEIs únicos, y si la tuvieran, cuando intervendrían, y quién tendría la última palabra. ¿Qué sucede si el CEI institucional no está de acuerdo con el CEI único? Las modificaciones de la Legislación Consuetudinaria indican que las instituciones pueden hacer evaluaciones adicionales, pero dichas evaluaciones “no tendrían ningún status regulador” [2]. No queda claro lo que esto significa y cómo dichas evaluaciones pudieran afectar las evaluaciones del CEI único.

Los CEIs institucionales y las instituciones que representan usarán acuerdos de ‘autorización’ por los que cederán al CEI único y a su institución la evaluación de la investigación. Estos acuerdos tendrán enfrentarse con los temas antes mencionados pero que hoy día varían mucho en alcance y contenido—frecuentemente por preocupaciones prácticas de las instituciones que los firman, las necesidades específicas de los experimentos, y las preocupaciones de los CEIs únicos sobre los riesgos y responsabilidades legales.

Existen muy pocos modelos de acuerdos de autorización. De todas formas, con pocos modelos, la negociación con múltiples centros pudiera tomar tanto o más tiempo que las evaluaciones de los CEIs institucionales. Un modelo o patrón nacional podría ayudar, pero no está claro que un solo modelo de acuerdo pueda

funcionar dada la variedad de investigaciones y de instituciones de investigación no está claro.

Recientemente, el Center for Advancing Translational Sciences de los NIH propuso el uso de un solo modelo de acuerdo de autorización que se puede usar para todas las instituciones e investigaciones (plataforma SMART IRB) [5]. Este acuerdo de autorización permite cierta flexibilidad entre las instituciones que participan y deja que los detalles de muchos temas se determinen caso por caso o protocolo por protocolo. Sin embargo, existen pocos datos de cómo se podrían utilizar estos acuerdos nacionalmente.

Recopilación e incorporación del conocimiento local

Muchos de los temas de las evaluaciones de los CEIs reflejan legislación provincial o local, políticas y recursos institucionales, información acerca de los estándares de atención médica local, experiencias pasadas de los investigadores, y aspectos demográficos y vulnerabilidades de la población local en estudio. Estos temas pueden estar relacionados con pequeños detalles de los estándares de la práctica médica o las circunstancias que se permite que los investigadores se acerquen a los posibles participantes en la investigación para obtener su consentimiento. Es muy posible que los miembros de los CEIs únicos desconozcan este tipo de información que los miembros de los CEIs institucionales adquieren rutinariamente en su trabajo clínico o durante su investigación.

Aunque las nuevas regulaciones de los NIH establecen que esperan que los centros participantes comuniquen “la información relevante necesaria para que el CEI único considere el contexto local y los requisitos de la regulación local” [2], esta formulación es vaga y requiere mayor especificación. Los siguientes aspectos son críticos: delinear el tipo de información que el CEI único necesita tener, desarrollar los mecanismos para recolectar y transmitir efectiva y eficientemente el conocimiento local, y clarificar el rol de la información contextual en las evaluaciones de los CEIs únicos.

Las relaciones entre el CEI único y los investigadores locales

Otro tema que debe tenerse en cuenta es cómo los CEIs únicos reemplazarán las relaciones y las interacciones estrechas que muchos CEI institucionales tienen con los investigadores locales. Actualmente, los miembros de los CEIs institucionales y los investigadores locales se conocen bien, lo que permite hacer consultas informales y tener conversaciones en los pasillos que ayudan a los investigadores a entender las preocupaciones del CEI y también ayudan a los CEIs apreciar las necesidades y limitaciones de los investigadores. Las visitas de los investigadores a las oficinas del CEI institucionales pueden a menudo resolver cuestiones y facilitar las evaluaciones del protocolo. Si las evaluaciones de un CEI único se hacen en un sitio alejado es probable que estas importantes interacciones informales se reduzcan o se eliminen y posiblemente aumente el tiempo necesario para aprobar el protocolo. Si estas interacciones son importantes se debería considerar cómo podrían ser incorporadas en el modelo de un CEI único, sin menoscabar las eficiencias potenciales de la evaluación centralizada.

¿Ofrecerán los CEI únicos la clase de ayuda prospectiva en preparar protocolos que los CEIs institucionales con frecuencia aportan—interacciones que no siempre pueden ser manejadas

eficientemente a través de canales formales? ¿Tendrán los CEIs únicos mecanismos para contestar a los pedidos de ayuda individualizada de los investigadores sobre las dudas de los CEIs institucionales después de las evaluaciones? Y si los tuvieran, ¿cuáles serían? ¿Podrán los investigadores interactuar con el CEI único solo a través de los CEIs institucionales?, y si esto fuera así, ¿redundería este cambio posibles retrasos adicionales? Se deberían desarrollar mejores prácticas para apoyar las interacciones de los CEIs únicos con los investigadores (por ejemplo, tener horarios programados para teleconferencias, líneas especiales para comunicaciones de urgencia, etc.). Si se desarrollan, se evalúan y se implementan las mejores prácticas se evitará que varios CEIs únicos tengan que reinventar estos mecanismos. Los investigadores puede que también enfrenten expectativas y demandas de varios IRBs únicos, incluyendo la obligación de utilizar diferentes plataformas de información tecnológica, y la necesidad de proveer diferentes tipos de información. El desarrollo de prácticas de comunicación que funcionen podría ayudar a evitar complicaciones adicionales y retrasos en la evaluación de los protocolos.

Implicaciones para un sistema de revisión por un CEI único

Si las complejidades y problemas de servir como CEI único son demasiado onerosas para las instituciones académicas o sin ánimo de lucro, la regulación de los NIHs pudiera resultar en un incremento substancial del número de estudios que serán revisados por CEIs comerciales, que puede que hoy día sean los que tienen más experiencia en estudios multicéntricos. Los críticos han advertido que los CEIs comerciales pueden priorizar la velocidad sobre la revisión cuidadosa [6,7]. Los grandes CEIs comerciales puede que hagan un trabajo excelente, pero no se ha publicado nada sobre sus procesos, calidad o eficiencia, y pueden resistir a que se les haga evaluaciones externas.

Además, los NIH han reconocido que no hay un sistema que funcione para todas las posibles circunstancias, y ha reconocido la necesidad de incluir excepciones al requisito de un CEI único. Los NIH dijeron que habrá que hacer excepciones si existe una “justificación convincente” [2], pero no especificaron los estándares o circunstancias para justificar tales excepciones. Los cambios a la Legislación Consuetudinaria también permiten que un departamento o agencia federal determine que CEIs únicos no son apropiados para ciertos contextos, y permitan los CEIs institucionales con variaciones locales, pero de nuevo, no se mencionan los criterios específicos que se van a aplicar.

En resumen, aunque la regulación de un CEI únicos de los NIH se ha diseñado para mejorar la evaluación que los CEIs hacen de los estudios multicéntricos, con el propósito de acelerar el proceso de evaluación, dado el número de comentarios públicos que se han generado antes de finalizar la regulación y el hecho de que la regulación se ha desarrollado sin haber hecho una

recolección sistemática de datos, se han quedado temas importantes sin resolver. Estos obstáculos pueden resolverse, pero los NIH, las instituciones académicas, investigadores y otros deberían empezar a considerar cuál es la mejor forma de enfrentar estos desafíos.

La obtención y el análisis de datos sobre los procesos y resultados del sistema de CEI único serviría para formular las mejores prácticas para definir las relaciones y fronteras entre los CEIs institucionales y los CEIs únicos, para desarrollar formas estandarizadas para que los CEIs únicos tengan en cuenta las prácticas locales, y para establecer relaciones de trabajo entre los CEIs únicos y los investigadores.

La implementación apropiada de la regulación de los NIH sobre CEIs únicos será clave para desarrollar un proceso eficiente y amigable para que las evaluaciones de ensayos multicéntricos que realicen los CEIs únicos sigan asegurando la protección de los seres humanos que participan en investigación.

Información sobre conflictos de intereses: Los autores han completado y presentado la Forma de Declaración de los Potenciales Conflictos de Interés (ICMJE) y no reportaron ningún conflicto.

Financiación/Apoyo: El National Institute of General Medical Studies (beca 5R01GM113640-03) financió al Dr. Lidz.

Referencias

1. National Institutes of Health. Final NIH Policy on the Use of a Single Institutional Review Board for Multi-Site Research. NOT-OD-16-094. June 21, 2016. <https://grants-nih.gov.ezproxy.lib.utexas.edu/grants/guide/notice-files/NOT-OD-16-094.html>. Accessed April 20, 2017.
2. Department of Homeland Security, Department of Agriculture, Department of Energy, et al. Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Fed Regist. 2017;82(12):7149-7274. <https://www.federalregister.gov/documents/2017/01/19/2017-01058/federal-policy-for-the-protection-of-human-subjects>. Accessed April 20, 2017.
3. Klitzman R. The Ethics Police? The Struggle to Make Human Research Safe. New York, NY: Oxford University Press; 2015.
4. Lidz CW, Appelbaum PS, Arnold R, et al. How closely do institutional review boards follow the common rule? *Acad Med*. 2012;87(7):969-974.
5. Harvard Clinical and Translational Science Center, Dartmouth Synergy Clinical and Translational Science Institute, University of Wisconsin Institute for Clinical and Translational Research. *SMART IRB*. <https://smartirb.org/investigators/>. Accessed April 20, 2017.
6. Emanuel EJ, Lemmens T, Elliot C. Should society allow research ethics boards to be run as for-profit enterprises? *PLoS Med*. 2006;3(7):e309.
7. Lis JM, Murray MG. The ins and outs of independent IRBs. *J Health Life Sci Law*. 2008;2(1):73-75,122.

Investigadores luchan para cambiar la historia negativa de un medicamento contra la depresión

(Researchers fight to undo a depression drug's dark history) **Ver en Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos, bajo Investigaciones**

Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

Un estudio asegura que docenas de ensayos clínicos recientes contienen datos equivocados o falsificados (*Dozens of recent clinical trials may contain wrong or falsified data, claims study*)

Stephen Buranyi y Hannah Devlin

The Guardian, 5 de junio de 2017

<https://www.theguardian.com/science/2017/jun/05/dozens-of-recent-clinical-trials-contain-wrong-or-falsified-data-claims-study>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una revisión de miles de artículos publicados en revistas médicas de alto impacto, los resultados de docenas de ensayos clínicos recientes tienen patrones estadísticos sospechosos, lo que podría indicar que los datos son incorrectos o han sido falsificados,

El estudio, que ha usado técnicas estadísticas para identificar anomalías escondidas en los datos, ha ocasionado que se investiguen algunos de los ensayos que se han identificado como sospechosos y ha generado más preocupación sobre la veracidad de algunos de los artículos publicados en revistas médicas.

John Carlisle, un consultor anestesiólogo del Hospital Torbay ha llevado a cabo el análisis. Carlisle había usado métodos estadísticos similares para destapar uno de los casos de fraude científico más vergonzosos jamás descritos, el de un anestesiólogo japonés que habría fabricado datos en muchos de sus 183 trabajos científicos que fueron retractados.

En el último estudio, Carlisle revisó datos de 5.087 ensayos clínicos publicados durante los 15 últimos años en dos revistas médicas de prestigio, JAMA y el New England Journal of Medicine, y seis revistas de anestesiología. En total, la revisión concluyó que 90 ensayos publicados tenían patrones estadísticos que eran muy improbable que aparecieran casualmente en una base de datos creíble.

Carlisle dijo: “Esto lleva a cuestionar los datos en algunos estudios” y añadió “Inocente o no, la tasa de errores es preocupante cuando en base a esta evidencia tenemos que decidir cómo tratar a los pacientes”.

El Dr. Andrew Klein, editor jefe de Anaesthesia, que ha publicado el nuevo análisis, pidió que los artículos que se habían identificado con posibles errores fueran urgentemente revisados. Dijo: “Da miedo pensar que estamos tratando a los pacientes en base a falsa evidencia. Pudiera darse el caso que algunos tratamientos tuvieran que retirarse”.

El método compara las variables de la línea de base de los participantes en los ensayos clínicos tales como altura, sexo, peso y presión arterial de los participantes en los ensayos clínicos a la distribución de estas variables en una muestra aleatoria de la población.

Si estas variables difieren significativamente de la muestra esperada, podría deberse a errores o a que el investigador ha manipulado los datos, ya que si las bases de datos se han fabricado es poco probable que sigan el patrón de variación aleatoria. En el caso del científico japonés, Yoshitaka Fuji, la

detección de estas anomalías motivó una investigación que concluyó que más de 100 de sus artículos incluían datos falsificados.

Klein dijo que en algunos casos estas anomalías podrían indicar una “mala interpretación de los datos, error estadístico o simples errores” por ejemplo una transcripción equivocada de los datos o haber etiquetado incorrectamente una columna.

El último estudio identificó 90 ensayos clínicos con estadísticas de línea de base distorsionadas, de las cuales 43 eran mediciones que tenían una probabilidad de ocurrir por casualidad de una en un cuatrillón.

La revisión incluye una lista completa de los ensayos estudiados, lo que permite que se puedan revisar los métodos de Carlisle pero también exponer a los autores a críticas. Grandes estudios previos de resultados erróneos han evadido identificar a los autores.

El mes pasado se informó a los editores de las revistas afectadas y los editores de las seis revistas de anestesiología nombradas en el estudio dijeron que piensan comunicarse con los autores de los ensayos clínicos, y mencionar la posibilidad de desencadenar investigaciones detalladas cuando no puedan dar explicaciones.

Klein pidió a las revistas que adoptaran sistemas semejantes de revisión, para salvaguardar la integridad científica. Klein dijo: “No hay excusa para una revista médica que publica ensayos clínicos aleatorios no lo haga”.

Sir David Spiegelhalter, profesor de la Universidad de Cambridge, especializado en la comprensión pública de riesgos, dijo que los artículos con valores atípicos deberían ser examinados detalladamente, pero en este momento pidió cautela para no atribuir causalidad cuando hay discrepancias. Dijo: “Existe un peligro real de la clásica ‘falacia del fiscal’. Solo porque los manipuladores han tenido la oportunidad de producir datos no aleatorios, no significa que cuando no hay aleatoriedad haya una buena posibilidad de que se hayan manipulado los datos”.

Un vocero de la New England Journal of Medicine también dijo que no habían tenido acceso a la lista de artículos citados hasta la publicación, pero que los editores habían considerado que el tema era serio y que revisarían cuidadosamente toda la información.

Howard Buchner, el editor jefe de JAMA, también contestó: “Estamos recibiendo numerosas alegaciones sobre varios temas relacionados a los artículos que publicamos. Después de que evaluemos la validez de las alegaciones, determinaremos como proceder. Nosotros creemos que los autores tienen el derecho a responder a las alegaciones que son importantes”.

La farsa de las revisiones por pares: cuanto más nos fijamos más descubrimos (*Phony peer review: The more we look, the more we find*)

Adam Marcus y Ivan Oransky

Statnews, 28 de abril de 2017

<https://www.statnews.com/2017/04/28/phony-peer-review/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un número desconocido de estudios que se han publicado tienen un problema oculto: los “pares” que supuestamente avalaron la publicación no son tales.

Y al parecer, cuanto más lo analizan los editores más estudios falsos descubren.

Ahora, en el mayor rastreo hasta la fecha, la editorial Springer anunció que está retractando 107 manuscritos de una misma revista, ante la duda de que los autores hicieron trampa en el proceso de revisión de pares, algunos quizás sin intención. (La revista Tumor Biology, se vendió a la editorial SAGE a finales de 2016). Esto representa un increíble 2% de todos los manuscritos que la revista publicó en los años revisados que van desde el 2010 al 2016.

No es la primera vez que se descubre este tipo de fraude. Pero los observadores habían pensado que este problema se había cortado de raíz en 2014, cuando un grupo de editores corrigieron algunas de las vulnerabilidades del sistema que utilizaban para revisar los manuscritos.

Ahora parece claro que no fue así. Y después de lo que llamaron ‘una investigación manual profunda’ que fue impulsada por retracciones anteriores, Springer dijo que seguramente aparecerán más artículos que tendrán que retractar en otras de sus revistas.

La última debacle sucedió así: La revista, haciendo uso de una práctica inusual, permitió a los autores enviar los nombres y direcciones de correo electrónico de posibles revisores de sus manuscritos.

Los nombres eran reales, pero las direcciones de los correos electrónicos eran falsos, y algunos aparentemente controlados por empresas pagadas por los autores, para que les ayudaran a publicar sus manuscritos. Uno de dichos autores dijo a una agencia de noticias en China que su manuscrito había sido originalmente rechazado, pero que cuando contrató a una de esas

empresas para que le ayudara a publicarlo, el artículo fue aceptado. Ahora teme que la retracción arruine su CV.

A través de los años hemos catalogado más de 450 retracciones por revisiones de pares fraudulentas. En diciembre de 2014, después de desenmascarar casos falsos de revisiones por pares en la revista Nature, el Committee on Publication Ethics, un grupo con sede en el Reino Unido que promueve el mejoramiento de las prácticas en publicaciones académicas, emitió una declaración condenando “... los intentos sistemáticos e inapropiados de manipular el proceso de revisión de pares de varias revistas de diferentes editoriales”.

¿Una de sus editoriales? Springer.

A pesar de esto, 32 artículos del último grupo tienen fecha de envío en 2015, mucho después de que la editorial conociera la vulnerabilidad de sus sistemas. Esto sugiere que hay actores inescrupulosos que utilizan técnicas que hasta ahora no conocíamos. SAGE, la empresa que ahora publica la revista, dijo que ha tomado una serie de medidas – incluyendo una revisión de los procesos de revisión por pares y nuevas normas para la utilización de revisores sugeridos por el autor- para asegurar que este tipo de transgresión no se repita.

Springer está tomando medidas para conseguir los mismos objetivos. También, después de limpiar su propia casa, la compañía está compartiendo sus procesos de evaluación con otros editores. Según dijo Tamara Welschot, directora de los servicios de integridad en la investigación y de servicios de publicación de Springer, a través de COPE y otra organización, la compañía “ha compartido información anonimizada sobre sus procesos de revisión, lo cual podría ayudar [a otras editoriales] a identificar manuscritos problemáticos”.

Sin embargo, el problema está en que para cuando las editoriales acorralan a los sospechosos habituales y encuentran todos los casos de revisores por pares falsos, suponiendo que sea posible, las personas que planean la estafa, que probablemente son inteligentes, es probable que ya estén trabajando en la siguiente.

Los fontaneros, cuando hablan de su trabajo, les gusta decir que “el agua encuentra su camino”. Las editoriales necesitan comprometerse a corregir sus propias fugas.

Conducta de la Industria

Las grandes farmacéuticas y su cámara han gastado enormes cantidades en lobbying en lo que va de año (*Pharma and its trade group spend big on lobbying so far this year*)

Sheila Kaplan

Statnews, 21 de abril de 2017

<https://www.statnews.com/2017/04/21/pharma-trade-group-spend-big-lobbying-far-year/>

Traducido por Salud y Fármacos

El grupo de cabildeo más importante de la acosada industria farmacéutica PhRMA ha gastado US\$8 millones para influir al gobierno federal durante el primer trimestre de 2017, aproximadamente un 33% más que el año pasado, y es el mayor aumento en por lo menos los cinco últimos años.

El aumento no es una sorpresa. Al principio de este año, un cabildeador de PhRMA dijo a Statnews que planeaban donar menos y cabildear más. También subieron las cuotas de sus miembros para poder aumentar la intensidad del cabildeo.

Las compañías farmacéuticas y biotecnológicas informaron de haber gastado más de US\$55 millones en cabildeo en el primer trimestre de 2017, lo que las coloca en primera posición en capacidad de cabildeo entre las empresas de la salud.

Viveca Novack, director editorial del Centro de Responsive Politics, que sigue los gastos de dinero en política dijo: “Este es un aumento importante”. Quizás significa que las farmacéuticas

se están defendiendo ahora de las muchas críticas que recibieron en 2016 por sus políticas de incrementar los precios.

Heridos por las devastadoras críticas por parte del Congreso de la Nación, la Casa Blanca, y algunos grupos de apoyo a los enfermos [1], PhARMA y sus miembros lanzaron al principio de este año una campaña publicitaria multimillonaria para mejorar su reputación y justificar el alto costo de sus productos. La campaña y la de cabildero han buscado defender el precio de las medicinas y presionar a la FDA para que utilice otras medidas, por ejemplo, los biomarcadores, al evaluar los medicamentos.

La industria también está preocupada, entre otras cosas, por la importación de medicamento y el uso fuera de etiqueta.

En total, las farmacéuticas, los hospitales, las sociedades médicas, las administradoras de los beneficios de farmacia, y otros grupos con intereses parecidos han pagado casi US\$160 millones en cabildero al congreso y al gobierno federal en el primer trimestre de este año, como de costumbre muy por encima de lo invertido por otros sectores industriales.

Novartis es la que más invirtió (US\$4 millones) seguida de Pfizer (US\$3,7 millones) y Amgen (algo más de US\$3 millones).

Los hospitales generales y quirúrgicos gastaron cerca de US\$19 millones, y los médicos y cirujanos US\$14 millones casi lo mismo que el año pasado.

Nota de los editores de Salud y Fármacos

1. En EE UU y en otros países muchas asociaciones de enfermos están financiadas en parte por las industrias farmacéuticas por lo que solo las que no reciben fondos de la industria se sienten libres para criticar a las farmacéuticas.

PhRMA ofrece más I&D pero no hace suficiente para controlar a los que actúan mal (*PhRMA doubles down on R&D but falls short in bid to rein in bad actors*)

Rachel Sachs

Statnews, 22 de mayo de 2017

<https://www.statnews.com/2017/05/22/phrma-new-membership-criteria/>

Resumido y traducido por Salud y Fármacos

Al principio de este mes, PhRMA, la cámara que representa a las empresas farmacéuticas, anunció nuevos criterios para que las empresas puedan afiliarse a la cámara. De ahora en adelante, los miembros necesitarán cumplir ciertos estándares relacionados con sus inversiones en I&D.

PhRMA ha debido de sentir la necesidad de hacer algo para restaurar la confianza del público en la industria y limitar la mala prensa que sus miembros están recibiendo debido a los precios de los medicamentos. En mi opinión, las nuevas reglas no son suficientes para lograr esos objetivos.

De acuerdo a los nuevos criterios, las empresas miembro deben invertir anualmente al menos 10% de sus ventas globales en I&D y gastar por al menos US\$200 millones en I&D. Para las dos medidas se utilizará el promedio de un periodo de tres años.

Los comentarios sobre los cambios se han centrado esencialmente en el impacto inmediato que ha tenido en los actuales miembros de PhRMA. Veintidós empresas dejarán la cámara, incluyendo un número de compañías que han estado recientemente involucradas en escándalos sobre precios, tales como Marathon y Mallinckrodt. Se ha prestado menos atención al tipo de criterios y si son los apropiados, dada la situación en que se encuentra la industria.

Diría que estos nuevos criterios no se ajustan suficientemente al problema presente. Hay una discordancia entre los objetivos que aparentemente están detrás de los nuevos criterios y las medidas específicas que han elegido para establecerlas.

Primero, hay que considerar el contexto en que se han escogido los criterios. Muchos de los miembros de PhRMA están en una situación muy difícil debido a su forma de establecer los precios, y durante los últimos meses hemos visto las promesas que algunas farmacéuticas han hecho públicamente de auto controlarse y evitar algunos comportamientos de la industria relacionados con el aumento de precios.

¿Por qué entonces hay que atar los nuevos criterios a la cantidad que gastan en I&D, en lugar de a las promesas de abandonar sus comportamientos más reprochables? Esta desconexión es realmente rara cuando se considera que el argumento que utilizan todas las empresas cuando alguien las confronta por los altos precios es que necesitan más ganancias para poder financiar más I&D.

Una posible explicación se puede encontrar en el intento de PhRMA de cambiar su imagen a través de una gran campaña publicitaria, “Hazlo con Audacia” (Go Boldy). La industria quiere recordar a los ciudadanos que es responsable de las grandes innovaciones terapéuticas que han salvado muchas vidas y que mucha gente depende todos los días de ellas.

Al hacer público que la membresía en la organización depende de los gastos en I&D, PhRMA puede decir que todos sus miembros comparten la visión de “Hazlo con Audacia” y están comprometidos con la misión de conseguir innovaciones terapéuticas. Sin embargo, lo hace a costa de ignorar las conductas específicas que han creado un enorme malestar público en torno al tema de los precios.

Segundo, PhRMA no solo ha expulsado a 22 de sus miembros. También se ha convertido en una organización mucho más homogénea. Esto puede que al final sea algo bueno. John LaMattina, socio senior de PureTech Venture y ex presidente de Investigación Global y Desarrollo de Pfizer, había dicho que las grandes empresas farmacéuticas deberían separarse de PhRMA y organizar su propia cámara, una que respondiera a sus propias necesidades y no intentar responder a una variedad de empresas de diferentes tamaños y con diferentes necesidades, que tienen también políticas diversas.

Pero las grandes farmacéuticas no se separaron de PhRMA. Se adueñaron de PhRMA, y sacaron a las demás. ¿Quién va a representar ahora a estas empresas? Como LaMattina explicó “... las grandes empresas farmacéuticas tienen asuntos y dificultades diferentes a las de las empresas pequeñas.

Una empresa innovadora pequeña que está intentando hacer los ensayos clínicos de la única molécula que tiene se enfrenta con un proceso muy diferente que tiene una compañía como Pfizer o Merck. Quizás estas empresas pequeñas organizarán su propia cámara. O quizás continuarán manteniendo una influencia indirecta sobre PhRMA, si algún día alguna de las grandes adquiere a una de ellas.

Finalmente, es curioso que PhRMA no ha claramente relacionado sus criterios de membrecía con los debates sobre precios de los medicamentos, ya que es muy fácil hacerlo. Un número de políticos han propuesto que se obligue a las farmacéuticas a gastar una cantidad mínima en I&D, una idea que es semejante a la exigencia legal que requiere que las empresas aseguradoras paguen por lo menos un porcentaje de la prima en servicios de salud. PhRMA podría haber presentado públicamente, pero no lo ha hecho, esta idea como propia en el debate de los precios de los medicamentos.

Habrán diferentes razones por las que PhRMA no ha buscado relacionar sus nuevos criterios con el debate de los precios, y ha preferido en cambio agarrarse a la retórica de “Hazlo con Audacia”. La industria, utilizando enormes recursos, se enfrenta a proyectos de ley sobre los precios de los medicamentos en todos los niveles de gobierno, incluso cuando el proyecto de ley no parece que vaya a tener un impacto significativo. Así, pueden tener la esperanza de eludir incluso la apariencia de considerar la importancia de la discusión sobre precios. De otra parte, como las propuestas de gastar un mínimo en I&D han sido presentadas primordialmente por los demócratas, pueden sentirse preocupadas al apoyar las ideas de la minoría en el Congreso.

Hace tiempo que tengo la esperanza de que PhRMA vea en los recientes escándalos sobre los precios de los medicamentos una oportunidad para entablar una discusión con el Congreso, y negociar una ley que evite los peores abusos que algunas de las farmacéuticas han cometido y que a la vez deje a la industria libre para buscar terapias innovadoras y asignar un precio a los productos genuinamente innovadores que recompense su esfuerzo.

Cómo dos medicamentos de uso frecuente se convirtieron en medicamentos especiales con ventas de US\$455 millones

(How two common medications became one \$455 million specialty pill) Ver en **Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas, Sección Especial de Precios en EE UU**

Marshall Allen

ProPublica, 20 de junio de 2017

https://www.propublica.org/article/horizon-pharma-vimovo-common-medication-455-million-specialty-pill?utm_source=pardot&utm_medium=email&utm_campaign=ailynewsletter

Traducido por Salud y Fármacos

Licencias obligatorias en Colombia: documentos filtrados muestran el cabildeo agresivo de Novartis (*Compulsory licensing in Colombia: Leaked documents show aggressive lobbying by Novartis*) Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual**

y Patentes

Public Eye, 12 de abril de 2017

https://www.publiceye.ch/en/media/press-release/compulsory_licensing_in_colombia_leaked_documents_s_how_aggressive_lobbying_by_novartis/

Traducido por Salud y Fármacos

Novartis y PhRMA van a parar el control de precios que permite ADPIC (*Novartis and Big Pharma to stop cost containment on drugs measures as TRIPS Flexibilities and price controls*)

Ip-health, 23 de abril de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Escrito por Francisco Rossi en nombre de la Veeduría Ciudadana en Salud, una red integrada por Misión Salud, la Conferencia Episcopal de Colombia, Fundación IFARMA, el Observatorio de Medicamentos de la Federación Médica Colombiana (OBSERVAMED) y el Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia (CIMUN).

Durante esta semana en las oficinas de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) va a tener lugar una reunión en la que se decide si Colombia podría entrar o no en la Organización.

Novartis y la cámara que representa a las grandes empresas transnacionales farmacéuticas (PhARMA) han estado presionando intensamente a Colombia para paralizar las medidas, incluidas en el convenio sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), que permiten reducir el precio de los medicamentos. Después de que Colombia hiciera una declaración de interés público de Imatinib (Givec o Gleevec de Novartis) para obtener una licencia obligatoria, Novartis y PhRMA amenazaron al Gobierno con un Contencioso Internacional de Inversión del Estado (International State Investor Dispute), como *Public Eye* informó hace un par de semanas. También llevaron a juicio ante la Corte Suprema la declaración de interés público.

A Colombia, un país de ingresos medios, donde el 30% de la población tiene ingresos bajo el nivel de pobreza y está celebrando el fin de una guerra civil de 50 años, también se la está amenazando con que dejara de recibir ayuda para el proceso de paz si continúa intentando utilizar las flexibilidades que permite la ADPIC.

El Ministerio de Salud y el gobierno han mantenido una posición legitimada en ADPIC. Pero durante el proceso de admisión en la OCDE, PhARMA logró obtener el derecho inusual de condicionar el proceso a sus demandas en temas de propiedad intelectual y regulación de medicamentos, como puede verse en la carta a la Presidencia de la República escrita por AFRIDO, la cámara colombiana de las farmacéuticas innovadoras (se puede leer en castellano en <https://www.afidro.org/wp-content/uploads/Carta-radicada-en-Presidencia-28-de-febrero-de-2017.pdf>).

Por lo que sabemos, la delegación colombiana llegó a Paris con un Decreto que modifica el proceso para hacer una Declaración de Interés Público que incluirá al Ministro de Comercio y al

Departamento de Planificación Nacional en el comité decisorio... “para evitar la cadena de errores que ha cometido el Ministerio de Salud...” y aceptar las medidas impuestas por PhARMA.

Nos preguntamos si la OCDE incluye en sus reglas y requisitos la obligación de cumplir las condiciones de PhARMA por encima de los gobiernos, y si esta clase de imposiciones forma parte de la transparencia y los principios de buenas prácticas de la organización.

Carta de AFRIDO

<https://www.afidro.org/wp-content/uploads/Carta-radicada-en-Presidencia-28-de-febrero-de-2017.pdf> (Ver abajo)

Bogotá D.C., febrero 28 de 2017

PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA

2017 - 031

OFICINA DE CORRESPONDENCIA

Fecha y hora Rad: 28-feb-2017 15:17:41 No. Anexos: 0 folios
Número Radicación: EXT17-00022859
PASA A OFICINA: Despacho del Director del Departamento Respetado Ciudadano, para verificar el estado de su solicitud y dependencia y competente asignada para su trámite puede consultar el Link (<http://psqr.presidencia.gov.co>). Con su número de radicado consultar identificado con las iniciales EXT y su clave 7A997510

Doctor

Luis Guillermo Vélez Cabrera

Secretario General

Presidencia de la Republica E.S.D

Asunto: Seguimiento a conclusiones y compromisos de la reunión del 25 de enero de 2017

Respetado Secretario General:

El pasado 25 de enero Usted amablemente condujo en su Despacho una reunión en la que participaron, por una parte, altos funcionarios de la Presidencia de la República, el sector Comercio, Industria y Turismo, el sector de Salud y Protección Social, y la doctora Catalina Crane, Representante Especial para el ingreso de Colombia a la OCDE y, de otra, los directivos de AFIDRO, con el fin de examinar las preocupaciones de la industria farmacéutica innovadora en relación con recientes medidas expedidas o anunciadas por el Gobierno Nacional.

Transcurrido un mes desde celebrada la mencionada reunión, consideramos oportuno compartir con Usted, la manera en que han evolucionado los distintos temas en ella discutidos, no sin antes agradecerle de nuevo su interés en escuchar esas inquietudes, y su diligencia en dar las instrucciones que considero pertinentes para atenderlas:

1. **Propiedad intelectual:** En la reunión tuvimos la oportunidad de plantearle de manera directa, no solo el enorme daño que en el 2016 le hizo el Ministerio de Salud a la confianza de todos los agentes económicos en el régimen de propiedad intelectual colombiano, al emitir una Declaratoria de Interés Público (DIP) sobre un producto específico, sin que se diera ninguna de las circunstancias internacionalmente aceptadas para la aplicación de esa figura, pensada para exceptuar las protecciones ordinarias de una patente, sino también el daño aún más grave que cause, la Comisión de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos al expedir, basándose ilegalmente en dicha Declaratoria, un régimen general de precios aplicable a productos sometidos a DIP, que, al ser más severa que la regulación ordinaria vigente, despoja de cualquier valor el esfuerzo innovador reflejado en una patente.

Las manifestaciones del Gobierno en el sentido de que esa cadena de equivocaciones no volvería a ocurrir carecen totalmente de credibilidad, pues el Ministro de Salud ha señalado, con posterioridad a nuestra reunión, que consideraría esa posibilidad frente a nuevas categorías de medicamentos y, en todo caso, la innecesaria permanencia de ese precedente es un hecho objetivo y tangible que no puede leerse como una mera amenaza o fruto de una exagerada predisposición negativa desde nuestro sector.

Lo cierto es que, en las semanas transcurridas desde la reunión no ha sucedido nada que permita pensar en una corrección o en una rectificación por parte del Gobierno. La Declaratoria de Interés Público sigue vigente, a pesar de que bastaría una decisión unilateral para revocarla; y la Circular 03 de 2016, sobre precios a productos DIP, expedida sin fundamento, aún no ha sido revocada, a pesar de

las solicitudes formales al respecto, cuyo plazo para responder por parte de las autoridades vence el 24 de marzo y 2 de abril respectivamente.

Siguiendo sus instrucciones, la Dirección de Inversión Extranjera y Servicios del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo ha adelantado un trabajo preliminar, del cual hemos sido informados, para reglamentar de mejor manera el procedimiento y las condiciones para emitir Declaratorias de Interés Público, pero la verdad es que mientras no se revoquen las mencionadas decisiones, no podrá afirmarse que el Gobierno del Presidente Santos respeta los principios básicos de la propiedad intelectual, supuesto básico para crear un ecosistema económico favorable a la inversión innovadora.

2. Productos farmacéuticos biológicos:

En la reunión tuvimos oportunidad de reiterar, una vez más, el rechazo de toda la industria farmacéutica de innovación, y de todas las organizaciones médicas y de pacientes preocupadas por la seguridad y eficacia de los productos que se comercializan en Colombia, a la regulación contenida en el Decreto 1782 de 2014, que permitiría la entrada al país de productos farmacéuticos biológicos carentes de estudios clínicos sobre humanos, a través de la malhadada "vía abreviada de comparabilidad". Adicionalmente, también tuvimos oportunidad de expresarle que en septiembre de 2016 el Ministerio de Salud había expedido una de las guías técnicas necesarias para implementar el Decreto (la llamada "guía de inmunogenicidad"), siguiendo un proceso abierto, técnico y participativo, que resultó en una regulación conforme con estándares internacionales, lo cual atenuaría, al menos mientras la guía estuviese vigente, los perjuicios causados por la errónea concepción contenida en el Decreto 1782 de 2014.

Infortunadamente, en la misma reunión nos vimos obligados a expresarle nuestra sorpresa por la inexplicable decisión tomada por el Ministerio de Salud, a principios de 2017, en el sentido de publicar para comentarios una nueva versión de esa Guía, tan solo 4 meses después de haberse expedido, sin que aun hubiera entrado a operar y -lo más grave-, con el propósito evidente de alejar de nuevo a Colombia de los estándares internacionales en materia de seguridad y eficacia de medicamentos biológicos. Usted mismo, en la reunión, expresó su desconcierto frente a esta novedad, y pudo darse cuenta de la debilidad de las explicaciones de los funcionarios para justificar esa abrupta decisión.

En cumplimiento de sus instrucciones, la Dirección de Medicamentos y Dispositivos Médicos del Ministerio de Salud convocó una reunión para discutir el sentido y alcance del nuevo proyecto de Guía de Inmunogenicidad, pero lo cierto es que el Ministerio aún no ha archivado su propósito de reformar la guía, y por tanto el borrador, que introduce peligrosas flexibilidades en materia de farmacovigilancia y estudios clínicos, continua su trámite.

Sobre estos dos puntos, quisiéramos resaltar, en general, lo que en nuestra conversación con Usted calificamos como falta de seguridad jurídica, que con el paso de las semanas se revela incremental.

3. CafeSalud: En la reunión del 25 de enero expresamos nuestra preocupación por el hecho de que el Reglamento de Venta de CafeSalud contempla la posibilidad de que el eventual comprador no asuma la totalidad de los pasivos de esta EPS, dejando en el limbo el pago de las cuantiosas acreencias de esa EPS con sus acreedores, entre ellos la industria farmacéutica. La inquietud surge del hecho de que en el reglamento se prevé la creación de nuevas compañías, a las cuales se transferirían los activos, los contratos, y ciertos pasivos de CafeSalud. Esta discrecionalidad en la transferencia de pasivos genera una incertidumbre en las reglas básicas, inaceptable en este tipo de procesos.

Algunos funcionarios de Palacio parecen haber entendido que nuestra preocupación tenía que ver con manejos al interior de Epsifarma, la organización que maneja el grueso de la operación logística de medicamentos para CafeSalud. Nada más alejado de la realidad. Usted bien recuerda que el nombre de Epsifarma a duras penas se mencionó en la reunión, y si se hizo, fue para recalcar la importancia de que, cualquiera que sea la suerte de CafeSalud, lo que se decida no ponga en peligro la deuda corriente y antigua que dicha EPS tiene con Epsifarma. Para ello, un primer e importante paso sería conocer públicamente el monto de la deuda, debidamente certificado, que CafeSalud tiene con Epsifarma, según la información que reposa, para estudio de los potenciales oferentes, en el cuarto de datos. Recuerde usted que, por indicaciones del Gobierno, fue Epsifarma el vehículo decidido para darle salida al servicio de medicamentos durante la liquidación de Saludcoop. Hemos sido consultados permanentemente sobre los planes de Epsifarma para reorganizarse con vista al futuro, pero ese no es en este momento el problema. El problema, debemos insistir, está en la curiosa discrecionalidad que el publicado y en curso Reglamento de venta de CafeSalud consagra en materia de pago de pasivos de esa EPS.

Ante la contundencia de lo establecido en el Reglamento, las reuniones en tono tranquilizador en las que hemos podido escuchar tanto a la liquidadora de Saludcoop como al actual gerente de CafeSalud, no han logrado disipar la preocupación por esa curiosa cláusula según la cual los pasivos de esta EPS podrían quedar a cargo de un cascarón jurídico sin ingreso alguno.

En estos tres temas (propiedad intelectual, biotecnológicos, CafeSalud), existen decisiones concretas, tangibles y particulares del Gobierno, que hacen daño, envían señales equivocadas, o de su texto se infieren graves peligros para la estabilidad de la industria. Se pueden citar los números, las fechas de publicación, los artículos o cláusulas específicas. Decimos esto para refutar la tesis esbozada por algunos funcionarios del Gobierno, tanto en la reunión del 25 de enero, como en otras reuniones en Bogotá y en el exterior, en el sentido de que las preocupaciones de la industria farmacéutica obedecen a percepciones sesgadas, a "ruido" más que realidad, temores

de cosas que podrían pasar, pero no han pasado. Ningún observador internacional va a aceptar esa desestimación de nuestros reclamos, originada en un cierto optimismo sin fundamento en los hechos.

Ahí están, para consulta de todos, las resoluciones del Ministerio de Salud y las circulares de precios de la Comisión competente, que contradicen el discurso sobre la creencia del Gobierno en la propiedad intelectual; ahí está vigente el Decreto 1782 de 2014 que consagra la peligrosa vía abreviada de comparabilidad de productos biotecnológicos, y ahí está, verificable por cualquiera, la publicación para comentarios del borrador que modifica sorpresivamente la recientemente expedida guía de inmunogenicidad; ahí está el Reglamento de Venta de CafeSalud, publicado oficialmente a finales de diciembre de 2016, que consagra una inexplicable discrecionalidad en el tratamiento de sus pasivos. Las preocupaciones de la industria no surgen, doctor Vélez, de la imaginación febril y paranoica de sus líderes. Se pueden casi tocar con las manos las decisiones oficiales que las producen.

En la reunión del 25 de enero también se tocaron otros temas de importancia, tales como (i) el temor de que una aplicación del artículo 72 de la Ley del Plan Nacional de Desarrollo que desconozca las recientes directrices de la Corte Constitucional, contamine de elementos no científicos el trámite del registro sanitario de medicamentos; (ii) las inquietudes preliminares sobre los anuncios, también preliminares, que ha hecho el Gobierno en materia de regulación de precios de medicamentos, y (iii) el debate sobre posibles dilaciones o negaciones injustificadas en los tramites del INVIMA. Pero creemos que este repaso da cuenta de los temas de mayor preocupación, los que constan en decisiones oficiales vigentes, y que le harían mucho pero justificado daño a la aspiración de Colombia de acercarse al grupo de países comprometidos con las mejores políticas para mejorar la vida de sus ciudadanos.

No todo ha sido negativo: en las semanas transcurridas desde la reunión del 25 de enero, el Ministerio de Salud expidió las reglas que regulan el procedimiento para hacer efectivo el sistema de determinación del alcance del derecho a la salud (el llamado "procedimiento de exclusiones"), que fue fruto de un proceso amplio de participación, consulta y deliberación.

Esperamos que este recuento le sea útil, y estaremos atentos a una futura y próxima conversación.

Agradezco su amable atención y me suscribo atentamente,

Gustavo Morales Cobo
Presidente Ejecutivo

C. C. Catalina Crane, Representante Especial para el ingreso de Colombia a la OCDE.

El lobby internacional de la “Big Pharma” presiona a Argentina para aumentar sus beneficios a través de las patentes Ver en *Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes Mirada Profesional*, 18 de mayo de 2017
<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?e=a03c554b7c5eef036d0d7ec01a91093e&npag=1&id=1287>

EE UU. **Ohio culpa a las farmacéuticas por alimentar crisis de opiáceos** (*Ohio blames drugmakers for fueling opioid crisis*)
Aaron Smith
CNNMoney, 1 de junio de 2017
<http://money.cnn.com/2017/06/01/news/companies/ohio-opioid-addiction-lawsuit/index.html>
Traducido por Salud y Fármacos

El estado de Ohio está demandando a cinco compañías farmacéuticas, acusándolas de alimentar la crisis de los opioides en el estado. Según la demanda, las farmacéuticas engañan a los médicos sobre los riesgos de la adicción.

La demanda menciona a Purdue Pharma, fabricante de OxyContin y otros cuatro fabricantes de opioides: Teva, Allergan, Endo Health Solutions y Janssen, subsidiaria de Johnson & Johnson.

El fiscal general, Mike DeWine, en un comunicado dijo: “Estos fabricantes de fármacos llevaron a los prescriptores a creer que

los opioides no eran adictivos, que la adicción se podía fácil superar o que se podría tratar incluso con más opioides. Sabían que no era cierto, pero lo seguían diciendo”.

La demanda compara a las compañías farmacéuticas con las compañías tabacaleras, que también crearon empresas que se suponían que eran imparciales para ocultar el peligro de sus productos.

DeWine explicó a Poppy Harlow y John Berman de CNN: Sus representantes de ventas visitaban a los médicos y les decían que no era muy adictivo”.

Janssen rechazó las acusaciones por infundadas y subrayó que sus medicamentos están aprobados por la FDA y tenían advertencias de la FDA sobre los riesgos. Un vocero de Purdue dijo a CNNMoney que la compañía comparte las preocupaciones de DeWine sobre la crisis de los opioides y está comprometida a trabajar para buscar soluciones.

Teva dijo que estaba comprometida con "la promoción y el uso adecuados de las terapias de opioides". También dijo que preferiría que los funcionarios públicos "dedicasen sus recursos a abordar las importantes cuestiones de salud pública relacionadas con los opioides en lugar de litigios".

Allergan y Endo se negaron a comentar.

En la entrevista de CNN, DeWine no descartó demandar también a los distribuidores.

La demanda indica que en 2014 los opioides representaron US\$11.000 millones de ingresos para las farmacéuticas. "Ahora Ohio está inundado de tratamientos opioides y tiene una crisis de salud pública". Según DeWine, el condado de Ross, en donde se presentó la demanda, es "probablemente el área más afectada por opiáceos en la nación".

En la demanda se culpa a los opioides por un "resurgimiento" del uso de heroína. Con frecuencia se culpa a los opioides de la

adicción a la heroína porque ambos tienen el mismo componente activo, y la heroína puede ser más barata y se puede conseguir más fácilmente que los opioides recetados.

La demanda no especificó los daños financieros que el estado solicita. Presentó ejemplos del costo de la adicción a los opioides. Se explicaba que el 70% de los niños que se refieren a casas de acogida son hijos de padres con adicciones a estos fármacos y tienen opiáceos, lo que resulta en un costo anual de US\$45 millones para el estado.

Publicidad y Promoción

¿Preocupado por el marketing? Son los anuncios, no la investigación, lo que aumenta las ventas (*Overwrought marketing? Ads, not research, create some pharma best-sellers*)

Julie Appleby

Kaiser Health News, 16 de mayo de 2017

<http://khn.org/news/overwrought-marketing-ads-not-research-create-some-pharma-best-sellers/>

Traducido por Salud y Fármacos

Con un foco iluminando su rostro, el actor Dany Glover comienza a llorar, ocultando su cabeza entre las manos. Luego, intempestivamente empieza a reír estrepitosamente, antes de volver a poner una cara seria. Y dice: "Cuando hago esto, yo tengo total control, pero para alguien con el síndrome pseudobulbar (SPB), llorar o reír podría no estar en sus manos".

El anuncio de TV de 60 segundos que se vio a finales del año pasado, se refiere a una afección neurológica conocida como SPB, que se caracteriza por episodios inapropiados e incontrolables de risa y llanto. Aunque no se menciona ningún medicamento, el anuncio es patrocinado por Avanir Pharmaceuticals, una empresa de Aliso Viejo, California, que lanzó Nuedexta, un medicamento costoso, de marca, para el tratamiento de este trastorno. El anuncio finaliza dirigiendo a las personas que deseen mayor información a un número de teléfono gratuito y un sitio web.

El SPB es un trastorno real que se presenta en personas con alteraciones neurológicas tales como esclerosis múltiple, un accidente cerebrovascular reciente o la enfermedad de Lou Gehrig. La discapacidad que ocasiona este síndrome puede ser desde leve hasta severa. Su definición clínica es ambigua, por lo que es difícil estimar su prevalencia. Algunos médicos dicen que entre sus pacientes hay muy pocos casos de SPB, Avenir estima que hay casi 2 millones de pacientes afectados.

Pero la campaña ha generado aún más controversia sobre la publicidad dirigida al consumidor que se caracteriza porque se le pide a la gente que "pregunte a su médico" acerca de un posible tratamiento. Se critica este tipo de publicidad porque toma un producto que tiene indicaciones muy precisas y lo promueve para una gama más amplia de pacientes, y puede fomentar a que muchos pacientes compren prescripciones de medicamentos costosos cuando puede haber otros más baratos e igualmente efectivos.

Adriane Fugh-Berman, médico y profesora del Centro Médico de Georgetown University y que ha investigado las prácticas de marketing de los medicamentos, ha dicho acerca de la publicidad: "Sospecho que esta enfermedad está siendo redefinida para incluir a las personas demasiado emotivas". EE UU, es uno de los dos países [de altos ingresos] que permite la publicidad [dirigida al consumidor] de medicamentos con receta [Nueva Zelanda es el otro].

La empresa se ha defendido con un comunicado escrito en el que afirma que sus esfuerzos están "centrados en sensibilizar sobre el SPB para ayudar a las personas a comprender mejor los síntomas de una condición que a menudo se pasa por alto, es mal entendida y no se diagnostica".

El caso de Nuedexta es notable por su costo, US\$700 al mes por un tratamiento con dos tabletas al día.

El medicamento es una combinación de dos ingredientes relativamente económicos, un antitusivo de venta libre y un medicamento genérico para el corazón, según los estimados en línea, si se compraran por separado no costarían más de US\$20 al mes. Para estar seguros, esto es como comparar manzanas con peras porque la dosis del medicamento para el corazón es mucho más baja en Nuedexta que en las presentaciones que se venden con receta. Los expertos dicen que sería difícil y potencialmente peligroso que el consumidor hiciera su propia mezcla.

La doctora Aiesha Ahmed, una neuróloga del Penn State Hershey Medical Center, que ha hecho investigación sobre la prevalencia del SPB y sus opciones de tratamiento dijo: "Usted tiene que conseguir las dosis exactas y eso complicado".

La píldora no cura la SPB y debe tomarse de por vida para ayudar al paciente a reducir los episodios de risa o llanto. Si bien es el único medicamento aprobado por la FDA, específicamente para tratar la SPB, los médicos han tratado con éxito la enfermedad con múltiples alternativas menos costosas, esto es, con todos los antidepresivos.

Jerry Avorn, profesor de medicina en Harvard Medical School y jefe de la división de farmacoeconomía y farmacoeconomía en el Brigham and Women's Hospital dijo: "El costo de este medicamento que es una mezcla dos medicamentos antiguos es absurdo".

La estrategia de mercadeo de Nuedexta forma parte de una tendencia más amplia, en la que incluso las empresas farmacéuticas pequeñas, recurren a costosas campañas radiales, para fomentar el uso de sus productos. Según Kantar Media una compañía consultora que hace seguimiento a la publicidad multimedia, el gasto de la industria farmacéutica en anuncios televisivos dirigidos a la población ha aumentado un 62% desde 2012, alcanzando un estimado de US\$6.400 millones en 2016, mientras la publicidad televisiva para otros productos se mantuvo estable. El año pasado, los anuncios de medicamentos ocuparon el sexto lugar en publicidad televisiva, detrás de los anuncios de coches y restaurantes, cuando hace apenas cinco años estaban en el puesto 12.



Varios anuncios, como el de Nuedexta, promueven medicamentos para condiciones relativamente inusuales, tales como el desorden del sueño que afecta solamente a personas ciegas; o para condiciones más comunes, como el estreñimiento inducido por opioides.

Los fabricantes defienden la gran cantidad de anuncios como una forma de educar a quienes no saben que tienen una enfermedad o que sus síntomas tienen tratamiento. Rick Malamut, el médico jefe de Avanir, un neurólogo recién contratado dijo que el llanto y la risa incontrolables del SPB, “son bastante debilitantes” y Nuedexta proporciona un alivio sustancial para muchos.

Avanir se negó a informar cuánto invierte en la publicidad de Nuedexta. En la justificación del costo, Malamut dijo que la compañía había invertido en investigación miles de millones de dólares durante diez años, antes de obtener la aprobación de la FDA a finales de 2010. Ahora se está invirtiendo en investigar si éste u otros productos de Avanir podrían ayudar a pacientes con otros problemas neurológicos. Y agregó: “Entendemos que el costo del medicamento es oneroso para las personas sin cobertura [de seguros]”, señalando que la compañía ofrece asistencia financiera para ayudar a estos pacientes.

Según algunos expertos, no merece la pena pagar esa cantidad por este medicamento. Mark Pauly, economista especializado en salud de la Wharton School of Business de la Universidad de Pensilvania dijo acerca de los episodios de llanto y risa: “Si fuese su ser querido, a lo mejor consideraría pagar esa cantidad para prevenir estos episodios”. Pero, agregó; “como economista, tengo que preguntarme si vale la pena pagar \$700 al mes”.

Sin embargo, el mercado ha sido lucrativo. De acuerdo a EvaluatePharma, una empresa que hace el seguimiento a los

precios y mercados de la industria farmacéutica, las ventas de Nuedexta subieron de casi US\$37 millones en 2012 a US\$218 millones el año pasado.

La mejora estratégica de la imagen de un medicamento

La historia de Nuedexta, comienza con Richard Smith; un neurólogo cuyo Center for Neurologic Study buscaba desarrollar un nuevo tratamiento contra la enfermedad de Lou Gehrig también conocida como ELA. A comienzos del año 2000, Smith combinó el dextrometorfano, el principal ingrediente en los jarabes antitusivos como Robitussin, y la quinidina, un medicamento antiarrítmico cardiaco. El medicamento cardiaco ayuda a aumentar y mantener los niveles de dextrometorfano en el flujo sanguíneo.

En una entrevista telefónica, Smith dijo que su equipo de trabajo observó -durante los estudios preliminares- que los pacientes, casi de inmediato, sentían su efecto sobre el SPB. El medicamento fue vendido a Avanir. En octubre de 2006 la FDA respondió que el medicamento podría aprobarse, pero los investigadores aún tenían “dudas fundamentales acerca de la eficacia y seguridad del producto”.

La compañía entonces disminuyó la dosis del medicamento antiarrítmico y realizó otro ensayo clínico. Documentaron que el medicamento había reducido los episodios de risa y llanto incontrolado a la mitad, comparado con el grupo placebo. No se comparó con otros tratamientos en uso y los pacientes en el estudio tenían MS o ELA. Fue aprobado por la FDA a finales de 2010.

Desde el comienzo, los ejecutivos de Avanir, tenían muchas ambiciones para su nuevo producto. En 2013, Keith Katkin, CEO de la compañía, lo promocionó a los inversionistas como “un medicamento en proceso de desarrollo”, que podría utilizarse en una serie de condiciones; desde el dolor en pacientes con EM, hasta en cuadros de agitación en pacientes con demencia.

Durante y después de la aprobación del medicamento, Avanir capacitó a los médicos acerca de esta condición poco conocida (SPB), y amplió el uso del medicamento.

En 2013 lanzaron una campaña publicitaria en línea y por TV que dirigía a los usuarios a un sitio web. Keith A. Katkin, jefe ejecutivo, dijo a los inversionistas ese año: “La campaña fue enormemente exitosa, tuvimos 350.000 visitas nuevas a la página web o llamadas a la línea directa”.

Este potencial – junto a otros medicamentos que se estaban estudiando en los laboratorios de Avanir - contribuyeron a que Otsuka Holdings, con sede en Japón, comprara Avanir en 2014 por US\$3.500 millones.

Sin embargo, cuando en las encuestas de mercadeo se detectó que sólo un tercio de los pacientes potenciales y médicos de atención primaria que trata a estos pacientes conocían el SPB, Avanir decidió aprovecharse de la fama de Glover (un famoso director de cine y activista de cine), según dijo Lauren D’Angelo, la directora jefe de marketing de Avanir.

El anuncio que incluyó a Glover, quién no padece ni tiene ningún familiar o amigo con SPB, se emitió a través de los canales de

cable y en programas nacionales de noticias de TV esporádicamente desde 2015 hasta diciembre de 2016. El representante de Glover no hizo ningún comentario adicional para esta noticia.

El comercial no menciona ningún medicamento, y por lo tanto, no está obligado por la FDA a enumerar efectos secundarios y riesgos. Simplemente, sugiere a los pacientes que consulten con su médico sobre el tratamiento, o que se dirijan a un sitio web para mayor información acerca del SPB. El conocimiento sobre este síndrome entre los médicos de atención primaria se incrementó a 72% y entre los pacientes a 52%.

D'Angelo dijo: "Fue una campaña muy exitosa, llevamos muchos pacientes a los consultorios. El reto era que no solicitaran Nuedexta por su nombre". Para las ventas, esto era inconveniente, en lugar de recibir Nuedexta, algunos pacientes fueron diagnosticados incorrectamente y a otros les prescribieron un antidepresivo.

Por esto, en 2017 la farmacéutica, lanzó una nueva campaña publicitaria.

Ésta, que ahora se está presentando en TV durante las horas de mayor audiencia, muestra a un hombre llorando inexplicablemente durante la fiesta de cumpleaños de un niño. Su objetivo es motivar a clientes potenciales más allá de dudar "¿podría tener SPB? a preguntar a su médico sobre Nuedexta".

D'Angelo expresó: "Estamos imitando lo que queremos que hagan, que pregunten por SPB y por Nuedexta".

Y hay muchas razones para ofrecer este tipo de mensaje. Por ejemplo, una encuesta realizada por Medscape en 2016, encontró que el 62% de los médicos dijo que podrían prescribir un tratamiento inocuo o incluso placebo a un paciente que no lo necesitara pero que lo exigiera.

A algunos neurólogos les gusta el medicamento. Kenneth Heilman, profesor de neurología de la Facultad de Medicina de la University of Florida y miembro de la American Academy of Neurology dice que Nuedexta "parece controlar [los síntomas de SPB] muy bien". Tampoco se opone a la campaña publicitaria, ya que podría ser útil para alertar a los médicos de atención primaria que desconocen el trastorno. (El doctor Heilman no recibe dinero de Avanir.)

¿Quién necesita Nuedexta? ¿Usted?

El SPB puede ser difícil de diagnosticar, puesto que los síntomas de llanto y volatilidad emocional se pueden atribuir a otras condiciones como la depresión. Las risas y lágrimas inapropiadas son relativamente comunes en la demencia, pero no constituyen

un problema que requiera tratamiento. Muchos expertos están preocupados de que "el conocimiento de los pacientes" y la presión sobre los médicos para que les prescriban ocasione una sobreutilización.

En el sitio web que informa sobre la SPB ([PBA informational website](#)), creado por Avanir, la empresa ofrece una autoevaluación de siete preguntas, que permiten una gama de respuestas sobre la frecuencia de los síntomas a las que el encuestado puede responder: nunca, rara vez, ocasionalmente, con frecuencia o la mayor parte del tiempo. Las preguntas incluyen "Hay momentos en los que me siento bien un minuto o al siguiente lloro por algo insignificante, o sin razón alguna". "Lloro con facilidad". "Hay momentos en los que no estoy pensando nada divertido o gracioso, pero de repente me siento anegado por pensamientos divertidos o sentimientos de felicidad".

La escala otorga automáticamente siete puntos a quienes la responden, incluso cuando responde "nunca" a todas las preguntas. Se necesita un puntaje de 13 para indicar riesgo de SPB. Una persona que responda "nunca" a una de las preguntas, "rara vez" a cinco, y "ocasionalmente" a sólo una, tendrá un puntaje de 14.

Los revisores de la FDA desde el comienzo, plantearon dudas sobre esta prueba y algunos expertos tienen dudas similares.

La doctora Laura Boylan neuróloga y profesora adjunta de la Facultad de Medicina de la New York University, quien trata pacientes con problemas psiquiátricos asociados a enfermedades neurológicas dice que para diagnosticar el SPB, es necesario preguntar cómo esto afecta la vida de la persona.

Aunque, reconoció que pocos médicos conocen el SPB, que según ella debería llamarse "sentimiento patológico", está preocupada por la sobreprescripción. Boylan indicó: "Soy el tipo de persona que llora con los anuncios de la empresa AT&T. Soy así y no quisiera tomar un medicamento para detenerlo, ¿hay que empezar a dar Nuedexta a personas porque son emotivas?"

La nueva misión de los ex-visitadores médicos de Pharma: educar a los médicos sobre los altos costos de los medicamentos (*Former pharma reps' new mission: To school docs on high drug costs*) **Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas Sección Especial de Políticas de Precios**
Jay Hancock

Kaiser Health News, June 8, 2017

<http://khn.org/news/former-pharma-reps-new-mission-to-school-docs-on-high-drug-costs/>

Traducido por Salud y Fármacos

Conflictos de Intereses

Argentina. **Guerra entre el oficialismo y la oposición por la aprobación de la nueva ley de genéricos**

Mirada Profesional, 26 de mayo de 2017 **Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas Sección Especial de Políticas de Precios en América Latina**

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?e=f42dbbacee442fdb01a96c8429834f&npag=0&id=8531>

EE UU. **Exclusiva: el grupo de trabajo de la Casa Blanca hace eco de las propuestas de las farmacéuticas** (*Exclusive:*

White House Task Force echoes Pharma proposals) Ver en [Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas, Sección Especial de Políticas de Precios en EE UU](#)

Emily Kopp

Kaiser Health News, 16 de junio de 2017

<http://khn.org/news/exclusive-white-house-task-force-echoes-pharma-proposals/>

Traducido por Salud y Fármacos

España. **Los médicos se rebelan ante la publicación, con nombres y apellidos, de cuánto les pagan las farmacéuticas**

Raúl Rejón

El Periódico, 1 de abril de 2017

http://www.eldiario.es/sociedad/publicacion-individualizada-laboratorios-congresos-colaboraciones_0_628187846.html

- La patronal farmacéutica establece que la información sobre los abonos será personalizada desde 2017 y sin autorización de los interesados
- Las sociedades científicas y el consejo que aglutina a los colegios médicos dudan de la legalidad de revelar lo que reciben para congresos o colaboraciones sin permiso expreso del profesional
- PP y Ciudadanos acordaron que el dinero para congresos no tribute y Hacienda ha ideado una fórmula para fiscalizarlo pero sin obligar a los médicos a pagar impuestos por él

Los médicos se revuelven ante la idea de que aparezca publicado el dinero que reciben de las empresas farmacéuticas. El nuevo código de Farmaindustria obliga a pormenorizar individualmente estos datos desde enero de 2017 y, además, no es necesario el permiso de los sanitarios a los que inviten a un seminario, abonen un viaje a un congreso o paguen por colaborar con ellos.

Agrupaciones como la Federación de Asociaciones Científico Médicas (Facme) o el Consejo General de Colegio Médicos (OMC) –que integra a los colegios de médicos de toda España– se están revelando ante la idea de ver el nombre de los profesionales asociados a un pago por parte de uno o varios laboratorios.

Facme –que aglutina a 41 sociedades médicas– cuestiona incluso que esta publicación pueda hacerse. Tienen "serias dudas sobre la legalidad de la desagregación de datos a nivel individual sin su autorización", explican. El código de la patronal farmacéutica que regula esta transparencia (voluntaria para las empresas) recoge que "las transferencias de valor que realicen los laboratorios a los profesionales sanitarios a partir del 1 de enero de 2017 no requerirán su consentimiento previo y se publicarán de forma individual".

Esto significa que Bayer, Glaxosmithkline, Sanofi o Novartis emitirán una relación de personas con todo lo que les hayan abonado. Y así todas las farmacéuticas: listado y dinero.

En 2015, 190 laboratorios revelaron sus pagos a profesionales, sociedades científicas y asociaciones de pacientes por valor de casi 500 millones de euros. El dinero destinado a sanitarios llegaba en forma de congresos u honorarios (además de la investigación y desarrollo). A pesar de que cada empresa publicó largos listados de médicos, el 90% de esas cantidades apareció de

manera agregada, es decir, un total global sin individualizar porque entonces esa información requería la autorización de cada beneficiario.

El siguiente paso implica que se publicará todo lo que haya percibido el sanitario a título individual en un año. Pero se hará con todos los conceptos juntos sin especificar cuánto corresponde a formación a congresos, cuánto a alojamientos, dietas u honorarios.

Uno de los aspectos que más roce está provocando es el de los gastos para asistir a congresos. Las sociedades médicas repiten que esto es inversión en formación. "Abogamos por una clara separación entre actividades promocionales de la industria y actividades formativas", insisten. Las partidas incluyen las matriculaciones, los desplazamientos y el alojamiento.

Acuerdo [entre los partidos políticos] Ciudadanos-Partido Popular para no tributar

Los grupos parlamentarios de Ciudadanos y el PP aprobaron en febrero una iniciativa que insta al Gobierno a que este dinero quede libre de tributación para los profesionales.

La diputada socialista Miriam Conchel recordó entonces que Hacienda ya había aclarado que esto no era posible, ya que solo quedan exentos de tributación los fondos formativos "abonados por el empleador en el marco de una relación laboral", cosa que no se da entre un médico del sistema público y un laboratorio. A pesar de ello, la iniciativa salió adelante.

Sin embargo, el Gobierno ha ideado la manera de cuadrar esta estrategia al permitir que los beneficiados se desgraven el valor de lo que reciban de los laboratorios. Según contó la portavoz del PP en la comisión de Sanidad del Congreso, Eugenia Romero, a *Redacción Médica*, el Ministerio de Hacienda entiende que esas transferencias tienen que estar sujetas a fiscalidad, pero "los sanitarios no tienen que pagar estas tributaciones".

La Federación de Asociaciones Científico Médicas insiste en que las sociedades "deben ser quienes determinen la mejor manera de transparentar la información". El consejo de los colegios médicos de España dice que "comulgamos con la postura de la Facme" sobre la publicación de las transferencias de valor. Su presidente, Serafín Romero, ha dicho además que los cantidades "para formación no pueden ser penadas ni fiscalizadas en el peor sentido de la palabra. No pueden convertirse en un castigo para el médico". Aunque luego admite que "otra cosa es que haya habido comportamientos...".

La Agencia Española de Protección de Datos amparó la iniciativa de las compañías. Redactó un dictamen en el que analizó que la publicación sin consentimiento del médico respetaba la normativa. La consultora PwC, al analizar esta medida, explicó que la omisión de permiso se sostenía por el hecho de informar previamente a los afectados, ofrecer una cantidad general por persona sin desglose y no permitir que los datos puedan ser tratados.

A la Facme no le convence y amaga con "pedir dictámenes alternativos". "Estamos obligados a defender la honorabilidad de nuestros socios".

Los socios son los que nos blindan ante las presiones del poder.

Reino Unido. Los profesionales de la salud ofrecen menos información sobre el dinero que reciben de la industria de lo que se esperaba (*Health professionals' disclosures on industry fees lower than expected*)

Caroline White

Onmedica, 28 de marzo de 2017

<http://www.onmedica.com/newsArticle.aspx?id=3c5ec6ab-607d-4d96-896a-76d7efa74c38>

Traducido por Salud y Fármacos

La industria gasta más en investigación y desarrollo, pero los profesionales de la salud han informado menos de lo que se esperaba sobre los pagos que reciben de las farmacéuticas, según la base de datos Declaraciones Reino Unido (Disclosure UK) de la Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) seis meses después de su lanzamiento.

Disclosure UK empezó a funcionar en junio de 2016, es una base de datos en línea de libre acceso sobre los pagos y beneficios en especie, que también se conocen como transferencia de valor (ToV), que hace la industria farmacéutica a los profesionales de la salud y a las organizaciones de investigación y desarrollo

La base de datos es parte de una iniciativa europea más amplia, cuyo objetivo es incrementar la transparencia de las colaboraciones de la industria con los profesionales de la salud.

La organización de investigación Rand Europa hizo un análisis general de los datos de enero de 2017 para identificar cambios que han ocurrido desde junio de 2016.

La industria gastó un total de £363 millones (£340,3 millones en junio de 2016) trabajando con profesionales y organizaciones de salud, de los cuales £254 millones (£229,3 millones) fueron para actividades relacionadas con la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

El resto, los £109 millones (£111 millones) que no fueron para investigación y desarrollo se utilizaron para pagos de inscripciones £4 millones (£4 millones); acuerdos de patrocinio £16,5 millones (£16,6 millones); viajes y hoteles £10,8 millones (£10,8 millones); donaciones y becas £29,3 millones (£30,3 millones); honorarios £39,1 millones (£39,8 millones); gastos acordados por honorarios de servicios o contratos de consultorías £6,1 millones (£6,2 millones); y trabajos conjuntos £3,2 (£3,3 millones).

El análisis también resaltó las diferencias en cómo las empresas archivaron la información sobre el porcentaje de profesionales de la salud que no han dado permiso para publicar los detalles de los pagos o recompensas en especie que reciben.

Según ABPI, esto dificulta hacer cálculos sobre las contribuciones de la industria a partir de los datos amalgamados, y al tratar de corregir este problema se han obtenido estimaciones inferiores a las que se habían calculado originalmente de la tasa total de consentimiento.

Al inicio, se estimó que el 70% de los profesionales de la salud que recibieron un pago o beneficio en especie de la industria en 2015 habían dado el permiso para publicar estos detalles. Sin embargo, al rehacer el cálculo para corregir las inconsistencias en la recolección de los datos, el análisis indica que es alrededor del 55%.

Jon Sussex, jefe economista de RAND Europa comentó: “Hubo diferencias en la forma que las empresas interpretaron el pedido de datos, lo que creó inconsistencias en la base de datos. El impacto de corregir estas inconsistencias se traduce en que la proporción de profesionales de la salud que consintieron en que su nombre apareciera en la base de datos en junio de 2016 era 55%. El análisis demostró que este número no había cambiado en enero de 2017”.

Mika Thompson, CEO de ABPI, añadió: “Es importante para nosotros revisar y auditar los datos de Disclosure UK para lograr mayor transparencia, que es lo queremos, y trabajar continuamente para mejorar la información que ponemos a disposición del público. Lo que intentamos es asegurar que el 100% de los profesionales de la salud del Reino Unido que reciben pagos o beneficios en especie de las empresas farmacéuticas por el valioso trabajo que hacen con la industria farmacéutica para desarrollar medicinas o mejorar el tratamiento para los pacientes den su consentimiento para que se publique los detalles de estas compensaciones.

Seguiremos trabajado con el NHS, especialmente dado que su nueva guía sobre declaración de conflictos de intereses promueve el uso de nuestra base de datos, para que se haga una realidad. Entre tanto, estamos trabajando con nuestros colegas europeos para asegurar que en el futuro haya menos inconsistencias en los datos”.

Los detalles de los datos y beneficios en especie que se hicieron en 2016 se publicarán en Disclosure UK a finales de junio.

Adulteraciones, Falsificaciones, y Fraudes

Nicas alientan venta ilegal de medicinas en Costa Rica

Josué Bravo

La Prensa, 10 de mayo de 2017

<http://www.laprensa.com.ni/2017/05/10/economia/2226705-nicas-alientan-venta-ilegal-medicinas-costa-rica>

Nicaragüenses dejan millonarias pérdidas al Fisco de Costa Rica por creación de un mercado ilegal de medicinas en ese país.

Uno de los últimos cargamentos decomisados ocurrió a finales de marzo. La Policía de Fronteras del Ministerio de Seguridad Pública descubrió cerca de la frontera de Peñas Blancas analgésicos y otras medicinas a un nicaragüense que dijo trasladaba la carga hacia La Carpía, San José, donde sería comercializado al público.

Según la información oficial, cien pastillas tiamina de 300 miligramos (mg), cuatrocientas pastillas de ibuprofeno de 400

mg, cincuenta pastillas de diclofenaco sódico (antiinflamatorio), así como trescientas pastillas de cefalexina (antibiótico) y 72 pastillas actimicina (para dolencias bronquiales) eran transportadas en un autobús rumbo a la capital costarricense.

El conductor nicaragüense también llevaba un frasco de ambroxol, medicamento usado para afecciones crónicas en vías respiratorias. Todos los productos provenían de Nicaragua y entraron por puntos ciegos de la zona fronteriza de Peñas Blancas. Como es usual en estos casos, la Policía decomisó el cargamento y luego lo remitió al Ministerio de Salud para su respectiva destrucción.

Y es que el contrabando de medicamentos se ha convertido en un problema de salud pública en Costa Rica. También un problema fiscal, en que el Estado sufre evasiones. “Ha venido creciendo y nos tiene bastante preocupados. En Costa Rica ha habido una política de hace unos diez años para acá de restringir uso de antibióticos y otros medicamentos que antes eran de libre compra”, dijo Irving Malespín, director de la Policía de Control Fiscal del Ministerio de Hacienda.

“Pero al haber personas que son farmacodependientes y otros que se automedican, requieren determinado tipo de medicamentos y otros a querer montar un negocio, que ha consistido precisamente en ingresar medicamentos básicamente por todas las fronteras, pero por Peñas Blancas hemos tenido el mayor índice de decomisos y eso es lo que nos está dando problemas en este momento”, añadió Malespín.

Según la Policía de Control Fiscal (PCF), durante el periodo 2014-2017 ha decomisado 9.821.673 unidades de fármacos en operativos realizados en diferentes puntos del país, entre ellos el parque La Merced, en San José, un sitio donde nicaragüenses venden este tipo de productos a sus mismos coterráneos.

“Se ha convertido en un gran centro de distribución”, asegura Malespín al referirse a este parque ubicado en el corazón de la capital. “Logramos decomisar cantidades a bastantes personas, nos damos cuenta que son ciudadanos del hermano país (Nicaragua)”, añade.

“Nosotros hace algunas semanas hicimos decomisos en el parque La Merced, remitimos medicinas ante el Ministerio de Salud para que hagan análisis químicos y se determine si dañaría la salud humana. Presentaríamos el caso al Ministerio Público con el agravante privativa de libertad por ser un producto que afecta la salud humana”, agregó Malespín.

La mayoría de decomisos durante ese periodo la PCF los realizó en el 2015, con 9.27 millones de unidades. Según Malespín, la mayor cantidad de medicinas de contrabando que entra al país proviene de Nicaragua por puntos no habilitados de la frontera de Peñas Blancas.

“Todas las fronteras tienen puntos vulnerables, estamos fortaleciendo controles pero siempre se nos va pasar algo, sería mentiroso que vamos a poder mitigar por completo el asunto o decomisar el ciento por ciento de las mercancías que nos ingresan”, explicó el jefe de la PCF.

“Debemos tener conciencia a todos (los que comercian medicinas ilegales) que se está haciendo un daño a la salud pública, puede ocasionar muertes (al desconocer su composición) y como país tratar de controlar este tipo de trasiego de medicamentos”, insiste.

Golpe al Fisco tico

“De hecho aquí hay dos temas. El de salud pública que no se discute al ingerir un medicamento que no tienen ningún tipo de respaldo ni registro médico en nuestro país, y el otro la parte del Fisco se ve afectada, poquito dinero que todos los días va llenando un vasito y luego otro vasito que afecta enormemente al Fisco al final de año”, añade.

El Ministerio de Hacienda no tiene una cuantificación final de lo que significa en dinero el contrabando de medicinas desde Nicaragua. Las autoridades solo han informado escuetamente sobre montos de algunos lotes, como uno de septiembre de 2015 decomisado en la zona de Peñas Blancas y cuyo valor era de unos 2,000 dólares.

Precisamente, a las estadísticas de decomiso de la Policía de Control Fiscal se suman las realizadas en fronteras, principalmente en la de Nicaragua, por la Policía de Fronteras del Ministerio de Seguridad Pública (MSP).

Según datos del MSP, durante los primeros dos meses de este año la Policía Fronteriza había decomisado más de siete mil unidades de medicamentos. Entre 2014 y 2016 la cifra fue de 594,189 unidades de medicinas, el 95 por ciento de estas fue encontrado en la zona de Peñas Blancas.

En su mayoría, el contrabando es realizado por migrantes nicaragüenses que pasan por zonas montañosas con la ilegal carga para evitar controles aduanales en la frontera. Entre los productos destacan inyectables, cápsulas, frascos, jarabes, pastillas, sobres, laxantes, gotas, sueros, cremas, pomadas, óvulos, supositorios, ungüentos y otros.

El ungüento más traficado y por lo tanto más perseguido por las autoridades es el famoso mariguanol, producto que viene desde Nicaragua o El Salvador, pero que los mercaderes ingresan siempre por Peñas Blancas.

Las sanciones

La Ley de Aduanas recientemente fue modificada en cuanto a los agravantes. Ofrece penas privativas de libertad de 5 a 15 años, cuando las mercancías ilícitas afecten la salud animal, vegetal o humana. La Policía insiste en que como parte de todas las irregularidades que presentan estos productos, en ocasiones los frascos o envoltorios son etiquetados con el nombre de una supuesta medicina, pero en su interior contienen otro producto. Además, son transportados de forma inadecuada, la mayoría de las veces en los maleteros de autobuses, bajo altas temperaturas.

Negocio ilegal se revierte

Este fenómeno en la llegada ilegal de medicina de Nicaragua a Costa Rica se incrementó en la última década, porque hasta el 2008 era a la inversa. La medicina emitida por la Seguridad Social de Costa Rica, y que era trasladada ilícitamente, era encontrada con facilidad en algunos negocios del mercado Oriental en Managua.

Este “contrabando de hormiga” hacia Costa Rica tiene su consumidor en el Valle Central, según cálculos de Fuerza Pública, Ministerio de Salud, Policía de Control Fiscal (PCF) y Colegio de Farmacéuticos.

Las violaciones

El contrabando de medicinas viola las legislaciones fiscal y sanitaria. Quienes las trasladan a Costa Rica no pagan impuesto. Tampoco tienen registros sanitarios de importación.

Según el decreto ejecutivo 35460-S, los antibióticos solo pueden ser comercializados en territorio costarricense mediante prescripción médica. A esta necesidad de consumo en Costa Rica —muchas veces de parte de inmigrantes nicaragüenses—, el bajo costo de las medicinas en Nicaragua propicia el ilegal traslado por parte de personas y hasta grupos organizados.

Para el director de la policía fronteriza, comisionado Allan Obando, estas medicinas las ingresan al país para comercializarlas en un mercado negro en el centro de San José y

su periferia, alentada por el consumo de inmigrantes nicaragüenses.

Contrabando “hormiga”

Costa Rica sufre contrabando de todo tipo por sus fronteras. Según Irving Malespín, director de la Policía de Control Fiscal del Ministerio de Hacienda, por la frontera con Nicaragua se trafican medicinas; por puertos del Caribe del país se traslada dinero y licor, hasta hay puestos de falsificación de marcas; y por Paso Canoas en el sur, cigarrillos y licor.

En total, el país dejó de recibir durante 2015 unos US\$75 millones en impuestos producto del contrabando. Se desconoce cuánto de esa cifra es producto de las medicinas originarias desde Nicaragua.

Por Peñas Blancas no solo se trafican medicinas. Hay un “contrabando hormiga” de zapatos, cosméticos, ropa, productos nostálgicos y hasta licores; ejecutados por nicaragüenses que los llevan a Costa Rica para revenderlos a un mejor precio, convirtiéndose esta actividad ilícita en un modo de vida.

Litigación y Multas

Argentina. Santa Fe: multas y clausura a los locales que vendan medicamentos de manera ilegal

Mirada Profesional, 11 de abril de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?npag=0&id=8444>

Así lo establece una nueva ordenanza aprobada en el Concejo Deliberante de la capital provincial. Los comercios que tengan tratamientos de cualquier tipo serán mutados, y hasta podrán ser cerrados por 30 días.

La medida se suma a la iniciativa aprobada el año pasado en Rosario, en un intento por combatir el aumento del mercado negro de medicamentos.

A fines del año pasado, la localidad de Rosario aprobó una ordenanza que castiga fuerte la venta ilegal de medicamentos. Ahora, la capital provincial imitó a la “Chicago argentina”, y ya cuenta con una norma similar, que multa a los locales que tengan fármacos de cualquier tipo. Además, la nueva legislación prevé la clausura de los comercios que no cumplan con la prohibición. La ley ratifica que las farmacias son los únicos establecimientos autorizados para la venta de tratamientos, bajo la supervisión de los farmacéuticos.

El HCD de la capital de Santa Fe aprobó una ordenanza que sanciona con multas que van desde unos 300 pesos hasta más de 500 pesos a los comercios que vendan medicamentos sin contar con la autorización correspondiente. Con esta iniciativa se busca disminuir la venta ilegal de medicaciones (en quioscos, drugstores, etc.), ya que éstos sólo pueden ser expedidos por farmacias habilitadas, sean los medicamentos recetados o no, informó el deliberativo.

Además, en caso de reincidencia de la infracción “se dispondrá de la clausura por 30 días del local comercial”. Los montos mínimos y máximos de las multas “serán actualizados

mensualmente en base a la variación de índices de precios minoristas publicadas por el INDEC”, dice la normativa aprobada por unanimidad.

“Hace tiempo que se trabaja con este tema. El Ministerio de Salud provincial lanzó la campaña ‘Los medicamentos no son golosinas’, de la que se hizo eco el Concejo en una reunión de trabajo”, recordó en el recinto el impulsor de la iniciativa, Sergio Basile (FPCyS-UCR). “El único lugar donde se pueden comprar medicamentos son las farmacias. Esto no pretende ser simplemente sancionatorio con la multa, sino que busca empezar a generar concientización sobre el problema en cuestión”, resaltó.

En este caso, la venta de medicamentos no autorizados tiene múltiples aristas: “Si alguien compra un medicamento en un lugar no habilitado no tiene garantías sobre su procedencia ni fecha de vencimiento. También, más importante aún es que la automedicación es una costumbre en los argentinos. La venta ilegal fomenta esa cultura de la automedicación y los riesgos en la salud pública se agravan”, agregó el edil.

En términos técnicos, la norma sancionada incorpora un artículo (54 quinquies) a la Ordenanza N° 7882, que es el Régimen de infracciones y penalidades de la ciudad. Esa inclusión (la sanción dineraria por la venta ilegal de medicamentos) queda tipificada como infracción. El monto mínimo se determina por 15 Unidades Fijas (UF), que representan aquellos 300 pesos (1US\$=Par15,3) y, la máxima, de 30 UF, que son más de 500 pesos, teniendo en cuenta que cada Unidad Fija vale hoy 17,67 pesos.

En octubre del año pasado, el Concejo Deliberante de Rosario aprobó una ordenanza que pone a la ciudad a tono de la ley nacional que prohíbe la venta de medicamentos fuera de farmacias. Con más sanciones y la posibilidad de cerrar comercios que incumplan con la normativa, la nueva ley se formalizó pocos días después, y este año generó las primeras

sanciones, luego de varios operativos realizados por personal de la comuna. En uno de ellos, se secuestró materia y se labró una un acta de infracción a un local que tenía gran cantidad de medicamentos. Los farmacéuticos locales apoyan esta iniciativa.

Como la nueva normativa santafecina, la ordenanza de Rosario establece duras sanciones sobre comercios como kioscos, supermercados, almacenes y minimarkets que vendan medicamentos, como los analgésicos, antiácidos y digestivos, algo que está prohibido por ley nacional desde 2009. Si bien el Concejo ya había aprobado la adhesión, en esta oportunidad se dispuso que se proceda “incluso a la clausura provisoria por 90 días de aquellos locales que cometan infracciones reiteradas”.

Bruselas investiga a Aspen por precios excesivos en fármacos contra el cáncer

AFP

El Economista, 15 de mayo de 2017

<http://ecodiario.economista.es/internacional/noticias/8359634/05/17/Bruselas-investiga-a-Aspen-por-precios-excesivos-en-farmacos-contra-el-cancer.html>

La Comisión Europea anunció este lunes la apertura de una investigación contra la farmacéutica sudafricana Aspen Pharma por un eventual abuso de posición dominante, tras alzas excesivas en los precios de medicamentos contra el cáncer.

El gigante sudafricano "habría amenazado con retirar del mercado los medicamentos en cuestión en algunos Estados miembros, con el objetivo de imponer estas alzas de precios e incluso habría llevado a cabo su amenaza en algunos casos", apuntó Bruselas.

El ejecutivo comunitario, responsable de la política de competencia en el bloque, investigará si estas prácticas pueden constituir "una violación de las reglas europeas" en materia de "abuso de posición dominante", precisó en un comunicado.

Los fármacos implicados, que Aspen Pharma compró tras expirar las patentes que los protegían, se utilizarían en tratamientos contra el cáncer, especialmente contra la leucemia, recordó la Comisión.

Esta investigación concierne a todos los países de la UE, excepto Italia, cuyas autoridades ya decidieron imponer en octubre cinco millones de euros de multa a esta empresa por aumentar los precios de sus fármacos entre un 300% y un 1.500%.

"Cuando el precio de un medicamento aumenta de repente varios cientos por ciento, la Comisión debe investigar", según la comisaria europea de la Competencia, Margrethe Vestager, quien recordó que, en ocasiones, "la vida de los pacientes depende de la disponibilidad de ciertos fármacos".

La Oficina Europea de Unión de Consumidores celebró en un comunicado la apertura de esta investigación, máxime cuando "las grandes farmacéuticas no deberían abusar de esta dependencia, que es exactamente lo que parece ocurrir con estas políticas de precios", en palabras de su directora general, Monique Goyens.

Canadá gana el arbitraje de Eli Lilly; el tribunal no acepta la demanda basada en TLCAN (*Canada prevails in Eli Lilly arbitration, as tribunal dismisses NAFTA claim*)

Luke Eric Peterson

Investment Arbitration Reporter, 17 de marzo de 2017

<https://www.iareporter.com/articles/breaking-canada-prevails-in-eli-lilly-arbitration-as-tribunal-dismisses-nafta-claim/>

Traducido por Salud y Fármacos

Canadá ha ganado el muy publicitado arbitraje que puso la farmacéutica estadounidense Eli Lilly.

Investment Arbitration Reporter se ha enterado de que la resolución unánime tuvo lugar el 16 de marzo de 2017; los árbitros desestimaron las demandas por sus méritos

Lilly había estado alegando que los tribunales canadienses le habían expropiado judicialmente dos patentes farmacéuticas. El caso giraba alrededor de la doctrina de la ley de patentes desarrollada por las cortes canadienses—la “doctrina de promesa de ganancia”—y al aplicarse invalidaba dos de las patentes de Lilly.

Sin embargo, el tribunal, sin excluir que la expropiación vía medidas judiciales fuera posible, consideró que en este caso las medidas judiciales no constituían una violación del capítulo de inversiones del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN)

Como hemos publicado en el pasado, Canadá puso una serie de objeciones jurisdiccionales a la demanda basada en el Capítulo 11 del TLCAN, incluyendo que la queja había prescrito y que no tenía mérito.

En su última decisión, el tribunal optó por no apoyar las objeciones de la jurisdicción de Canadá, pero después de desestimar el caso por sus méritos, consideró que Lilly debería ser responsable por una parte de los costos legales de Canadá (aproximadamente \$5 millones).

Nota de Salud y Fármacos: El caso no termina aquí, ver la segunda parte en el próximo número.

Paxil. Estimado Scott Gottlieb: añade nuevas advertencias a las etiquetas de Paxil. Podría salvar vidas **Ver en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos bajo Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica**

Ed Silverman

Statnews, 1 de mayo de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Sanofi Pasteur acepta pagar US\$19,8 millones para compensar cobros excesivos en la venta de medicamentos al Departamento de Veteranos de Guerra (*Sanofi Pasteur agrees to pay \$19.8 million to resolve drug overcharges to the Department of Veterans Affairs*)

Departamento de Justicia

Office of Public Affairs, 3 de abril de 2017

<https://www.justice.gov/opa/pr/sanofi-pasteur-agrees-pay-198-million-resolve-drug-overcharges-department-veterans-affairs>

Traducido por Salud y Fármacos

El Departamento de Justicia de EE UU anunció hoy que Sanofi-Pasteur ha aceptado pagar US\$19.868.194 para resolver la demanda en que se le acusa de haber calculado incorrectamente y haber cobrado al Departamento de Veteranos de Guerra (VA) más de lo debido por los medicamentos, entre 2002 y 2011

El fiscal general en funciones de la división de casos civiles del Departamento de Justicia, Chad A. Readler dijo: “El Departamento de Justicia asegurará que las empresas farmacéuticas cumplen las regulaciones de precios de medicamentos cuando vendan al gobierno”. “Es importante que las compañías farmacéuticas otorguen información completa, precisa y actualizada sobre los precios de los medicamentos al VA”.

Según la ley 38 USC 8126 de Servicios de Salud para los Veteranos, los productores de medicamentos no deben cobrar al VA más que una cantidad máxima, conocida como el Techo Federal del Precios (FCP), por los medicamentos que incluyen en

el formulario. Sanofi Pasteur reveló al VA que había calculado incorrectamente el FCP de algunos medicamentos entre 2007 y 2011 y había cobrado más de lo permitido al VA. La Oficina del Inspector General del VA investigó el error y determinó que había cobrado más de lo debido desde 2002.

Mark Myers, director de la División de Recursos para la Atención de Salud de la Oficina del Director General dijo: “Cobrar por encima de lo que se debe merma los recursos que tenemos para la atención médica de nuestros veteranos. Seguiremos responsabilizando a las empresas por sus errores en determinar el precio de los medicamentos”.

Además de pagar aproximadamente US\$19,8 millones, por este acuerdo Sanofi Pasteur se compromete a no solicitar reembolsos por ventas cuando descubra que un error suyo en el cálculo del FCP resulta en un precio menor para la VA.

Este acuerdo ha sido el resultado de un esfuerzo coordinado entre la Sucursal de la División Civil de Litigación Comercial y la Oficina General del VA. En este caso no se ha iniciado un juicio civil y no se ha determinado responsabilidad.

Ensayos Clínicos

Globalización de los Ensayos Clínicos

¿Puede México convertirse en una potencia regional para los ensayos clínicos? (*Can Mexico become a regional powerhouse for clinical trials?*)

Antunes NT, Decision Resources Group
Clinical Leader, 5 de abril de 2017

<https://www.clinicalleader.com/doc/can-mexico-become-a-regional-powerhouse-for-clinical-trials-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

México, dado su idioma y su geografía, entre Estados Unidos y Centroamérica, está en una posición ideal para convertirse en puerta de entrada a los mercados farmacéuticos latinoamericanos. Su mercado farmacéutico, estimado en US\$10.000 millones en 2016, ocupa el duodécimo lugar a nivel mundial, y es el segundo mercado latinoamericano después de Brasil. México tiene una economía estable, y aunque está clasificado como de ingresos medios-altos, ofrece costos más bajos que otros países.

En México, donde la salud es un derecho garantizado por la Constitución, la mayoría de sus casi 120 millones de ciudadanos tienen algún grado de cobertura. La mayoría pueden recibir atención médica a través de un sector público descentralizado que consta de tres instituciones principales: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad Social y Servicios para Trabajadores del Estado (ISSSTE) y el Seguro Popular (SP), y otras tres instituciones más pequeñas. Menos del 10% de la población mexicana está cubierta por planes privados de salud. La población es diversa y está experimentando una transición epidemiológica: de las enfermedades típicas de las regiones menos desarrolladas a las enfermedades crónicas asociadas con el estilo de vida como la diabetes. Este patrón epidemiológico aumenta la probabilidad de reclutar con éxito

candidatos para participar en diversos ensayos clínicos. Además, los médicos mexicanos están altamente especializados, muchos han recibido capacitación en Europa o en EE UU.

El mercado farmacéutico mexicano es dinámico, y la mayoría de los tratamientos nuevos están disponibles en el país entre uno y tres años después de su lanzamiento en los mercados más maduros como EE UU o la UE. La Comisión Federal para la Protección contra el Riesgo Sanitario (COFEPRIS) está clasificada como autoridad reguladora nacional de Nivel 4 por la OPS / OMS y ha firmado acuerdos bilaterales con otras agencias reguladoras, por lo que reconocen los registros realizados por COFEPRIS. Como resultado, tener un registro emitido por COFEPRIS resulta ventajoso cuando se quiere registrar medicamentos en mercados como Colombia o Chile.

Sin embargo, para hacer ensayos clínicos en México hay que superar varias barreras importantes. Suelen tardar mucho en aprobar los ensayos clínicos debido a un complejo proceso regulador y a la escasez de personal especializado. Por eso, las compañías farmacéuticas prefieren realizar ensayos en países con procesos de aprobación más rápidos. COFEPRIS ha estado cambiando las regulaciones y optimizando procesos para aligerar estas barreras, aumentando así la posibilidad de que se hagan ensayos clínicos en el país.

Ensayos clínicos locales como parte del proceso de registro

Aunque para registrar nuevas moléculas químicas en México no es necesario haber reclutado localmente a participantes en los ensayos clínicos, los financiadores tienden a estar de acuerdo en que los ensayos con pacientes mexicanos pueden ser beneficiosos, ya que pueden apoyar las afirmaciones de los

fabricantes. Asimismo, también proporcionan experiencia e información importante a los médicos y financiadores locales, lo que puede influir en decisiones sobre la prescripción y su posible cobertura.

El requisito de ensayos locales difiere para los productos biológicos. En el caso de moléculas nuevas, los ensayos locales son obligatorios cuando las moléculas se producen en México; si las nuevas moléculas se fabrican en el exterior, el Comité de Nuevas Moléculas de COFEPRIS puede decidir si se requieren ensayos locales. Para los biosimilares, la obligación de realizar ensayos en México también depende de la decisión del comité.

México como plataforma para el lanzamiento de nuevas moléculas

En 2012, como parte de un esfuerzo por atraer más ensayos clínicos al país, COFEPRIS hizo una enmienda importante al Artículo 170 del Reglamento de Productos Sanitarios. Hasta entonces, los fabricantes de nuevas moléculas que querían comercializar un producto tenían que presentar una prueba de su registro en el país de origen. La enmienda reemplazó este requisito permitiendo que las empresas presentaran datos clínicos con pacientes mexicanos en el caso de moléculas que aún no se habían comercializado en otro país. Entre 2012 y 2017, las compañías farmacéuticas eligieron a México para lanzar un total de seis medicamentos; la lixisenatida para diabetes de Sanofi / Zealand Pharma fue la pionera, y la vacuna contra el dengue de Sanofi, Dengvaxia, fue la última molécula que aprovechó este cambio.

Un proceso regulatorio largo y de varias etapas

El proceso actual para la aprobación de un ensayo clínico es un proceso secuencial de múltiples etapas que, según COFEPRIS, toma en promedio 10 meses. Esto convierte al país en uno de los países latinoamericanos más lentos para aprobar ensayos clínicos, detrás de Brasil. El proceso típico comienza con una evaluación en la institución anfitriona por los respectivos comités de ética, de investigación y de bioseguridad. Este paso inicial puede tomar entre tres y seis meses.

El segundo paso puede seguir dos caminos diferentes. Según el proceso más común, la COFEPRIS realiza un análisis y una decisión, que puede tardar hasta 90 días. La vía más reciente, establecida en 2014, utiliza Unidades de Apoyo Habilitadas para la Preautorización (UHAP), que revisa y preautoriza los ensayos en 45 días, seguido de un análisis por COFEPRIS que debe tomar una decisión en 30 días. Una vez que la COFEPRIS emite una decisión, y si la decisión es positiva, se tiene que autorizar la importación de nuevos medicamentos, lo que puede tardar 15 días adicionales.

Si bien la idea detrás del uso de las UHAP fue disminuir la carga de trabajo de COFEPRIS, reduciendo el tiempo necesario para revisar las solicitudes y aumentando la competitividad del país, las unidades aún no han tenido un impacto significativo. De las 11 unidades actualmente reconocidas por COFEPRIS, sólo una pequeña fracción está funcionando, por lo que la mayor parte de la carga de trabajo continúa recayendo en COFEPRIS.

El IMSS y el ISSSTE ¿recuperarán su role como actores claves en ensayos clínicos?

Antes de 2011, cuando se permitió que las instituciones privadas constituyeran sus propios comités de ética, las instituciones públicas realizaban la mayoría de los ensayos clínicos en el país. Sin embargo, según COFEPRIS, en el 2012, el 68% de los ensayos clínicos se realizaron en hospitales privados, y el 32% restante en hospitales públicos y universitarios. Esta tendencia ha continuado en los últimos años - el 97% de los ensayos clínicos registrados en 2015 y 2016 fueron acogidos por instituciones privadas.

COFEPRIS ha establecido acuerdos con el ISSSTE y el IMSS para restaurar la importancia de las instituciones públicas como anfitrionas de ensayos clínicos. En conjunto ofrecen cobertura a casi el 40% de la población, cuentan con decenas de miles de personal médico e infraestructura avanzada, y tienen un amplio alcance geográfico. En febrero de 2017, la COFEPRIS y el IMSS firmaron un acuerdo que definía las acciones a implementar a nivel institucional, las cuales se espera que conlleven un aumento sustancial del número de ensayos clínicos auspiciados por el IMSS. Se espera que el ISSSTE firme un acuerdo similar en un futuro próximo. Después de años en que IMSS y ISSSTE han ido perdiendo relevancia como anfitriones de ensayos, COFEPRIS está presionando duro para revertir la tendencia.

Se espera que las nuevas regulaciones disminuyan el tiempo de aprobación a 45 días

Como parte del esfuerzo para reducir las barreras y atraer a las compañías farmacéuticas para que realicen ensayos a nivel local, COFEPRIS está haciendo cambios adicionales al proceso que se utiliza actualmente en las instituciones públicas y privadas, simplificando el proceso administrativo. Estos cambios reducirían significativamente el período de evaluación a 45 días, uno de los plazos de aprobación más rápidos en todo el mundo.

Con arreglo a la nueva propuesta, los comités de ética y los comités de investigación celebrarán reuniones conjuntas, seguidas de una evaluación por las UHAP. (En el caso de instituciones donde los UHAP también tienen comités, la UHAP llevaría a cabo toda la evaluación). Los cambios propuestos permitirían completar el análisis previo a la COFEPRIS en un máximo de 30 días, una reducción importante comparado con los cinco a ocho meses actuales. Asimismo, los tiempos de evaluación y decisión de COFEPRIS se reducirían de entre 30 y 90 días a 15 días, resultando en un tiempo total de procesamiento de las solicitudes de 45 días. Además, el permiso de importación de nuevos medicamentos, que en la actualidad toma 15 días y sólo se procesa después de la decisión de COFEPRIS, sería otorgado durante la evaluación de COFEPRIS y no añadiría prácticamente ningún tiempo al proceso de evaluación.

¿Quién se beneficia de los ensayos clínicos locales?

La realización de ensayos clínicos en México ofrece beneficios para el sistema de salud, los pacientes y las compañías farmacéuticas.

Para el sistema de salud, agiliza los procesos en los centros involucrados en el ensayo y fortalece su capacidad, en términos de equipo y personal médico, al mismo tiempo que permite al sistema de salud recopilar información importante sobre los fármacos que se están probando. Además, los clínicos tienen la oportunidad de experimentar directamente los nuevos tratamientos, que pueden ser determinante de su futura

prescripción. Por último, los ensayos clínicos también son responsables de la creación de empleo y el aumento de la inversión en el país.

Para los pacientes, las ventajas son obvias. Tienen acceso inmediato a tratamientos que podrían beneficiarlos, en lugar de tener que esperar un período prolongado hasta que se comercialice el medicamento y los cubran las instituciones públicas. Además del acceso, también reciben una calidad de atención y monitoreo superior al estándar actual.

Por último, las empresas farmacéuticas, además de exponer a los médicos locales a nuevos tratamientos y permitirles comprobar su eficacia, también contribuyen a establecer relaciones institucionales importantes con los financiadores - un factor particularmente importante, especialmente en América Latina, donde las relaciones personales siguen siendo las principales impulsoras de los negocios.

A pesar de las mejoras, persistirán los desafíos

A pesar de las mejoras esperadas en el proceso de aprobación reguladora de los ensayos clínicos, permanecerán algunas barreras a su ejecución en México. Uno de los factores más importantes a considerar es la desigual distribución de especialistas e infraestructura especializada en el país. A pesar de ofrecer cobertura en todo el país, el IMSS, el ISSSTE y SP concentran la mayor parte de sus recursos en la Ciudad de México y en los grandes centros urbanos. Las regiones menos urbanizadas pueden carecer de infraestructura humana y material adecuada para satisfacer los requisitos de algunos ensayos. Esto puede requerir colaboración entre las instituciones anfitrionas y las compañías farmacéuticas para desarrollar la infraestructura necesaria para apoyar el ensayo. Por ejemplo, para el ensayo Dengvaxia, Sanofi y las autoridades locales colaboraron para mejorar la capacidad de varios centros para albergar el ensayo. Sin embargo, esta inversión en la capacitación y el desarrollo de la infraestructura local también aporta beneficios, pues puede aumentar el interés por prescribir el producto una vez esté disponible en el país.

Mensajes principales para los fabricantes de medicamentos

Cuando se limitan los ingresos de las compañías farmacéuticas en los mercados maduros, el siguiente paso lógico es priorizar los mercados emergentes. El sistema de salud de México ha ido experimentado mejoras y se espera que continúe, pero a pesar de su disposición a adoptar nuevas tecnologías, el sector público no tiene la capacidad de implementarlas por sí solo. Así, las empresas farmacéuticas tienen la oportunidad de convertirse en socios y beneficiarse de la colaboración temprana con las autoridades locales. Sin embargo, la ejecución de ensayos clínicos e incluso el lanzamiento de medicamentos en México no garantiza su éxito inmediato en términos de participación de los pacientes; las empresas deben ser estratégicas y alinearse con las necesidades y políticas públicas de México. Por ejemplo, los fármacos para las enfermedades de alta prevalencia como la diabetes, para los cuales se ha declarado recientemente una

emergencia sanitaria nacional, estarían mejor posicionados que los medicamentos para las enfermedades raras.

Si México es capaz de implementar plenamente las medidas que está considerando, se posicionará para albergar más ensayos clínicos y asumir una posición dominante a nivel regional y, finalmente, global. Esto representa una oportunidad de oro a partir de la cual las compañías farmacéuticas, los sistemas de salud y los pacientes pueden beneficiarse enormemente.

Sobre el Autor

Nuno T. Antunes es analista de acceso al mercado en el equipo Market Access Insights de Decision Resources Group, que se especializa en mercados latinoamericanos.

Nota de los editores de Salud y Fármacos. Hemos traducido este artículo porque contiene información interesante para entender lo que le gustaría a la industria farmacéutica que sucediera en América Latina, pero no estamos de acuerdo con las afirmaciones que hace el autor. El documento está escrito desde la perspectiva de la industria. Los latinoamericanos que participan en ensayos clínicos rara vez se benefician. Los que más se benefician son las compañías farmacéuticas y los investigadores. Véase Homedes, Núria and Ugalde, Antonio. Ensayos clínicos en América Latina: implicancias para la sustentabilidad y seguridad de los mercados farmacéuticos y el bienestar de los sujetos. Salud Colectiva, Set 2016, vol.12, no.3, p.317-345. ISSN 1851-8265. http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652016000300317&lng=en&nrm=iso

Las presiones de la industria farmacéutica para cambiar el proceso regulador de los ensayos clínicos y reducir a un mínimo la regulación y el tiempo que se requiere para implementar los ensayos se ha discutido ampliamente en la literatura. Se puede sugerir que la eficiencia producida por la reducción reguladora no es siempre lo más deseable en este campo. Por ello, Public Citizen dice que, dada la falta de seguridad de los nuevos medicamentos, es prudente no usarlos hasta siete años después de que se comercializan.

El artículo publicado en el Boletín Fármacos de Farmacovigilancia (Premios Prescrire, vol. 20 no. 3, 2017) presenta el análisis que ha hecho Prescrire sobre la muy escasa contribución de la industria farmacéutica al arsenal terapéutico existente durante las dos últimas décadas. Esto hay que tenerlo en cuenta en vista de los más de cien mil ensayos clínicos que se han realizado en esos años y los millones de personas que han participado.

A pesar de la visión positiva que tiene la OPS de Cofepris, la agencia reguladora mexicana es una de las menos transparentes de la región.

La literatura sobre ensayos clínicos en América Latina ha descrito las muchas violaciones éticas durante la implementación de los ensayos clínicos en la región. La posición de Salud y Fármacos es diametralmente opuesta a lo sugerido en este artículo, nuestra experiencia sugiere que no es beneficioso para la población latinoamericana que se realicen ensayos clínicos en la región hasta que no se hagan cambios importantes en la regulación, que no son siempre los propuestos por la industria.

La información que se presenta en los artículos que sigue detalla numerosos problemas científicos y éticos que tienen los ensayos clínicos y el riesgo que sufren quienes participan como sujetos de experimentación en muchos países.

Valor Científico de los Ensayos Clínicos

Se cuestiona seriamente la integridad de los ensayos clínicos internacionales (*Serious questions raised about integrity of international trials*)

L. Husten

Cardiobrief, 26 de abril de 2017

<http://www.cardiobrief.org/2017/04/26/serious-questions-raised-about-integrity-of-international-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los grandes ensayos clínicos controlados aleatorios internacionales, la piedra angular de la medicina moderna, tienen grandes problemas.

A medida que los ensayos clínicos se van globalizando, los observadores se preocupan cada vez más por la integridad de los datos procedentes de determinadas zonas geográficas, en particular de Rusia y otros países de la antigua Unión Soviética. Ahora, un nuevo artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* ha proporcionado "datos que podrían indicar" que en el caso del ensayo clínico TOPCAT había razones para estar preocupados [1]. El resultado es que millones de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada pueden no estar tomando un fármaco barato que podría beneficiarlos, cuando no hay terapias alternativas disponibles.

El nuevo documento provocó expresiones de preocupación no sólo de escépticos bien conocidos, sino también de aquellos profundamente comprometidos con la investigación clínica. El ex comisionado de la FDA, Rob Califf, dijo que el hallazgo "es inquietante y es bueno publicarlo. Sólo voy a decir que la globalización de los ensayos es muy necesaria, ya que el 96% de las personas no viven en EE UU, pero 'subcontratar' simplemente por razones financieras no es recomendable, ya que aumenta el riesgo de fraude". El conocido escéptico John Ioannidis (Stanford University) fue más allá diciendo que el hallazgo "abre una lata de gusanos que cuestiona cuánto podemos confiar en la evidencia clínica que se obtiene en estas condiciones".

¿Quién acabó con TOPCAT?

El nuevo artículo trata del ensayo TOPCAT, patrocinado por los NIH [2], que en 2014 concluyeron que la espirolactona (Aldactone) no mejoraba los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). Sin embargo, un análisis post-hoc del ensayo detectó una diferencia geográfica. La espirolactona fue significativamente mejor que el placebo en pacientes de América del Norte y del Sur, pero no hubo diferencias en Rusia y Georgia.

Los investigadores de TOPCAT han estado intentando aclarar esta variación regional desde que se publicó el artículo original. Antes de este artículo que se acaba de publicar en el *NEJM*, se publicaron tres artículos sobre el tema.

Los pacientes que participaron en el ensayo estaban divididos a partes casi iguales entre las Américas y Rusia / Georgia, pero la tasa de eventos fue tres veces superior en las Américas, lo que llevó a los investigadores a preguntarse en primer lugar si los pacientes en Rusia y Georgia realmente tenían HFpEF. Un artículo de los investigadores del ensayo publicado en

Circulation en 2015 no pudo identificar diferencias genuinas en la práctica médica que explicaran las diferencias de resultado [3].

Un artículo posterior y muy inusual escrito por los miembros de la Junta de Control de Datos y Seguridad ayudó a incrementar la controversia [4]. El año pasado Marc Pfeffer, el investigador principal del ensayo, y Eugene Braunwald, añadieron intensidad a la discusión al cuestionar públicamente si los pacientes de TOPCAT reclutados en Rusia y Georgia "tenían realmente HFpEF y si la mitad de ellos recibieron espirolactona" [5].

Los datos sospechosos

Este problema de fondo parece haber llegado a su punto máximo en el artículo publicado en el *NEJM*, que deja claro que la variabilidad geográfica en el caso de TOPCAT no puede explicarse por diferencias regionales normales en el diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca. En cambio, ofrece pruebas convincentes de que en el caso de TOPCAT sucedió algo grave, porque la evidencia ahora muestra que muchos pacientes de Rusia y Georgia ni siquiera recibieron el medicamento del estudio. (Algunos observadores especulan en privado que los investigadores de estas regiones podrían haber vendido el medicamento del estudio en el mercado abierto).

En el nuevo artículo [1], los investigadores de TOPCAT analizaron muestras de sangre almacenadas durante el ensayo. Encontraron que las concentraciones de canrenona (un metabolito activo del medicamento utilizado en el estudio: espirolactona) fueron indetectables en el 30% de los pacientes de Rusia, en comparación con el 3% de los pacientes de EE UU y Canadá. Además, el efecto deseado de la espirolactona (aumentos de potasio sérico y aldosterona) se encontraron sólo en aquellos pacientes con niveles detectables de canrenona. Los hallazgos, escribieron los autores, "generan preocupación con respecto a la implementación del estudio en algunos sitios en Rusia y ... Georgia, donde las tasas de eventos y de respuesta a la espirolactona también fueron motivo de preocupación".

Sanjay Kaul (Cedars-Sinai) dijo que el nuevo documento presentaba pruebas firmes que confirman sospechas previas. "Anteriormente ya se habían suscitado sospechas de posible fraude, pero ahora parece que tenemos la evidencia incriminatoria 'las señales' ... No soy consciente de que puede haber diferencias étnicas o genéticas en el metabolismo de la espirolactona o en la propensión a que aparezca una hiperpotasemia o una elevación de la creatinina como efecto secundario a su consumo".

¿Oportunidad perdida?

El impacto más inmediato de la historia es que podría ser, y tal vez incluso es probable, que millones de pacientes no estén tomando un fármaco barato que podría beneficiarlos de forma significativa. Actualmente, no hay fármacos que mejoren los resultados en los pacientes con HFpEF.

En una entrevista, Pfeffer estaba particularmente preocupado por este aspecto de la historia. "Cuando practicas medicina, usas los mejores datos disponibles", dijo. "Me gustaría que la gente sea más consciente" de que la espirolactona podría ser una opción para sus pacientes con HFpEF. Reconoció, sin embargo, que este

tipo de análisis post-hoc puede ser peligroso. "Si este hubiera sido un ensayo financiado por la industria farmacéutica y yo hiciera esto, probablemente me eliminarían y me desesperaría", dijo. Pero, señaló, esta preocupación es menos importante, porque la espirolactona es un medicamento genérico de bajo costo que cuesta siete centavos al día.

"Mi intención principal es alertar a los médicos para que tengan en cuenta los datos post-hoc que indican los beneficios de tratar a los individuos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada con espirolactona", dijo Pfeffer. "Con la advertencia de que deben monitorear la función renal y el potasio, creo que estos son los mejores datos disponibles que los médicos y los pacientes deberían considerar".

El apoyo de Pfeffer al uso de espirolactona se hizo eco entre otros expertos.

"En general soy muy escéptico acerca de los análisis de subgrupos", dijo Milton Packer (Baylor University Medical Center, Dallas). "Hay muy pocos análisis de subgrupos o post hoc que tengan credibilidad y puedan ser replicados. Sin embargo, cuando vi por primera vez el análisis de heterogeneidad regional de TOPCAT (en una reunión de investigadores), me percaté de que era el primer análisis de subgrupos con cierta credibilidad que había visto. Los análisis subsiguientes (incluido el publicado esta semana) apoyan firmemente la conclusión de que ya no es razonable incluir los resultados de Rusia y Georgia en la interpretación de los criterios primarios de valoración del ensayo TOPCAT. Estoy seguro de que hay gente que seguirá siendo escéptica por la exclusión de estas regiones, y pueden pensar que mi voluntad de excluir a Rusia y Georgia viola las "reglas". Mi única respuesta es: en general, la razón para seguir las reglas es que tienen sentido y así no tienes problemas. Cuando seguir las reglas deja de tener sentido, continuar siguiéndolas es una locura".

Kaul dijo que ahora también apoya el uso de espirolactona para HFpEF, aunque está ligeramente menos impresionado por TOPCAT. "Incluso si uno solo acepta los resultados de la cohorte norteamericana de TOPCAT, por ser imparcial y confiable, la reducción del riesgo relativo del 18% en el criterio de valoración primario no es grande y el valor P de 0.026 no es lo suficientemente robusto como para superar el umbral regulador de lo que se considera un cambio significativo en base a un solo ensayo", dijo Kaul. "Por otro lado, un pragmático podría argumentar que, dada la falta de terapias modificadoras efectivas para la HFpEF, hay motivos razonables para incluir los resultados favorables de los subgrupos de América del Norte en las directrices actualizadas como recomendación Clase II. Esto es lo mejor que tenemos hasta que los resultados de los ensayos en curso con sacubitril / valsartán [Entresto] (PARAGON-HF) o empagliflozin [Jardiner] (EMPEROR-Preserved) en HFpEF estén disponibles.

Implicaciones mayores

El nuevo documento también podría dar un nuevo impulso al ya acalorado debate sobre la integridad de los ensayos clínicos, que son la base de la medicina basada en la evidencia.

Ioannidis dijo que "los datos son realmente preocupantes y sugieren que, en este ensayo, no se puede confiar en los

resultados de los centros de Rusia / Georgia. Un gran número de ensayos actualmente están tratando de reclutar participantes en múltiples sitios alrededor del mundo, incluyendo en un número creciente de centros en países donde no existe una tradición fuerte de investigación clínica o no hay supervisión suficiente. Sospecho que los errores, el descuido, las prácticas cuestionables de investigación, e incluso el fraude ocasional pueden infiltrarse en estos ensayos. Tenemos evidencia creciente de que este problema es frecuente (aunque es difícil decir con certeza cuál es la razón)".

Ioannidis y co-autores, en un artículo publicado en el BMJ en 2013 [6], encontraron que los resultados de los ensayos realizados en países menos desarrollados, sin tradición fuerte en la investigación clínica, eran sistemáticamente diferentes a los que se realizan en países con una fuerte tradición de investigación clínica, incluso en referencia a criterios de valoración duros, como la mortalidad.

"Las diferencias regionales en los ensayos clínicos es un tema importante con implicaciones potencialmente grandes para la investigación a nivel global y para la forma en que interpretamos los datos de los ensayos cardiovasculares globales", dijo Robert Harrington (Universidad de Stanford). En segundo lugar, felicidades a los investigadores por llevar a cabo estos análisis, que aportan una visión de las diferencias regionales, pero también ponen en tela de juicio cuestiones relacionadas con el monitoreo general de la calidad del ensayo. Estos hallazgos son ciertamente preocupantes ya que sugieren un problema serio con el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes a pesar de que los investigadores indican que los pacientes estaban tomando los medicamentos del estudio.

En el futuro, dijo Harrington, "debemos estar seguros de que cuando inscribimos pacientes de alrededor del mundo también tenemos métodos robustos para escoger a investigadores experimentados y de alta calidad".

Consideraciones Económicas y los NIH

Otra lección de TOPCAT podría ser: "La calidad de lo que "Usted obtiene está de acuerdo a lo que pagan". Algunos observadores creen que los problemas del ensayo fueron incentivados por su patrocinador, los NIHs. Se sabe que los NIH no invierten mucho en la financiación de los ensayos, y no realizan sus propios ensayos clínicos. TOPCAT, al igual que otros ensayos patrocinados por los NIH, lo hizo una empresa de investigación clínica con fines de lucro (CRO) bajo contrato con los NIH.

Los observadores señalan que las CROs realizan estos ensayos con poca supervisión y su prioridad es obtener ganancias. Están bajo intensa presión para reclutar pacientes de forma rápida y económica y pueden tener poca motivación para revisar rigurosamente los sitios que registran a un gran número de pacientes. Esta constelación de factores, creen algunos observadores de la industria, generan un ambiente que favorece que se busquen atajos y promueve la mala conducta clínica.

Además, las diferencias económicas entre las regiones crean una situación en la que es más barato inscribir a los pacientes en estas regiones. Al mismo tiempo, los ingresos por inscribir pacientes puede ser un factor clave en los centros. Pfeffer dijo que "no

puede estar en desacuerdo" con esta perspectiva: "Usted paga menos por un paciente en Rusia o Georgia, por lo que puede hacer más cosas con sus dólares, y el valor local de esos dólares es superior, por lo que el estímulo es mayor".

Otro factor es que los NIH difieren de las compañías farmacéuticas en que no indemnizan a los centros por participar en los ensayos. Según Pfeffer, esta es la razón por la cual no hubo sitios europeos occidentales en el ensayo, aunque muchos de ellos hubieran estado muy dispuestos a participar.

Los observadores de la industria también advierten que no hay razón para pensar que problemas similares no ocurrirían en los ensayos patrocinados por la industria. La industria farmacéutica puede ser vulnerable al mismo tipo de problemas que ocurrieron en TOPCAT. No es ampliamente conocido, pero la mayoría de las compañías farmacéuticas ya no realizan sus propios ensayos clínicos. Como resultado de la dramática reestructuración de la industria farmacéutica -en respuesta al gran número de productos que han perdido la patente, la crisis financiera y la consolidación de la industria, entre otros factores- casi todas las principales compañías farmacéuticas ahora externalizan sus ensayos clínicos a los CROs. En respuesta a la disminución de beneficios, las compañías farmacéuticas buscan exprimir los beneficios mediante la reducción de los gastos. Esto puede conducir a menos dinero gastado en ensayos clínicos y en la supervisión de esos ensayos.

El primer ensayo importante de Pfeffer fue SAVE, que fue publicado hace 25 años. "En SAVE, conocía a cada investigador y coordinador, y nos reuníamos todo el tiempo", dijo Pfeffer. Por el contrario, Pfeffer dice, no conocería a muchos de los investigadores de TOPCAT, incluyendo a los investigadores rusos y georgianos, si se cruzase con ellos.

Referencias

1. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med* 2017; 376:1690-1692 April 27, 2017 DOI: 10.1056/NEJMc1612601 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1612601>
2. Pitt et al. for the TOPCAT Investigators Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med* 2014; 370:1383-1392 April 10, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1313731 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1313731#t=articleResults>
3. Pfeffer et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial *Circulation*. 2015;131:34-42 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255> <http://circ.ahajournals.org/content/131/1/34>
4. Bristow et al. Detection and Management of Geographic Disparities in the TOPCAT Trial: Lessons Learned and Derivative Recommendation. *JACC: Basic to Translational Science* 2016; 1 (3):180-189 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X16000346>
5. Pfeffer MA, Braunwald E/ Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Reflections on Its Treatment with an Aldosterone Antagonist. *JAMA Cardiol*. 2016;1(1):7-8. doi:10.1001/jamacardio.2015.0356 <http://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2492418?resultClick=1>
6. Panagiotou et al. Comparative effect sizes in randomised trials from less developed and more developed countries: meta-epidemiological assessment *BMJ* 2013;346:f707 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f707>

(Published 12 February 2013)

<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f707>

Un ensayo fracasa - ¿Es un problema internacional? ¿Por qué se inscribieron tantos pacientes ineligibles en TRUE-AHF en Europa del Este? (*Trial goes bust -- Is the problem international? Why were so many ineligible patients in Eastern Europe enrolled in TRUE-AHF?*)

L. Husten en colaboración con Medpage y American Heart Association

MedPage Today, 30 de abril de 2017

<https://www.medpagetoday.com/cardiology/cardiobrief/64924>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo análisis del reciente ensayo TRUE-AHF ofrece evidencia creíble de que un gran número de pacientes de Europa del Este no eran elegibles para el ensayo y no deberían haber sido inscritos. El análisis no cambia el hallazgo principal del ensayo, pero agrega a la polémica sobre la integridad de los grandes ensayos internacionales.

El nuevo informe llega sólo unos días después de que los investigadores de otro ensayo sobre la insuficiencia cardíaca, TOPCAT, informaran de que los resultados de su ensayo no eran confiables porque muchos pacientes asignados al azar en Rusia y Georgia no recibieron el medicamento del estudio.

En respuesta a estos informes recientes, los investigadores de ensayos clínicos están pidiendo grandes cambios y mayor supervisión del sistema para realizar ensayos clínicos.

El sábado, en la reunión titulada la insuficiencia cardíaca 2017 en París, Milton Packer, MD, del Baylor University Medical Center en Dallas, presentó nuevos hallazgos del ensayo TRUE-AHF. Los principales resultados de TRUE-AHF fueron publicados hace varias semanas. El hallazgo clave, que no se ve afectado por el nuevo análisis, fue que el tratamiento a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con el nuevo vasodilatador ularitide no mejoró los resultados a largo plazo.

Pero dado que ularitide produjo los efectos esperados a corto plazo - vasodilatación sistémica, reducción del estrés de la pared cardíaca y descongestión intravascular - los investigadores se sorprendieron al saber que no había diferencia significativa en la medida de impacto a las 48 horas. En la reunión de París, Packer explicó que una explicación probable era que un número significativo de participantes en el ensayo no deberían haber sido inscritos, haciendo que fuera casi imposible demostrar beneficio.

Packer dijo que antes de que la base de datos estuviera bloqueada y se rompiera el ciego, se revisaron los criterios de elegibilidad para todos los pacientes. El 17% de los pacientes (n = 358) no cumplían los criterios de inclusión. Según Packer, casi todos estos pacientes "habían violado uno o más de los criterios de estabilidad o seguridad que habían sido específicamente creados para discernir la eficacia o minimizar los riesgos del fármaco en estudio".

En la medida de impacto clínico a corto plazo, hubo diferencias importantes entre los pacientes elegibles y no elegibles. Ularitide fue superior al placebo en los 1.799 pacientes elegibles para el

ensayo, pero fue inferior al placebo en los 358 pacientes que no eran elegibles para el ensayo.

Problemas en Europa del Este

La explicación de este "error" de reclutamiento es la geografía: En TRUE-AHF hubo un desequilibrio dramático en la distribución geográfica de los centros donde se inscribieron pacientes inelegibles.

Sólo 2% de los centros norteamericanos, 11% de los latinoamericanos y 16% de los de Europa occidental tenían tres o más pacientes no elegibles. Por el contrario, el 63% de los sitios en la República Checa, Estonia, Polonia y Serbia tenían tres o más pacientes inelegibles. Packer informó que 18 de los 19 centros de mayor reclutamiento en estas regiones eran "sitios/centros preocupantes".

Packer dejó en claro que no creía que la disparidad tuviera algún efecto en el criterio de resultado clínico a largo plazo, ya que no había indicios de beneficio en ninguna región. Esto significa que el nuevo hallazgo no tiene implicaciones clínicas significativas, ya que el uso de ularitide no está aprobado.

Por el contrario, el reciente hallazgo de TOPCAT planteó que, debido a los problemas del ensayo, un fármaco con beneficios probables no se está ofreciendo a millones de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada para los que no hay terapias disponibles con beneficios probados a largo plazo. Pero el nuevo hallazgo de TRUE-AHF contribuye a cuestionar el desempeño de algunos centros de investigación en el área geográfica que anteriormente estaba controlada por la Unión Soviética.

Sanjay Kaul, médico que trabaja en el Cedars Sinai Hospital de Los Ángeles, dijo que las nuevas conclusiones acerca de TRUE-AHF son "preocupantes", pero no representan una "señal" de mala conducta. Por el contrario, la evidencia de mala conducta en TOPCAT fue más fuerte, ya que los últimos hallazgos en ese ensayo muestran que muchos pacientes nunca recibieron el fármaco del estudio.

La conclusión es que "este hallazgo que sigue inmediatamente las revelaciones de TOPCAT plantea inquietudes sobre la conducta (o mala conducta) durante el ensayo en algunas regiones del mundo. Si bien la globalización de la investigación en ensayos clínicos es algo positivo, la vigilancia adecuada es clave para asegurar que se puede confiar en las conclusiones de estos ensayos para tomar decisiones clínicas y de regulación precisas".

Una receta para el desastre

Packer pasó tiempo especulando sobre lo que podría haber ido mal en el ensayo. Habló en términos generales sobre las complicadas relaciones entre los patrocinadores de los ensayos, que por supuesto pagan por ellos; el comité ejecutivo, que diseña y analiza el ensayo; y el grupo que realmente realiza el ensayo - a menudo una CRO (organización de investigación clínica) con fines de lucro - (TRUE-AHF fue realizado por una CRO.)

Packer resaltó el punto aparentemente obvio de que los patrocinadores quieren realizar ensayos al menor costo posible, mientras que las CROs quieren sacarles el mayor beneficio. Puso

el caso de un "hipotético ensayo que debería costar 150 millones de euros para ser ejecutado correctamente". Una CRO promete hacerlo por 110 millones de euros, pero planea completarlo con 80 millones de euros, con lo que obtiene un beneficio de 30 millones de euros.

Packer dijo que una CRO puede lograr esto:

- Reduciendo el costo de seleccionar el sitio y el entrenamiento;
- Limitando el monitoreo, la auditoría y la adopción de acciones correctivas; y
- A través de poner presiones que se refuerzan mutuamente para cumplir con las metas de reclutamiento.

"Si el presupuesto para un ensayo es demasiado bajo y la contratación es lenta, hay una manera fácil de cumplir los objetivos: fomentar la contratación de pacientes no elegibles y relajar la auditoría y los procedimientos correctivos", dijo Packer.

Packer ofreció algunas recomendaciones para evitar estos problemas en el futuro. Dijo que los comités ejecutivos deberían estar facultados para supervisar la calidad operativa y las tasas de eventos regionales. Además, deben tener la documentación sobre los criterios de elegibilidad y las medidas de impacto para todos los pacientes. Por último, recomendó: "Tenga cuidado con los sitios que aportan resultados demasiado buenos, podrían estar financieramente motivados para relajar los criterios de elegibilidad y creen que es poco probable que las desviaciones sean penalizadas por los supervisores porque cumplen con las metas de reclutamiento".

Bob Harrington, MD, de la Universidad de Stanford, dijo que la imagen descrita por Packer es una "que todos los involucrados en ensayos clínicos aleatorios reconocemos".

"Mi opinión es que muchos de los problemas que describe Packer en su presentación ocurren con las CROs comerciales. Ahora, mi punto de vista está sesgado por haber sido director del DCRI (Duke Clinical Research Institute) y haber competido con esos grupos por proyectos y financiamiento. Las CRO comerciales hicieron un buen trabajo al principio de su historia al potenciar muchos aspectos de la investigación clínica. En muchos sentidos profesionalizaron muchos de los procedimientos y procesos de la investigación ... Pero a medida que se fueron convirtiendo en grandes conglomerados corporativos, se fueron centrando cada vez más en sacar dinero del proceso de investigación, incluso promoviendo la participación de centros de investigación en el extranjero. Las CRO comerciales no hacen realmente la investigación, venden servicios de investigación y, como tal, realmente no han invertido mucho en investigación de calidad. De hecho, uno podría argumentar que no se han preocupado tanto por la calidad porque ganan mucho dinero vendiendo y proporcionando cosas, como los servicios de monitoreo. Aquí hay incentivos perversos. Pregúntese esto, ¿hubiera una empresa privada comprado la PPD (una de las CROs comerciales más grandes), si no se pudieran exprimir grandes beneficios de todos estos servicios de investigación? ¿Es así como nosotros, como sociedad, queremos responder preguntas críticas para la salud humana?".

Harrington dijo que "muchos de nosotros estamos trabajando duro para ver si podemos mejorar el proceso de investigación clínica usando nuevas tecnologías y herramientas que obviarán (o al menos reducirán masivamente) la dependencia de los grupos corporativos que venden servicios de investigación. Volvamos a estudiar las cosas que importan a los pacientes, los médicos y al sistema de salud".

Packer dijo que teme que de las historias de TOPCAT y TRUE-AHF se saque un mensaje equivocado. No quiere demonizar a los centros de investigación de Europa del Este. "El problema no es Europa del Este, el problema es la falta de supervisión de los investigadores. Los procedimientos vigentes para hacer el control

de calidad en los sitios de investigación no son adecuados. En muchos casos, las CROs no están haciendo el trabajo que deben hacer para asegurarse de que en los grandes ensayos clínicos se inscriban los pacientes adecuados y oponen resistencia a las orientaciones y a la presión de los que dirigen el ensayo para que cumplan con su responsabilidad. Necesitamos crear un nuevo modelo donde los principios y las prácticas de supervisión del ensayo respondan y rindan cuentas a los directores del ensayo. Este no es el modelo de muchos ensayos clínicos, si no cambiamos esto y si podemos seguir echando la culpa a las partes equivocadas, el problema continuará. Es un problema que tenemos que resolver ahora mismo, no mañana, ahora".

Ética de Ensayos Clínicos

Macri usa a 40 millones de argentinos como conejillos de indias. Cuestión de vida o muerte

H. Verbitsky

Página 12, 28 de mayo de 2017

Bajo el atractivo ropaje de la modernización del Estado, con fantásticas promesas de inversiones y empleos de calidad, Macri aligeró controles para que las transnacionales farmacéuticas lancen nuevos medicamentos. Esto incluye experimentos con madres embarazadas y recién nacidos que podrían infectarse con HIV/ sida. Modernización sería agregar puestos de trabajo a la Anmat, que no tiene con qué controlar nada. Grave riesgo para la salud de la población.

El 18 de abril, el presidente Mauricio Macri presentó en la Casa Rosada un "Compromiso Federal para la Modernización del Estado". Como ya es costumbre, se trata de un catálogo de buenas intenciones, que nadie discute: trámites online por Internet en vez de recorrer miles de kilómetros, capacitación y jerarquización del empleado público; conexión entre distintas oficinas de la Nación, las provincias, los municipios y organismos como PAMI y AFIP; reemplazo del papel por el expediente electrónico; historia clínica digital, ventanilla única de Comercio Exterior, aprobación de nuevas empresas en 24 horas, licitaciones y compras electrónicas. Todo adobado con el lenguaje de autoayuda propio de la campaña electoral: mejorar la vida de la gente, invertir el tiempo en crear y no en trámites interminables; establecer mecanismos de transparencia, decirnos la verdad; trabajar en equipo, sector público y sector privado, para que en la Argentina haya más empleo y menos pobreza.

No podía faltar el garrotazo ritual al gobierno anterior: el Estado no es de quienes lo administran sino de los ciudadanos, debido a la corrupción hay argentinos sin cloacas, agua potable, rutas, escuelas en buenas condiciones. Un toque de infantilismo, bien estilo Oscar Aguad, como asombrarse porque desde el hospital Garrahan le mostraron una interconsulta a distancia con un Centro de Salud de Jujuy, cosa que en el país se realiza desde hace por lo menos una década. Escondido entre esa hojarasca se descubre el anuncio perverso de que el negocio farmacéutico se liberará de fastidiosos controles que defienden la salud pública y no la rentabilidad irresponsable de las grandes empresas transnacionales. Con las palabras del presidente:

"Hemos tenido siempre una participación importante en investigación farmacológica-clínica que genera trabajo, mucho trabajo de calidad en nuestro país, y veníamos perdiendo peso relativo en la investigación mundial... Y ayer se nos planteó que si nosotros mejorábamos el funcionamiento del Estado, en este caso el Anmat, ese nivel de inversión se podía triplicar, y estamos hablando de pasar de Par3.000 millones, Par4.000 millones (1US\$=Par17,57), a más de Par12.000 millones. Pero lo más importante es que podemos multiplicar por seis la generación de empleo, estamos hablando de miles de puestos de trabajo de altísima calidad.

¿Y todo con qué? Con que el Anmat deje de tardar para aprobar un estudio clínico 160 días hábiles. Y trabajando en conjunto el Anmat se ha comprometido a tardar menos de 70 días hábiles, y si no logran esos 70 días tiene aprobación automática esta investigación clínica. Además de eso, muchas de estas investigaciones requieren de importaciones temporarias de equipos, de fármacos, y la Aduana tiene que simplificar ese trámite, cosa a lo que también está comprometida en esta tarea, y trabajando juntas dos dependencias del Estado nacional en este caso, insisto, generar algo muy bueno. Estamos hablando de miles de puestos de trabajo, y esto se repite en la vida diaria de todos nosotros todos los días, todo el tiempo".

La ética o el mercado

El 26 de abril, este anuncio se complementó con la disposición 4008, que modificó el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica, que regulaba la disposición 6677 de 2010. Esa resolución menciona plazos distintos a los anunciados por Macri, cuya fuente es un arcano impenetrable. Lo que decía la disposición ahora modificada era que una vez presentada la documentación, Anmat tenía 90 días hábiles para expedirse, plazo que podía suspenderse ante observaciones o aclaraciones solicitadas. Noventa días hábiles son 120 corridos. Ahora se reducen a 60, que serían 80 corridos. Además de la aprobación tácita, la disposición establece que el plazo se reducirá a 45 días en caso de medicamentos aprobados en Estados Unidos, Japón, Suecia, Suiza, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Gran Bretaña, Holanda, Bélgica, Dinamarca, España e Italia, o en los países reconocidos como autoridad reguladora nacional por la Organización Panamericana de la Salud.

El médico y filósofo de la ciencia Juan Carlos Tealdi [1], especialista en bioética, explica que el menor lapso es una concesión a las exigencias puramente mercantiles de la industria. Supuestamente se dirige a producir un “bien social” como es el medicamento, pero según aumenta el tamaño del mercado “más personas que pasen a ser objetos de investigación”. Esa industria sólo se detiene a ver a esas personas como sujeto de derechos, si se lo exigen la legislación y las políticas públicas. “Si la industria multinacional llegara a invertir y dar trabajo, lo haría para realizar más experimentos, registrar más medicamentos, y obtener más ganancias. Y eso exige multiplicar por miles a las personas con las que se prueban esas drogas. El problema es que estas pruebas cada día ofrecen menores beneficios y mayores riesgos. Y la nueva norma no da garantía alguna de una mayor protección de los derechos fundamentales de las personas a incluir en esos ensayos. El tiempo de la ética es distinto al del mercado”.

Tealdi toma como referencia 11 estudios realizados, con una media de 133 pacientes cada uno. Desde que asumió Macri, según la Anmat se han iniciado o cerrado 154 estudios experimentales. De aplicarse aquel promedio “debemos pensar que se han incorporado 20.482 pacientes en los 500 días correspondientes”. Y pregunta: ¿Cuántos miles de pacientes se sumarían de consumirse la fantasía anunciada? ¿Cuántos miles de riesgos para la vida, la integridad y la salud de esos pacientes se sumarían?”

La multiplicación por seis, los miles de nuevos empleos de alta calidad que alguien desconocido le mentó a Macri, son un puro engaño. El mercado no mide el tiempo en puestos de trabajo sino en utilidades. Para la industria, menor plazo de investigación implica acceso más rápido de un producto al mercado. Es decir, acortar el tiempo de inversión y adelantar el de sus réditos. “Las cifras de ventas de un medicamento pueden llegar a ser monumentales medidas en semanas”, dice Tealdi. La industria farmacéutica internacional busca desplazar las investigaciones a los países con menos controles y exigencias. Reducir el tiempo para autorizar el lanzamiento de un nuevo medicamento procura mostrar a esos gigantes que en la Argentina se aprueba un estudio en menos tiempo que Chile, Brasil, México o Centroamérica, concebidos como competidores, y así atraer la mítica “lluvia de inversiones”.

Moderniza modernizador

En la industria farmacéutica no hay “miles de puestos de trabajo de altísima calidad” ni por aproximación. Si se observa el balance de una de las mayores empresas del sector, como Pfizer, que en 2011 tuvo ingresos por US\$67.500 millones, dedicó más del doble a marketing y administración (32/35%) que a investigación (14/16%). Para modernizar el Estado habría que aumentar los puestos de trabajo en la Anmat, donde no existe prácticamente nadie que inspeccione los centros de investigación, para monitorear la posible vulneración de derechos de los miles de personas incluidas en las investigaciones.

Hace diez días, la OMS anunció que los principales financiadores de la investigación y las ONG internacionales aplicarán las normas de la OMS “sobre divulgación de los resultados de los ensayos clínicos”. La Declaración Conjunta sobre Información Pública de Resultados de Ensayos Clínicos, firmada el 18 de mayo por once organismos, destacó la cuestión más importante

para actualizar y agilizar las investigaciones sin faltar al respeto de los derechos de las personas: el acceso público oportuno a la información. Es decir, no atendiendo como la Anmat de Macri a la conveniencia del mercado sino de las personas, que sin información veraz, clara, precisa y adecuada no podrían disponer sobre su propio cuerpo y consentir la disposición de sus derechos personalísimos.

De acuerdo con la Declaración de la OMS los Estados deben desarrollar sistemas de monitoreo de los resultados de las investigaciones en salud y ponerlos al alcance del público. Cualquier fase de una investigación debe cargarse antes de su inicio en un registro al que el público acceda sin restricciones, según los estándares internacionales acordados por la OMS. De ese modo podrá evaluar los resultados sobre la salud de las personas de esas investigaciones, sus riesgos y beneficios. Sólo en conocimiento previo de esa información, los pacientes serán libres al decidir si participan o no en el experimento.

Tealdi y un grupo de especialistas que trabajan desde hace tres décadas en bioética y derechos humanos para las investigaciones en salud, reclaman que Anmat derogue la Disposición 4008 y que en cambio cumpla con las normas de la OMS sobre divulgación pública de los resultados de investigaciones médicas y que se suspendan los experimentos en personas que no tienen capacidad para dar su consentimiento, como menores, pacientes con padecimiento mental sin lucidez ni comprensión, en emergencia o terapia intensiva. También postulan la creación de un consejo de expertos, independiente de los intereses mercantiles.

Los únicos privilegiados

La Anmat aprobó 17 investigaciones experimentales en niños, niñas y adolescentes, desde recién nacidos hasta los diecisiete años de edad, a realizarse entre mayo de 2015 y el mes próximo, junio de 2017. Algunas pueden haber finalizado, pero la mayoría se encuentran en curso. Trece de ellas fueron autorizadas durante el actual gobierno. Entre ellas está la identificada con el número 5 en el listado:

Título: “Ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad y farmacocinética de Raltegravir en neonatos expuestos al VIH-1 que presentan alto riesgo de contraer la infección por VIH-1”.

Solicitante: WESTAT, representado por fundación IBIS para la investigación de HIV/Sida.

Centros de Investigación: Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, CABA.

Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética de Investigación del Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía.

Normas de fundamentación del acto administrativo: Fecha de autorización: 29 de diciembre de 2016. Disposición: 14238.

Traducido al lenguaje humano significa experimentar una droga desconocida en embarazadas y recién nacidos que podrían infectarse con virus del Sida. La investigación incluye a la madre en el parto y parto, y seguimiento. Fase I quiere decir que la droga Raltegravir está en estudio de seguridad, que no se conocen los eventos adversos o daños que pueda causar. El objetivo de un estudio de fase I, nunca es el beneficio de quien lo recibe. Para Tealdi, esta investigación “es demoleadora hasta para

los que buscan justificar todas las irregularidades e incorrecciones apelando a la búsqueda de beneficio de las investigaciones científicas o el progreso. Me trae reminiscencias de las investigaciones sobre transmisión madre/hijo del Sida, denunciadas con escándalo de doble estándar en 1997 y que cambiaron el escenario internacional de discusión de las investigaciones”.

Las normas jurídicas de mayor rango que regulan los experimentos médicos son el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, de jerarquía constitucional, cuyo artículo 7 afirma que “nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos”, y el Código Civil y Comercial, cuyo artículo 58.f establece que las investigaciones en seres humanos sólo pueden ser realizadas “con el consentimiento previo, libre, escrito, informado y específico de la persona que participa en la investigación, a quien se le debe explicar, en términos comprensibles, los objetivos y la metodología de la investigación, sus riesgos y posibles beneficios; dicho consentimiento es revocable”. El artículo 59 regula ese consentimiento informado para actos médicos e investigaciones en salud.

Tealdi es categórico en negar que los padres o representantes legales tengan derecho a autorizar que los menores de 16 años sean objeto de experimentación. La inviolabilidad de la persona humana, las afectaciones a la dignidad, las limitaciones de los actos peligrosos, la disposición de los derechos personalísimos, y los actos de disposición sobre el propio cuerpo de los menores (contemplados en los artículos 26, 51, 52, 54, 55 y 56 del Código Civil y Comercial) no permiten sostener que la legislación nacional vigente autorice la realización de investigaciones médicas en menores de dieciséis años. Distinto es el caso de actos y tratamientos médicos, de cuyos resultados puede haber evidencias.

Tampoco la Anmat tiene facultades para autorizar investigaciones experimentales en menores de edad, que sólo podrían ser reguladas por una ley nacional, que debería contemplar la creación de una comisión nacional de expertos en cuestiones tecno-científicas, éticas, legales y sociales, con especial atención a las investigaciones de alto riesgo. Además de la nulidad jurídica de esos actos de autorización y del caso ya mencionado de exposición de madres y neonatos al HIV/sida, Tealdi señala otras cuestiones graves en las 17 investigaciones. Aquí se identificarán por número, y quien se interese en el detalle puede consultarlo en la edición en Internet:

- Muchas de las investigaciones se realizaron en población vulnerable y extremadamente vulnerable (2, 4, 5, 8, 10, 13, 14 y 17), como recién nacidos y menores de 4 años, y casi la totalidad de ellas con drogas de alta toxicidad y con numerosas reacciones adversas.
- Nueve de las investigaciones (2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 14 y 17) fueron aprobadas por comités de ética que no pertenecen a ningún establecimiento de salud o centro de investigaciones médicas, y que por lo tanto no tienen ninguna relación con los pacientes ni autoridad sobre los investigadores. Se trata de comités privados, funcionales a la aprobación rápida de las investigaciones que se les presentan. Esto resulta habitual y permitido por la Anmat, haciendo imposible que los

comités de ética cumplan su función de proteger los derechos de los pacientes en investigación.

- Cuatro de las investigaciones (6, 7, 9 y 10), fueron aprobadas por comités con domicilio en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, aunque los estudios se realizaban en Tucumán y Santiago del Estero, sin ningún monitoreo cercano.

Big Farma

Pese a que tenía papeles a la vista, Macri improvisó durante el anuncio del 18 de abril. De ahí la notable afirmación de que “ayer se nos planteó que si nosotros mejorábamos el funcionamiento del Estado, en este caso el Anmat, ese nivel de inversión se podía triplicar”. En la nómina de audiencias que concedió el día anterior, lunes 17 de abril, no se advierte quién pudo hacerle ese planteo, que en una pasmosa demostración de eficiencia, puso en práctica al día siguiente. Salvo que el diálogo no haya tenido lugar en su oficina y en horario de trabajo o que no haya sido con alguien externo, sino con algún integrante del mejor equipo en cincuenta años, con despacho próximo y experiencia en la materia. En cualquier caso, sólo el propio Macri puede, y debe, elucidar ese misterio: quién le dijo que la condición para invertir en el país es el relajamiento de los ya escasos controles existentes ofrendando la salud de la población para mayor rentabilidad de Big Farma.

Referencias

1. Director del Comité y del Programa de Bioética del Hospital de Clínicas de la UBA, fundador y director por una década de la Escuela Latinoamericana de Bioética y autor de dos libros fundamentales (Diccionario Latinoamericano de Bioética y Bioética de los derechos humanos. Investigaciones biomédicas y dignidad humana).

Listado de expedientes:

- (1) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000129-16-8 Título: "Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en niños en edad de 6 a 11 años inclusive con asma persistente no controlada". Solicitante: SANOFI AVENTIS S.A. Centros de Investigación: CARE-Centro de Alergia y Enfermedades Respiratorias, CABA Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética en Investigación InAER Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 6 de febrero de 2017. Disposición: 01224
- (2) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000074-16-7 Título: "Estudio abierto de 12 meses para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la pregabalina como terapia complementaria en sujetos de 1 mes a 16 años de edad con crisis epilépticas parciales, y en sujetos adultos y pediátricos de 5 a 65 años de edad con crisis epilépticas tonicoclónicas generalizadas primarias". Solicitante: PFIZER Inc., representado por Parexel Internacional S.A. Centros de Investigación: Instituto FLENI, CABA Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica- Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos, en CABA Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 23 de enero de 2017. Disposición: 00833
- (3) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000073-16-3 Título: "Estudio multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, a doble ciego, aleatorizado de la pregabalina como terapia complementaria en sujetos adultos y pediátricos con crisis epilépticas tonicoclónicas generalizadas primarias". Solicitante: PFIZER Inc., representado por Parexel Internacional S.A. Centros de Investigación: Instituto FLENI, CABA Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica- Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos, en CABA Normas de

- fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 23 de enero de 2017 Disposición: 00832
- (4) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000055-16-1 Título: "Estudio multicéntrico, de grupos paralelos, a doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la pregabalina como terapia complementaria en niños de 1 mes a menos de 4 años de edad con crisis epilépticas parciales". Solicitante: PFIZER Inc., representado por Parexel Internacional S.A. Centros de Investigación: Instituto FLENI Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 29 de diciembre de 2016 Disposición: 14240
- (5) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000146-15-4 Título: "Ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad y farmacocinética de Raltegravir en neonatos expuestos al VIH-1 que presentan alto riesgo de contraer la infección por VIH-1". Solicitante: WESTAT, representado por fundación IBIS para la investigación de HIV/Sida. Centros de Investigación: Hospital General de Agudos J.M.Ramos Mejía, CABA Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética de Investigación del Hospital General de Agudos J.M.Ramos Mejía Normas de fundamentación del acto administrativo: Fecha de autorización: 29 de diciembre de 2016. Disposición: 14238
- (6) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000010-16-5 Título: "Ensayo Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de Tofacitinib para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular en niños y adolescentes ". Solicitante: PFIZER SRL. Centros de Investigación: Centro Médico Privado de Reumatología, en Tucumán Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica- Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos, en CABA Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 16 de agosto de 2016 Disposición: 09212
- (7) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000074-15-5 Título: "Estudio Ensayo multicéntrico, abierto de golimumab intravenoso, un anticuerpo humano anti-TNF α , en sujetos pediátricos con artritis idiopática juvenil con ciclo poliarticular activo a pesar de la terapia con metotrexato". Solicitante: JANSSEN Research and Development, LLC, representado por Parexel Internacional S.A. Centros de Investigación: centro Médico Privado de Reumatología e Investigaciones Reumatológicas Tucumán SRL, en Tucumán Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica- Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos, en CABA Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 18 de febrero de 2016. Disposición: 01517
- (8) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000194-13-6 Título: "Estudio Fase I/II de un ensayo de etiqueta abierta para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética, y la actividad antiviral de Etravirina en bebés y niños infectados con el VIH-1, con experiencia antirretroviral, de entre >2 meses y <6 años de edad y bebés sin experiencia antirretroviral de >2 meses y <2 años, con/sin exposición a antirretrovirales, como parte de un régimen PMTCT". Solicitante: WESTAT INC. EEUU, representado por Fundación IBIS para la Investigación de HIV/SIDA. Centros de Investigación: Hospital General de Agudos J.M.Ramos Mejía, CABA Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética de Investigación del Hospital General de Agudos J.M.Ramos Mejía. Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 12 de febrero de 2016. Disposición: 01262
- (9) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-0000214-14-7 Título: "Estudio aleatorizado y doble ciego para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento y retiro de AR14 (Azilsartán Medoxomil), seguido de una extensión de etiqueta abierta en niños de 6 a menos de 18 años de edad con hipertensión". Solicitante: Arbor Pharmaceuticals, LLC, representado por Quintiles Argentina S.A. Centros de Investigación: Centro Infantil del Riñón, Tucumán. Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética en Investigación Clínica -CEIC-, CABA Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 20 de enero de 2016 Disposición: 00453
- (10) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000084-15-1 Título: "Estudio prospectivo con control retrospectivo para evaluar la eficacia y la seguridad de una nueva formulación pediátrica de nifurtimox en pacientes de 0 a 17 años con enfermedad de Chagas". Solicitante: BAYER Healthcare AG, representado por BAYER S.A. Centros de Investigación: en CABA y Santiago del Estero Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética en Investigación Clínica -CEIC-, en CABA Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 18 de enero de 2016 Disposición: 00378
- (11) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000091-15-3 Título: "Estudio multicéntrico, abierto, con comparador activo, de asignación aleatoria para comparar la eficacia y seguridad de un régimen de tratamiento con rivaroxabán ajustado a la edad y peso corporal con el tratamiento estándar en niños con tromboembolismo venoso agudo". Solicitante: BAYER Healthcare AG, representado por BAYER S.A. Centros de Investigación: Hospital Italiano Regional del Sur, en Bahía Blanca Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética Hospital Italiano Regional del Sur Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 18 de enero de 2016 Disposición: 00380
- (12) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000093-15-0 Título: "Estudio de fase III de fosfato de tidezolid durante seis días de i.v. a oral en comparación con el comparador durante diez días en sujetos de 12 a <18 años con IPPBc". Solicitante: Cubist Pharmaceuticals Inc., representado por Quintiles Argentina S.A. Centros de Investigación: Hospital Italiano Regional del Sur, en Bahía Blanca Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética Hospital Italiano Regional del Sur Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 18 de enero de 2016 Disposición: 00381
- (13) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-0000107-15-1 Título: "Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos para investigar la eficacia y la seguridad de Lacosamida como tratamiento adyuvante en pacientes ≥ 1 mes a <4 años de edad con epilepsia y crisis focales". Solicitante: USB Biosciences, Inc. representado por Pharmaceutical Research Associates Ltda. Suc.Argentina. Centros de Investigación: Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15 Fecha de autorización: 18 de enero de 2016 Disposición: 00383
- (14) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000205-14-6 Título: "Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, intervencionista, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de clobazam como tratamiento adyuvante en pacientes pediátricos de ≥ 1 a ≤ 16 años de edad con síndrome de Dravet (14362A)". Solicitante: H.LUNDBECK A/S, representado por Quintiles Argentina S.A. Centros de Investigación: Instituto de Neurología Cognitiva (INECO) Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica (FEFYM) Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 29 de septiembre de 2015 Disposición: 7898
- (15) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000188-14-8 Título: "Estudio de seguimiento abierto, a largo plazo de CP-690, 550 para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil". Solicitante: PFIZER SRL, representado por ICON Clinical Research S.A. Centros de Investigación: Hospital Británico de Buenos Aires Comité de Ética

que aprobó el estudio: Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 4 de agosto de 2015 Disposición: 6143 (16) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000172-14-1 Título: "Un estudio de fase 2/3 multicéntrico, de etiqueta abierta, de cohortes múltiples y en dos partes para evaluar la farmacocinética (PK), la seguridad y la eficacia de atazanavir, potenciado por cobicicistat (ATV/co) o de danuravir potenciado por cobicicistat (DRV/co), cuando se administran con un tratamiento de base en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 con supresión virológica y tratamiento previo". Solicitante: GILEAD Sciences Inc., representado por PPD Argentina S.A. Centros de Investigación: Fundación Huésped, CABA Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité de Bioética de la Fundación Huésped Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 3 de agosto de 2015 Disposición: 6142 (17) Expediente ANMAT: 1-0047-0002-000202-14-5 Título: "Estudio intervencionista, multicéntrico, prospectivo, abierto, a largo plazo, de dosis flexible para evaluar la seguridad y tolerabilidad de clobazam como tratamiento adyuvante en pacientes pediátricos de entre ≥ 1 a ≤ 16 años de edad con síndrome de Dravet (14362B)". Solicitante: H.LUNDBECK AS, representado por Quintiles Argentina S.A. Centros de Investigación: Instituto de Neurología Cognitiva (INECO) Comité de Ética que aprobó el estudio: Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica (FEFYM) Normas de fundamentación del acto administrativo: Disposición 6677/10 de ANMAT, Decretos 1490/92 y 101/15. Fecha de autorización: 3 de agosto de 2015. Disposición: 6144

Página12 - 4 de junio de 2017: respuestas al artículo precedente Un debate sobre investigación clínica y bioética <https://www.pagina12.com.ar/42016-cuestion-de-vida-o-muerte>

La nota de Horacio Verbitsky "Cuestión de vida o muerte", motivó respuestas de instituciones que solicitaron espacio para opinar. Aquí se reproduce una síntesis de los cuestionamientos y de la respuesta elaborada por la fuente principal del artículo, el director del Comité y del Programa de Bioética del Hospital de Clínicas de la UBA, Juan Carlos Tealdi, fundador y director por una década de la Escuela Latinoamericana de Bioética. El debate in extenso en la edición en Internet. Estos son los textos completos de las notas recibidas.

La Fundación Huésped

"La investigación clínica salva vidas" se titula el trabajo enviado por el Director Científico de Fundación Huésped, Pedro Cahn, con más de 30 años el campo de las investigaciones clínicas. "En primer lugar no es cierto que la disposición 4008 de la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología (ANMAT) además de reducir los plazos de aprobación (situación deseable para efectivamente permitir más y mejores investigaciones en nuestro país) apruebe tácitamente cualquier estudio si no hay respuesta en 80 días corridos.

Textualmente, la disposición sostiene que 'dicho plazo podrá ser suspendido toda vez que se realicen objeciones y hasta tanto el interesado haga entrega de la totalidad de la documentación y/o cumplimente todas las observaciones y/o aclaraciones solicitadas... El patrocinador dispondrá de 15 días hábiles para modificar su solicitud de acuerdo con las objeciones planteadas... Transcurrido el plazo mencionado sin que el solicitante haya modificado la solicitud o presentado argumentaciones, esta será denegada sin más trámite'.

"El plazo acortado a 45 días rige para los países incluidos en el anexo I del decreto 150/1992. Pero ese decreto fue sustituido por la resolución conjunta 452 y 1227 de los Ministerios de Economía y Salud, publicadas en el Boletín Oficial de 13 de agosto de 2014, con la firma de los ministros Juan Manzur y Axel Kicilloff e incluyen por lo tanto además a los siguientes países: Australia, México, Brasil, Cuba, Chile, Finlandia, Hungría, Irlanda, República Popular China, Luxemburgo, Noruega, Nueva Zelanda e India".

"En relación al estudio en niños que el artículo refiere, el Raltegravir no es una droga en fase I. Está aprobada mundialmente desde 2007 para su uso en adolescentes y adultos, incluyendo actualmente mujeres embarazadas y niños de más de 4 semanas en guías de EE UU, Europa y Argentina (Sociedad Argentina de Infectología).

El estudio de fase I al que se hace referencia en la nota (que no está financiado por la empresa productora del medicamento, sino por el Instituto Nacional de la Salud de EEUU, NIH) procura analizar la seguridad y farmacocinética de Raltegravir, en recién nacidos de alto riesgo de exposición al HIV, por tratarse de madres que se presentan tardíamente al cuidado prenatal, y por lo tanto no tratadas con antivirales durante el embarazo".

"La investigación clínica en niños es imprescindible, siempre con todas las previsiones ético-legales para ese grupo, con consentimiento informado brindado por la madre, para permitir que accedan a medicamentos cuyos datos de eficacia y seguridad, en caso de ausencia de estudios pediátricos, solo se habrían investigado en población adulta.

Precisamente una de las mayores críticas que ha recibido la industria farmacéutica ha sido el escaso interés en desarrollar formulaciones pediátricas para tratar el HIV, ya que es un mercado 'no rentable'. Contrariamente a lo que plantea la nota, la participación en un ensayo clínico es siempre voluntaria.

Toda la estructura de investigación clínica en nuestro país y en el mundo funciona con un eje central: la protección de los derechos y la seguridad del sujeto de investigación. El proyecto antes de incorporar paciente alguno es sometido a revisión por los Comités de Docencia e Investigación y Comité de Ética de la institución donde se efectuará el estudio, cuya aprobación es requisito inexcusable para su elevación a la ANMAT, un organismo estatal modelo en su género en América Latina, que vuelve a efectuar la evaluación científica y ética del protocolo".

"Los estudios son monitoreados por la institución promotora y por la ANMAT y eventualmente por organismos del exterior como la FDA.

La viruela fue erradicada del mundo, así como la poliomielitis lo fue del continente americano, gracias a las respectivas vacunas, cuya eficacia y seguridad fue establecida a través de protocolos de investigación clínica. Jonas Salk y Albert Sabin debieron probar sus descubrimientos en voluntarios humanos.

El HIV/sida pasó de ser una enfermedad uniformemente mortal a evolucionar como una enfermedad crónica gracias a las drogas antirretrovirales que surgieron de estudios clínicos".

“Ahora bien, ¿en qué condiciones se desarrollan estos estudios? Es falso que siempre se trate de estudios promovidos por la industria privada. En EE UU, por ejemplo, los NIH tienen cientos de estudios en marcha, varios de ellos con participación de investigadores argentinos, muchos de los cuales han ganado reconocimiento internacional por su tarea.

La posibilidad de recortes a la investigación impulsada recientemente por el Presidente Trump dio lugar hace algunas semanas a marchas en distintas partes del mundo para defender los fondos públicos destinados a la investigación. Una situación similar protagonizaron los científicos del CONICET recientemente en nuestro país”. “Finalmente, expresiones como ‘conejiillos de Indias’ no hacen sino desalentar la participación de voluntarios en ensayos clínicos, lo que podría ser una cuestión de muerte o vida. Y sino que le pregunten a los millones de personas que controlan su diabetes, su hipertensión, sus infecciones agudas y crónicas (incluyendo HIV), entre otras, a partir de medicamentos que se aprobaron gracias a la participación de voluntarios humanos, solidarios, libres y conscientes. No conejiillos de Indias”.

Nota del Editor: Los NIH de Estados Unidos han apostado por las asociaciones público-privadas. Es decir que trabajan estrechamente con la industria farmacéutica.

La Fundación IBIS/CICAL

La Fundación IBIS/CICAL, afirma que no patrocina estudios de la industria farmacéutica. “El estudio mencionado en la nota es un proyecto de una red internacional académica, denominada IMPAACT, que es patrocinada por un organismo de salud estatal, los NIH de EE UU. La Fundación actúa representando a esta colaboración académica en nuestro país.

Fundación IBIS/CICAL es una entidad sin fines de lucro con más de 15 años de trabajo en investigación clínica en enfermedades infecciosas emergentes, especializada en el desarrollo de estudios de importancia global y regional de plataforma académica en América Latina. Este tipo de investigaciones tienen origen independiente de la industria, en general son iniciadas por organismos de salud estatales, agencias locales o internacionales, u otros actores sin fines de lucro a nivel global. Se trata de estudios epidemiológicos, de estrategias de tratamiento o evaluación de fármacos que a la industria farmacéutica no le interesa promover, ya sea por no estar dentro de su agenda o bien por no tener aplicaciones relacionadas a sus intereses.

La Fundación, además de proyectos propios, ha venido desarrollando su actividad dentro de tres grandes colaboraciones internacionales de redes de investigación académica en infección por HIV y otras enfermedades infecciosas de importancia para la salud pública: en conjunto con el proyecto EuroSIDA, actualmente parte de EuroCoord, financiado por la Comunidad Europea de Naciones; junto con el Instituto Kirby, de la Universidad de Nueva Gales del Sur en Sidney, Australia y junto a los NIH de EE UU a través del Instituto de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y del Instituto de la Salud del Niño y el desarrollo humano “Eunice Kennedy Shriver” (NICHD).

Estos últimos desarrollan sus colaboraciones a través de diferentes redes internacionales que patrocinan los NIH y que se ocupan de temáticas específicas, por ejemplo INSIGHT (estrategias de tratamientos de HIV en adultos), HPTN (prevención de HIV) e IMPAACT (prevención y tratamiento de HIV en embarazadas y población pediátrica).

En segundo lugar, este estudio fue aprobado por la ANMAT cuando estaba en vigencia la normativa anterior, de manera que mal puede atribuirse al efecto de la normativa aprobada recientemente. Se realiza en centros de investigación rigurosamente seleccionados para integrar la red, incluyendo 17 hospitales de EE UU, un centro en Tailandia, dos en Sud África, cinco en Brasil y el mencionado centro en nuestro país.

No es correcto sostener, como lo sugiere la nota, que el Raltegravir no está aprobado. La droga ha sido aprobada para su uso en niños y adultos y viene siendo utilizada en mujeres embarazadas desde hace años. El estudio fue revisado y aprobado por los Comités de Ética de todas las instituciones y cada una de las autoridades regulatorias. Adicionalmente, fue revisado y aprobado por los Comités Asesores de la Comunidad de cada centro, incluyendo el que funciona en Argentina, un espacio de representación de la comunidad que entiende sobre la pertinencia de un estudio en particular.

Este estudio se realiza para contribuir al conocimiento que permite disminuir la transmisión del HIV de madres infectadas a sus hijos, y para conocer mejor qué tratamiento es más útil en las primeras semanas de vida en los niños expuestos y en los infectados, estudiando los datos que surjan del tratamiento en situaciones de alto riesgo de transmisión. Gracias a otras investigaciones como esta, se ha demostrado que el uso del tratamiento antirretroviral en la prevención de la transmisión vertical (de la madre a su bebé) ha disminuido hasta valores mínimos la infección neonatal por HIV.

Sin embargo, aún ocurren más de 150.000 nuevas infecciones y más de 110.000 muertes en niños con SIDA en el mundo. Así, existen situaciones donde continúa ocurriendo transmisión, principalmente en casos donde el diagnóstico de la madre es tardío, el acceso a los cuidados perinatales ha sido deficiente o la madre ha tenido problemas para acceder al tratamiento antirretroviral. En este estudio, se pretende estudiar la farmacocinética en neonatos de una droga llamada Raltegravir, de gran utilidad en el tratamiento antirretroviral de niños y adultos con infección por HIV.

Estudiar la farmacocinética implica conocer cómo la droga se absorbe, distribuye, metaboliza y elimina en el organismo, datos fundamentales para su utilización. La droga se utiliza hace años en adultos, incluyendo a mujeres embarazadas y luego fue aprobada para su uso en niños mayores de 4 meses.

En este estudio van a participar mujeres embarazadas con infección por HIV que deben recibir tratamiento antirretroviral para prevenir la infección por HIV del niño y sus bebés, a quienes se les administrará el tratamiento estándar más este fármaco en dosis calculadas para su edad y metabolismo, para posteriormente medir sus niveles en sangre.

Los datos preliminares obtenidos hasta ahora en neonatos que ingresaron en otros centros sugieren que la droga es bien tolerada y que las dosis estimadas obtienen los niveles en sangre deseados.

Por último, la investigación clínica (aquella que se realiza en humanos) es el camino fundamental para generar la evidencia científica necesaria que permite mejorar la expectativa de vida y la salud de la población, mediante el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas, mejores tratamientos y dispositivos de tecnología médica más eficaces.

La investigación en población pediátrica, contrariamente a lo que refleja la nota, no solo es necesaria, sino que es imprescindible, justamente por la necesidad de generar evidencia de calidad en estas poblaciones desatendidas. Los niños no son adultos pequeños.

Dado que muchas drogas no se han testeado en niños y adolescentes, muchas veces estos se ven expuestos en la práctica diaria a intervenciones útiles en adultos que pueden ser potencialmente ineficaces o nocivas en estas poblaciones. El marco regulatorio y la experiencia de los participantes del proceso de investigación en la Argentina es amplio y ha sido pionero en la región; de hecho, muchas agencias regulatorias de América Latina han reproducido el modelo de la ANMAT.

En los estudios que organiza la Fundación, como es norma en nuestro país y en el mundo, todo el proceso se realiza en un marco de un control exhaustivo, con instancias múltiples de evaluación y regulación, respetando y preservando los derechos de los participantes, incluyendo fundamentalmente un proceso de consentimiento informado riguroso, permanente y transparente. Fundación IBIS/CICAL reafirma su misión y compromiso para contribuir a la salud pública de los pacientes en nuestro país y América Latina, desarrollando investigación clínica académica de alta calidad, basada en los más altos estándares vigentes para desarrollar su tarea, incluyendo el cuidado y respeto por los derechos y la integridad de los participantes reales y potenciales, así como de sus allegados.

Comité de Ética del Hospital Ramos Mejía

Dr. Waldo H. Belloso Dr. Marcelo H. Losso Co-Director Director Comité de Ética del Hospital Ramos Mejía En la Nota "Macri usa a 40 millones de argentinos como conejillos de Indias" aparecen una serie de datos erróneos y confusos que, en mi calidad de Presidente y en nombre del Comité de Ética del Hospital J M Ramos Mejía (citado en la nota) es necesario aclarar.

En la nota se menciona y cuestiona un estudio que fuera aprobado por este Comité, y que involucra a una droga para el tratamiento de la infección por HIV en embarazadas y neonatos.

La principal función que tenemos los Comités de Ética en Investigación es verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en un proyecto de investigación. Los CEI evaluamos la ética general del estudio, reafirmando de este modo públicamente la seguridad del mismo.

Los CEI están formados por profesionales de la salud y no profesionales, representantes de la comunidad y abogados, de

acuerdo a la Ley 3301 de la Ciudad de Buenos Aires, que es la ley que regula el funcionamiento de los Comités de Ética. El Comité de Ética de Investigación del Hospital General de Agudos J M Ramos Mejía basa sus dictámenes en los siguientes documentos: Declaración de Helsinki y sus enmiendas (Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000, Washington 2002, Seúl 2008, 2013) - Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, CIOMS- 2016 - Recomendaciones establecidas en el informe Belmont –Recomendaciones establecidas por la ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano) - Normativa establecida por la ANMAT - Ley 3301 de la Ciudad de Buenos Aires.

El estudio se aprobó en el Hospital el día 9 de enero del año 2014, bajo la disposición N° DI- 2014-2- HGARM y no el 29 de diciembre del 2016 como afirma la nota, fecha de aprobación de ANMAT.

Como se sabe, el HIV hasta ahora es una enfermedad tratable pero incurable y que la investigación dé como resultado mayores posibilidades de reducir la cantidad de niños infectados de por sí merecía su consideración y evaluación. Para su aprobación se evaluaron exhaustivamente los potenciales riesgos y beneficios del estudio, la necesidad de realizarlo en una población tan vulnerable como niños altamente expuestos al HIV.

El debate dio como respuesta que la metodología empleada para llevar adelante el estudio era adecuada. Que la población en la que se iba a realizar el estudio era pertinente y que las medidas adicionales tomadas para reducir los eventuales riesgos también.

Para estos casos, el CEI tiene previstos unos procedimientos de monitoreo que se ejecutan una vez que se tiene conocimiento de la inscripción de niños en el estudio, pero que hasta el día de la fecha no se ha realizado porque no hay niños inscriptos en el estudio. Entre las tareas del CEI está la verificación de la idoneidad de los investigadores al tema a tratar. Sobre este estudio el CEI confirmó que:

- a) La fuente de financiación es de origen académico (la Red IMPAACT);
- b) El estudio lo proponían profesionales expertos en el tema, pediatras con dilatada experiencia en investigación dedicados al manejo de la infección por HIV;
- c) Se trataba de un estudio con varios centros en diferentes países, incluyendo a: Argentina: 1 Centro (hasta el día de la fecha no se han inscripto niños en este estudio en el país) Brasil: 5 Centros, Sudáfrica: 2 Centros, Tailandia: 1 Centro, Estados Unidos: 17 Centros

Con lo que se demuestra que este comité evaluó que se respetará el principio de justicia en la distribución de cargas y beneficios en la selección de participantes de este estudio, no resultando perjudicados los participantes de nuestro Centro.

No es veraz, como la nota pretende, que el Código Civil y Comercial prohíba la participación de menores de 16 años en investigaciones clínicas. El ejercicio de los actos de disposición sobre el propio cuerpo de los niños/as y adolescentes está contemplado expresamente en el Código (artículo 26).

El código reconoce el principio de autonomía progresiva del menor - con jerarquía constitucional desde la incorporación de la Convención de los derechos del niño a nuestra Constitución- el que debe regir la interpretación para decidir sobre la competencia del menor según su grado de madurez para ejercer sus derechos, en este caso consentir sobre su participación en investigación. En caso de que no pueda ejercerlos por falta de madurez serán sus progenitores o representantes legales a falta de ellos, a través de quienes se representarán sus decisiones.

Siguiendo este principio, el Código incorpora una presunción legal según la cual a partir de los 13 años serían los adolescentes quienes dan su consentimiento con la asistencia de sus padres. Al día de hoy no se puede negar la importancia de la investigación en afecciones propias de niños, niñas y adolescentes. No investigar ha llevado a la exposición de menores a intervenciones poco o nada efectivas y hasta dañosas (ver Declaración de la SAP).

Esta falta de información resulta en mayor riesgo para esta población ya que sin investigaciones previas no es posible asegurar la eficacia y seguridad de las intervenciones a las que se exponen. Por esta razón los documentos internacionales que establecen pautas éticas en investigación, en particular la Declaración de Helsinki y las Pautas CIOMS prevén la participación de los menores en investigaciones relacionadas con enfermedades propias de esta población estableciendo mayores recaudos éticos que deben cumplir los investigadores y los comités de ética debido a su mayor vulnerabilidad. Pero lejos están de prohibir la investigación en esta población ya que violaría el principio de justicia.

Por lo tanto, interpretar que el Código prohíbe la investigación en menores atentaría contra el derecho a la salud de los mismos, y representaría una violación a la Convención de los Derechos del Niño (en particular, artículo 24). Más aún, atentaría contra su propio espíritu siendo que su artículo 2 reza que “La ley debe ser interpretada teniendo en cuenta sus palabras, sus finalidades, las leyes análogas, las disposiciones que surgen de los tratados sobre derechos humanos, los principios y los valores jurídicos, de modo coherente con todo el ordenamiento”.

En este sentido, tampoco pueden dejarse de lado los documentos internacionales de pautas éticas en investigación que han servido de fuente del Código en la materia. Por todo lo expuesto, no es cierto que el estudio citado sea patrocinado por la Industria Farmacéutica, no es cierto que fuera aprobado en el año 2016, y fue evaluado siguiendo las pautas internacionales y normas nacionales que rigen la investigación en seres humanos en nuestro país. Licenciado Leonardo Perelis Presidente y en nombre del Comité de Investigación del Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía

Comité Central de Ética en Investigación de la Ciudad de Buenos Aires

Posición del Comité de Ética en Investigación de CABA con respecto a los Consentimientos informados para pacientes de 13 a 15 años y pacientes de 16 y 17 años.

De acuerdo al artículo 25 del Código Civil y Comercial de la Nación vigente desde el 1º de agosto de año 2015 “la persona menor de edad es la que no ha cumplido dieciocho años, y

considera adolescente a la persona menor de edad que cumplió trece años”. Asimismo, el artículo 26 del CCyC dispone que: “la persona menor de edad ejerce sus derechos a través de sus representantes legales.

No obstante, la que cuenta con edad y grado de madurez suficiente puede ejercer por sí los actos que le son permitidos por el ordenamiento jurídico (...) Se presume que el adolescente entre trece y dieciséis años tiene aptitud para decidir por sí respecto de aquellos tratamientos que no resultan invasivos, ni comprometen su estado de salud o provocan un riesgo grave en su vida o integridad física.

Si se trata de tratamientos invasivos que comprometen su estado de salud o está en riesgo la integridad o la vida, el adolescente debe prestar su consentimiento con la asistencia de sus progenitores; el conflicto entre ambos se resuelve teniendo en cuenta su interés superior, sobre la base de la opinión médica respecto a las consecuencias de la realización o no del acto médico.

A partir de los dieciséis años el adolescente es considerado como un adulto para las decisiones atinentes al cuidado de su propio cuerpo”. La investigación clínica se encuentra inserta en uno de los casos del párrafo segundo, ya que implica un riesgo que puede afectar la integridad y hasta la vida del adolescente. Por lo tanto, este Comité entiende que los adolescentes a partir de los 13 años consienten junto con la asistencia de sus representantes legales.

El CEI debe garantizar que durante el proceso de consentimiento informado se brinden los medios necesarios para que el adolescente preste su consentimiento siempre que haya sido asistido por sus representantes legales para el ejercicio de sus derechos.

El documento de consentimiento informado debe ser acorde a la edad del adolescente y el documento que se otorgue a los representantes legales debe contener toda la información necesaria a los fines de cumplir con el mandato de asistencia que les otorga el Código.

Respecto a los adolescentes de 16 a 18 años, teniendo en cuenta que la investigación clínica y en particular la farmacológica implica un riesgo para la salud del menor y su finalidad no es el cuidado de su salud ni de su cuerpo, este Comité recomienda que el CEI arbitre los medios necesarios para que también se garantice la asistencia de sus representantes legales para prestar su consentimiento.

De acuerdo a lo previsto por el Artículo 641 del Código Civil y Comercial de la Nación, se presume que los actos realizados por uno de los progenitores cuentan con la conformidad del otro, por lo cual cuando sea necesaria su intervención, basta con el consentimiento o asistencia de uno de ellos.

Ninguna letra escrita reduce el tiempo estrictamente necesario que debe tomarse el investigador para explicar los alcances del estudio, ni al CEI local para tomar las medidas que considere pertinentes para la protección de los participantes del estudio en cuanto a educación, supervisión y monitoreo de sus tareas,

cuestionarios de comprensión y cualquier otra medida que busque garantizar la protección de las personas vulnerables.

Por lo tanto, este CCEI recomienda evaluar de la siguiente manera: 1. Investigaciones clínicas que involucren menores de 0 a 13 años: el consentimiento deberá ser prestado por uno de sus representantes legales, y asentimiento del menor, según su edad y grado de madurez. 2. Investigaciones clínicas que involucren menores de 13 a 16 años: el consentimiento deberá ser prestado por el menor, juntamente con el documento que acredite la asistencia de uno de sus progenitores o representante legal. 3. Investigaciones farmacológicas que involucren menores de 16 a 18 años: el consentimiento deberá ser prestado por el menor, juntamente con el asentimiento de uno de sus progenitores o representante legal.

Sociedad Argentina de Pediatría

La necesidad de investigar en pediatría se fundamenta y justifica en que existen enfermedades propias de la infancia que requieren instancias de diagnóstico y tratamiento específico y, además, en que los niños presentan diferente metabolismo frente a drogas utilizadas en adultos [1].

En particular frente a recursos terapéuticos, no se debe olvidar que muchas de las drogas utilizadas en la actualidad en niños lo son en base a estudios y experiencias desarrolladas en adultos. El uso en niños de drogas no investigadas en pediatría ("uso fuera de la indicación" u "off-label"), implica un riesgo importante, potencialmente mayor que el relacionado con participar en una investigación adecuadamente controlada [2].

Existe la posibilidad de que algunas de las drogas que se utilizan en la práctica, pueden ser inefectivas y aun riesgosas si no han sido evaluadas adecuadamente en niños. Por otro lado, la investigación epidemiológica permite conocer cada vez más las causas, evolución e impacto de diferentes enfermedades en la infancia, y la respuesta a las mismas de acuerdo a factores genéticos y medioambientales, permitiendo así mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas [3].

Justificación ética de las investigaciones en pediatría. Por lo expresado anteriormente, la investigación en pediatría debe ser analizada independiente de la edad de los participantes y justificada si cumple los recaudos éticos y metodológicos necesarios [4]. La investigación en pediatría, como toda aquella que se realiza en poblaciones vulnerables, sólo se encuentra justificada cuando existe una real incertidumbre, presenta un beneficio potencial para la población involucrada y guarda relación con los riesgos de la investigación [5,6].

Toda investigación a realizarse en niños, niñas y adolescentes deberá ajustarse a las normas nacionales e internacionales que rigen la mismas, siendo responsabilidad de los investigadores su cumplimiento y la protección de los sujetos participantes [7].

Junto con el consentimiento informado otorgado por quien corresponda, de acuerdo con las normas que rigen la materia, se deberá obtener el asentimiento de todo menor competente para participar en una investigación, debiendo respetarse su negativa a participar [8].

Aunque la competencia está dada por la maduración del menor más que por su edad cronológica, la edad a la que se establece el requerimiento varía según las diferentes jurisdicciones. Para aquellas situaciones de negativa del niño al asentimiento en que el único esquema terapéutico esté basado en una investigación, se deberá considerar el mejor interés para el niño, siendo fundamental en estas circunstancias el rol del Comité Institucional de Ética en Investigación [6,9].

La presencia de un testigo será requerida siempre que existan dudas sobre la capacidad de comprensión de los progenitores/tutor.

Justificación de la investigación en niños, niñas y adolescentes según su grado de dependencia del sistema de atención de la salud. Toda investigación deberá adecuarse y respetar las normas de salud locales (por ejemplo, las investigaciones que se realicen para desarrollar nuevas vacunas deben respetar el calendario oficial de vacunación).

Participación de niños, niñas y adolescentes en investigaciones farmacológicas según características de la investigación. Las investigaciones en pediatría deberían comenzar en fases avanzadas del desarrollo del producto (Fases 2 o 3), luego de disponer de datos de seguridad en adultos [10].

En las condiciones que afecten predominante o exclusivamente a los niños, el programa de investigación debe conducirse enteramente en esa población excepto para datos iniciales de seguridad y tolerancia, que puedan obtenerse en adultos (Fase 1) [4].

En algunas oportunidades, la fase temprana de investigación podrá desarrollarse sólo en niños cuando las investigaciones en adultos brinden escasa información o los exponga a riesgos inapropiados.

Uso del placebo en ensayos clínicos que involucren niños, niñas y adolescentes. Se considera que la situación ideal y recomendable es comparar la droga en investigación con el mejor tratamiento existente. El uso de placebo podría estar justificado sólo en caso de no existir un tratamiento que haya demostrado ser realmente eficaz [7,11].

La investigación y el compromiso con la infancia. La investigación en pediatría, por sus características especiales, plantea mayores responsabilidades, tanto para el investigador como para los patrocinadores y los Comités de Ética en Investigación. Sin embargo, estas responsabilidades extras no deberían ser causales de exclusión de los niños de la investigación.

Se debe guardar un equilibrio entre el lógico deseo de proteger una población vulnerable y el riesgo de caer en excesos que, aun bien intencionados, podrían generar el efecto contrario al deseado, no pudiendo olvidarnos que durante muchos años los niños fueron considerados "huérfanos terapéuticos" [12].

Nuestro país cuenta con un marco legal y ético adecuado para resguardar los mejores intereses de los participantes en investigación tanto a nivel nacional como en diferentes jurisdicciones [9].

La Argentina adhiere a los mejores y más estrictos estándares en la materia y su organismo regulador nacional (ANMAT) es reconocido en el mundo por la seriedad de su trabajo. Más aún, promover la investigación en niños, niñas y adolescentes cumple con el espíritu de la Convención por los Derechos del Niños (art. 3 y 24), incorporada a nuestra Constitución Nacional [13].

La Sociedad Argentina de Pediatría, como organización dedicada al bienestar de los niños, apoya decididamente la investigación que los involucre, y toda iniciativa que garantice la obtención de medidas diagnósticas y terapéuticas eficaces y seguras para nuestros niños.

Referencias

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349(12):1157-67.
2. Sammons H. Ethical issues of clinical trials in children: a European perspective. *Arch Dis Child.* 2009; 94(6):474- 7.
3. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000; 342(25):1887-92.
4. Shaddy RE, Denne SC; Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research. Clinical report--guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics.* 2010; 125(4):850-60.
5. Wendler D. Three steps to protecting pediatric research participants from excessive risks. *PLoS Clin Trials.* 2006; 1(5):e25.
6. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra, 2002. Disponible en <http://www1.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>. Visitado el 02 de junio de 2014.
7. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013). Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>. Visitada el 02 de junio de 2014.
8. Kon AA. Assent in pediatric research. *Pediatrics.* 2006; 117(5):1806-10.
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Guía para Investigaciones con Seres Humanos. 2011. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.pdf. Visitado el 02 de junio de 2017
10. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11); 2000. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf. Visitado el 02 de junio de 2014.
11. Field MJ, Berman RE (Eds). *The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children*. National Academies Press. Washington DC, 2004
12. Shirkey H. Therapeutic orphans. *Pediatrics.* 1999; 104(3 Pt 2):583-4.
13. Naciones Unidas. Convención sobre los derechos del niño. Disponible en <http://www2.ohchr.org/spanish/law/crc.htm>. Visitada el 02 de junio de 2014 <https://www.pagina12.com.ar/40589-cuestion-de-vida-o-muerte> La acreditación de nuestro CEI es el número de Registro 002 en el Comité Central de Ética de Investigación del Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires http://www.sap.org.ar/docs/pediatríaSAP_12jun2014.pdf

Investigar con respeto- respuesta a comentarios precedentes Juan Carlos Tealdi

La nota “Cuestión de vida o muerte” sobre ensayos clínicos con medicamentos en Argentina, publicada por el periodista Horacio Verbitsky en el diario Página 12, con información y declaraciones que yo le hiciera, ha dado lugar a diversas reacciones. Voy a dar respuesta a lo que se ha dicho en éstas, pero como en ellas se proyectan interpretaciones que no tienen sustento en el texto literal de la nota, debo pedir que cualquier afirmación que se haga en cualquier sitio sobre lo que he dicho, por honestidad intelectual sea seguida del párrafo entrecomillado que lo respalde. En cuanto a afirmaciones tan generales como que he dicho “que no debe haber investigaciones en pediatría” y que “el nuevo código civil lo prohíbe”, no sólo no lo he dicho, sino que ni siquiera lo pienso.

Por eso pido que ese respaldo sea buscado también, por quien lo afirme y para ver si lo encuentra, en mis libros, capítulos, artículos y otros escritos publicados, y también en las desgrabaciones que pudieran hacerse de alguno de mis centenares de cursos y conferencias dictados en diferentes países del mundo desde que hace treinta años comencé a trabajar en ética de las investigaciones médicas. Y debo pedir esto no por la afectación de mi nombre, sino por la banalización que supone abordar una cuestión de tanta importancia social como son las investigaciones con medicamentos, con opiniones sin fundamentos serios.

La historia del problema

Algunas de las reacciones invocan la importancia – supuestamente atacada- de la ciencia y la investigación clínica, como si mi visión de la profesión médica y de su ética no hubiese mostrado en toda mi historia profesional la más alta de las exigencias en cuanto a la fundamentación de los actos médicos con el más alto nivel de evidencias científicas. Por eso, aunque sostengo que los médicos tenemos al progreso de la ciencia como uno de los fundamentos primarios de nuestra profesión, y que la investigación clínica y el desarrollo científico han dado lugar en su historia a muchos resultados beneficiosos como el salvar vidas humanas, también afirmo que el bien del paciente es y debe ser el fundamento primero y último de todos nuestros actos.

Pese a esto, numerosas investigaciones médicas en esa historia no han respetado la dignidad humana, o los principios éticos y libertades fundamentales, causando gran sufrimiento y muerte. Por eso digo que debemos tener memoria de esos hechos y fortalecer las normas éticas, legales y administrativas sobre investigaciones clínicas que han sido una respuesta crítica a esa parte oscura. Ese es el foco esencial de lo que he dicho en la nota -y de lo que hago a diario-, que cualquier persona de buena fe comprenderá.

El listado de esas investigaciones no éticas y de las regulaciones que siguieron a sus consecuencias es muy extenso: la Ley federal sobre medicamentos en Estados Unidos (1938), como respuesta a la muerte en 1937 de más de cien pacientes por el consumo de un medicamento a base de sulfamida disuelta en dietilenglicol; el Código de Nuremberg (1947), como consecuencia del Juicio a los médicos nazis y sus investigaciones atroces; la Ley Kefauver-Harris (1962) que reformó en USA al organismo de control de los medicamentos (FDA) como consecuencia de los diez mil

niños nacidos con malformaciones graves en Europa por la talidomida; la Declaración de Helsinki (1964) de la Asociación Médica Mundial, originada en la persistencia de violaciones éticas en las investigaciones médicas; la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005), como resultado de la conmoción internacional por la denuncia en 1997 del “doble estándar” ético de las investigaciones sobre transmisión madre/hijo del VIH patrocinadas por organismos de Estados Unidos como los Institutos Nacionales de Salud.

En el contexto de esos antecedentes, y atendiendo a las obligaciones que todas las normas éticas y de derechos humanos han consagrado frente a tanta muerte y sufrimiento, los médicos no debemos olvidar que la dignidad y el bienestar de las personas deben tener prioridad ante los intereses de la ciencia o de la sociedad. En ese sentido, lo adelantado por el Presidente, autoridad máxima de la administración pública, al decir “...ANMAT se ha comprometido a tardar menos de 70 días hábiles, y si no logran esos 70 días tiene aprobación automática la investigación clínica”, nos preocupa seriamente porque la interpretación y aplicación de la letra de la Disposición 4008, más allá de lo escrito, se anuncia en los hechos con un sesgo injustificable de presión sobre las autoridades y profesionales del organismo para alcanzar un trámite rápido. Por eso es que resulta relevante debatir el sentido de una reducción de los plazos de evaluación que fue justificada en razón de “triplicar las inversiones” y “multiplicar por seis los puestos de trabajo”, poniendo como prioridad al mercado financiero y laboral en lugar de la dignidad y el bienestar de las personas

El protocolo en cuestión

Otras reacciones minimizan la alta responsabilidad moral que supone la investigación en niños. Y esto, aunque la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO en su artículo 7 nos recuerda que: “De conformidad con la legislación nacional, se habrá de conceder protección especial a las personas incapaces de dar su consentimiento.... (b): se deberían llevar a cabo únicamente actividades de investigación que redunden directamente en provecho de la salud de la persona interesada, una vez obtenida la autorización y reunidas las condiciones de protección prescritas por la ley, y si no existe una alternativa de investigación de eficacia comparable con participantes en la investigación capaces de dar su consentimiento”. El artículo, en su correcta comprensión, debe ser entendido en su totalidad y no como se observa en varias de las respuestas a la nota periodística, en el modo parcial de justificar las investigaciones en niños diciendo que es el único modo de alcanzar evidencias para ellos.

Para ilustrar la situación de riesgo en las investigaciones sobre medicamentos, que se agravaría al triplicar las mismas sin aumentar los recursos de la ANMAT y reducir a la vez los plazos para evaluarlas, es que informé sobre las 17 investigaciones autorizadas por la ANMAT en los dos últimos años, en una población vulnerable como la de niños menores de 16 años sin capacidad para dar –a mi entender– un consentimiento legalmente válido para participar en investigaciones en nuestro actual marco jurídico. Y destacué a una de esas investigaciones denominada “Ensayo clínico de Fase I para evaluar la seguridad y la farmacocinética de Raltegravir en neonatos expuestos al VIH-1 que presentan alto riesgo de contraer la infección por VIH-1. IMPAACT P1110 Versión 1.0 final del 10/12/12. Protocolo

Memo local para el desarrollo del estudio IMPAACT P1110 en Argentina 4/2016 y Memo local para el desarrollo del estudio IMPAACT P1110 en Argentina, versión 1 con subestudio Farmacogenética”.

El estudio fue propuesto para llevarse a cabo asimismo en Estados Unidos, Puerto Rico, Brasil, Sudáfrica y Tailandia, y tiene como objetivos el evaluar la seguridad y la farmacocinética de la droga Raltegravir en recién nacidos expuestos al riesgo de contraer VIH/Sida, y también investiga la dosis apropiada a dar al neonato en orden a prevenir que se contagie el VIH de su madre. El Comité de Ética del Hospital Ramos Mejía, que aprobó el estudio dice: “El estudio se aprobó en el Hospital el día 9 de enero del año 2014, bajo la disposición N° DI- 2014-2- HGARM y no el 29 de diciembre del 2016 como afirma la nota, fecha de aprobación de ANMAT”. Pero la nota nada afirma sobre la fecha de aprobación del comité, simplemente porque la desconocía. Quien revise la estructura de presentación de cada uno de los 17 casos, verá que, en todos ellos, el apartado “Fecha de aprobación”, sigue al apartado “Normas de fundamentación del acto administrativo” y antecede al apartado “Disposición”, que muestra el número del acto administrativo. Las fechas de aprobación, por tanto, se refieren a la fecha de aprobación por la ANMAT. Pero en la ficha publicada, sin embargo, hay un error que es no haber puesto las normas de fundamentación que fueron las mismas que las del caso previo y posterior.

En su respuesta, el Dr. Pedro Cahn de la Fundación Huésped dice: “En relación al estudio en niños que el artículo refiere, el Raltegravir no es una droga en fase I. Está aprobada mundialmente desde 2007 para su uso en adolescentes y adultos, incluyendo actualmente mujeres embarazadas y niños de más de 4 semanas en guías de EEUU, Europa y Argentina (Sociedad Argentina de Infectología)”. Pero eso es incorrecto. En el registro oficial en los Estados Unidos (ver www.ClinicalTrials.gov), así como en la autorización y registro por la ANMAT, el estudio fue registrado como Fase I. Su confusión y la de otros se desprende, creo, al suponer que la aprobación del Raltegravir para su uso en adultos, adolescentes y niños de más de 4 semanas, permitiría no realizar un estudio de fase I para otro uso como sería su administración a neonatos. Sin embargo, en Argentina y en cualquier país del mundo, la aprobación de una o más fases para un determinado uso no habilita ni autoriza para no realizar alguna de esas fases en las investigaciones para otros usos de esa droga. Y esta no es una mera cuestión ética porque en primer lugar hay una razón científica de no extrapolar resultados de seguridad y eficacia de un tipo de población o especie a otra. El método científico tiene sus pasos y no podemos confundir hipótesis con tesis, ni reproducibilidad con refutabilidad.

La ANMAT, en su definición de la fase I afirma que “Típicamente, los estudios de Fase I son monitoreados muy cercanamente y pueden ser llevados a cabo en sujetos voluntarios sanos o en alguna ocasión en pacientes”. Pero un neonato expuesto a riesgo (de VIH en nuestro caso), es una persona extremadamente vulnerable, no es un “voluntario”, no es un “paciente”, no tendrá un beneficio directo, tendrá riesgos mayores al mínimo (el punto final de toxicidad del estudio es eventos adversos muy severos y muerte), y pertenece a un país en el que el Estado no dispone los recursos para su monitoreo cercano ni legisla sobre la regulación nacional que autorice (o no) las investigaciones sobre esa población. Por eso es un

neonato que no puede ser incluido en una investigación experimental.

El doble estándar es pragmático, pero no es ético

El Dr. Cahn también afirma que el estudio "...procura analizar la seguridad y farmacocinética de Raltegravir, en recién nacidos de alto riesgo de exposición al HIV, por tratarse de madres que se presentan tardíamente al cuidado prenatal, y por lo tanto no tratadas con antivirales durante el embarazo". Pero si es así, lo que esto indica es una injusta desprotección en el acceso a la atención de la salud de la mujer embarazada, a la que el Estado tiene la obligación de dar respuesta. Una investigación que procure asistir a esos niños aceptando como un hecho social inmodificable que padezcan una enfermedad como fruto de esa injusticia, será doblemente injusta: por sí misma dada la relación entre riesgo y beneficio para los recién nacidos, y por naturalizar la injusticia de origen. Esto resulta propiamente un doble estándar moral en el que se legitimaría que unas mujeres y niños de la Argentina tuvieran un determinado derecho a la salud y otras mujeres y niños otro. Ya hace quince años que hemos rechazado en los escenarios internacionales a esta postulación de un doble estándar que resulta absolutamente inaceptable.

La Fundación IBIS, que solicitó a la ANMAT la autorización para realizar el estudio, responde a la nota "Cuestión de vida o muerte" diciendo que la investigación "es un proyecto de una red internacional académica, denominada IMPAACT, que es patrocinada por un organismo de salud estatal, los Institutos Nacionales de la Salud de EE UU. La Fundación actúa representando a esta colaboración académica en nuestro país". Pero lo cierto es que para efectuar la investigación sobre Raltegravir en Argentina, la Fundación IBIS solicitó autorización a la ANMAT en representación de WESTAT y no de una red académica. Y esto es porque una colaboración académica no requiere autorización de la ANMAT (Adjunto 1).

WESTAT, fundada en 1963 en Rockville, Maryland, Estados Unidos, tiene como filiales a GeoStats LP, Edvance Research Inc., y Fenestra Technologies Corporation, y se define en su página web (www.westat.com) como "una de las principales corporaciones de servicios profesionales de su clase: el 'estándar de oro' de la investigación científica, los análisis estadísticos y las comunicaciones basadas en la evidencia". WESTAT dice trabajar con seis cesionarios que reciben fondos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para conducir "ensayos pragmáticos" (pragmatic trials). Estos ensayos se dirigen a observar si una intervención funciona para un grupo más amplio de pacientes "bajo las condiciones usuales de atención" (under usual care conditions), y comparan el valor práctico de un tratamiento nuevo (the practical value of a new treatment) con el de los enfoques existentes.

Por su parte, la red International Maternal, Pediatric, Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT), se define como un grupo cooperativo de instituciones, investigadores y otros colaboradores, para el desarrollo de ensayos clínicos sobre el Sida materno, pediátrico y de adolescentes. La red es financiada por el USA-National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) y co-financiada por el Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) y el National Institute of Mental Health (NIMH). Lleva dos agendas: una nacional y otra internacional. Es posible que esto explique

que el título del registro en USA, sea seguido en Argentina de la mención a la red IMPAACT, ya que la agenda internacional de la Red tiene un foco de interés en la prevención de la transmisión madre a hijo del VIH.

En algunas reacciones a la nota periodística, se menciona asimismo a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE UU bajo el supuesto de una autoridad que daría legitimidad al estudio sobre Raltegravir. Pero una vez más debemos apelar a la memoria sobre las investigaciones clínicas.

El 18 de septiembre de 1997, Peter Lurie y Sidney Wolfe, de la prestigiosa ONG Public's Citizen Health Research Group, publicaron en *The New England Journal of Medicine*, una de las cinco revistas médicas de mayor credibilidad mundial, el artículo titulado "Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries" (Ensayos no éticos de intervenciones para reducir la transmisión perinatal del Virus de la Inmunodeficiencia Humana). En él se señalaba que aunque en EE UU el estándar de tratamiento de las embarazadas infectadas de VIH era el tratamiento con zidovudina (AZT), en los estudios realizados en varios países africanos, Tailandia y República Dominicana, las embarazadas infectadas no recibían tratamiento o recibían menores dosis que las indicadas en EE UU, bajo el argumento de que la realidad de esas mujeres era no acceder al tratamiento para VIH, así es que los investigadores podían estudiar los resultados de no recibir tratamiento.

Esto dio lugar al término "doble estándar" para denunciar la injusticia de que los médicos investigadores aceptaran tener la obligación de tratar a unas mujeres enfermas (las de EE UU) pero no tuvieran obligación de tratar a otras mujeres enfermas (las de los países en desarrollo).

El artículo tuvo un impacto mundial que llevó a que EE UU atacaran sin piedad a la Declaración de Helsinki (y finalmente la abandonaran en 2004), por poner límites éticos a sus investigaciones, como pude comprobarlo en 2003 en la Asamblea Médica Mundial en la que Argentina se opuso al doble estándar (al igual que en 2004/2005 en la UNESCO). En el trabajo de Lurie y Wolfe se señalaba cómo algunos de los estudios habían sido financiados por los NIH, y a partir de entonces la indiscutible integridad moral de los mismos quedó quebrada. Por eso es que la apelación a los Institutos, lejos de aclarar las cuestiones morales sólo las oscurece.

Sorprendentemente, la investigación sobre Raltegravir en neonatos expuestos a riesgo de contraer VIH por ser su madre portadora no tratada, forma parte del área de prevención de la transmisión madre/hijo del VIH que tiene la red IMPAACT, financiada por los Institutos, que es la misma área de interés de los estudios no éticos de doble estándar en los que participaron los NIH que fueron denunciados en 1997.

Y aunque esta investigación muestra también un claro enfoque de doble estándar, lo hace desde una sofisticada nueva versión. En primer lugar, el doble estándar no se refiere ahora a la naturalización del diferente acceso al tratamiento entre los habitantes de unos países y otros, sino a esa diferencia de acceso entre personas de un mismo país. Y el fundamento conceptual

está en el término “ensayo pragmático” dirigido a investigar si un tratamiento funciona “bajo las condiciones usuales de atención”.

Esto quiere decir que, si en Argentina las condiciones usuales de atención de los pobres es que las madres no reciban tratamiento para VIH/Sida, un ensayo pragmático puede orientarse a observar “el valor práctico” de un nuevo tratamiento: por ejemplo, Raltegravir para neonatos de madres pobres que no han tenido acceso a tratamientos antirretrovirales. Porque de lo que se trata no será el de buscar los valores éticos que consagran los derechos humanos entendidos como “aspiraciones morales jurídicamente protegidas” al decir de Rodolfo Matarollo, sino el del puro pragmatismo de tomar la realidad “tal como es”. Debemos reiterar que esto es éticamente inaceptable.

Regular no es prohibir: es ser responsable

Se ha dicho también, con ligereza, que la nota ha mostrado una posición prohibicionista, oscurantista. No puedo interpretar la fantasmática de quienes dicen esto, pero la realidad indica que he actuado de otro modo. Entre 1990 y 1999 dirigí la Escuela Latinoamericana de Bioética que introdujo en nuestro país y en la Región la capacitación en bioética, en colaboración con una Red Regional de Comités de Ética que trazó las bases para la Ley 24.742 (1996) sobre comités hospitalarios de ética. En 2004, la Secretaría de Derechos Humanos del Ministerio de Justicia, Seguridad y Derechos Humanos, por la Resolución SDH N°050/04 creó el Consejo de Ética y Derechos Humanos para las Investigaciones Biomédicas con representación de organismos gubernamentales, comunidad y expertos; y en el año 2006 esa Secretaría y la Comisión de Derechos y Garantías del Senado de la Nación convocaron a una amplia consulta pública para un sistema nacional de ética y derechos humanos en las investigaciones biomédicas. Esas actividades estuvieron bajo mi coordinación.

En 2008, la Senadora de la Nación, Dra. Elena M. Corregido, presentó el proyecto de ley “Protección de las personas en las investigaciones biomédicas en seres humanos” (S-1719/08), en el que trabajé tres meses para su redacción. En 2015, el Diputado de la Nación Mario Fiad y otros firmantes presentaron un proyecto modificado del anterior, bajo el título “Derechos de las personas en las investigaciones en salud” (5328-D-2015). Esos antecedentes muestran el compromiso amplio y permanente que un grupo de especialistas en ética y derechos humanos hemos tenido con el desarrollo de un marco regulatorio para las investigaciones médicas. Y esto es porque creemos que el progreso científico debe ir indisolublemente unido al progreso moral.

Desde el Comité de Ética del Hospital de Clínicas nos hemos enfrentado con preocupación, en la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos, al problema de la legitimación de las investigaciones en personas sin capacidad para dar su consentimiento. Hemos reflexionado sobre la cuestión con los investigadores y hemos planteado este problema a las autoridades de la ANMAT.

Entre finales de 2008 y principios de 2009, fue el caso de una investigación con el antibiótico amikacina como tratamiento adyuvante en pacientes con neumonía por gérmenes gram-negativos intubados y mecánicamente ventilados. El 10 de diciembre de 2008 el comité consideró que en el estudio

propuesto “El criterio de inclusión de los pacientes supone que los mismos están en una situación de incapacidad para poder brindar un consentimiento informado, esclarecido y voluntario. En el marco legal de la República Argentina, a su vez, no está contemplada la figura de representante legal para la autorización de actividades de investigación biomédica sobre seres humanos. Ante esta situación el Comité de Ética del Hospital de Clínicas considera que el protocolo de referencia no puede ser realizado en el territorio de la República Argentina por no existir un marco jurídico que legitime la autorización por parte de un comité de ética de las investigaciones biomédicas”.

A principios de febrero de 2009 el coordinador del comité y el investigador se reunieron con las autoridades de la ANMAT para tratar el vacío normativo existente. El comité emitió finalmente un informe de aprobación muy restrictivo (Adjunto 2).

El 11 de marzo de 2014 el comité rechazó una investigación de no inferioridad para comparar una droga en estudio con el antibiótico ya aprobado Linezolid, en pacientes con neumonía y asistencia respiratoria mecánica en terapia intensiva, situación que les impedía otorgar un libre consentimiento.

Por este caso, el comité difundió a los investigadores y a la ANMAT una “Opinión del Comité respecto a las Investigaciones Biomédicas en pacientes con capacidad restringida por razones de salud” en la que distinguía cuatro categorías de evaluación/aprobación en la situación de los pacientes a ser investigados:

- 1- Investigaciones con beneficio potencial real y directo,
- 2-2- Investigaciones sin beneficio directo, con riesgo mínimo y beneficio indirecto,
- 3-3- Investigaciones sin beneficio directo, riesgo mayor al mínimo y alto potencial de beneficio en salud, y
- 4-4- Investigaciones con riesgo potencial grave.

En esta opinión, las categorías 1 y 2 quedan alcanzadas por la responsabilidad del comité de ética, pero la autorización de las categorías 3 y 4 corresponde a una autoridad nacional distinta de ANMAT que el Estado tiene obligación de crear (Adjuntos 3-4).

Pese a que varias reacciones a la nota sostienen que el sistema ético-jurídico actual y los procedimientos que se realizan para autorizar las investigaciones médicas en menores de 16 años, tiene suficiente legitimidad, yo opino en contrario. Por eso es que la cuestión más grave que he sostenido, respecto a las solicitudes de investigaciones sobre personas que no tienen la capacidad para dar su consentimiento según lo exigen los artículos 58 y 59 del Código Civil y Comercial (CCyC), es que en Argentina, con la legislación vigente y hasta no disponer de una ley nacional sobre investigaciones en salud que las regule, la aprobación de los representantes legales de esas personas y/o de los comités de ética, y en último término las disposiciones de la ANMAT, no tienen competencia para permitir la realización de esas investigaciones y los actos que las autoricen son jurídicamente nulos.

El Comité de Ética del Hospital Ramos Mejía, que aprobó el estudio, sostiene entre sus fundamentos que “El código reconoce el principio de autonomía progresiva del menor - con jerarquía constitucional desde la incorporación de la Convención de los

derechos del niño a nuestra Constitución- el que debe regir la interpretación para decidir sobre la competencia del menor según su grado de madurez para ejercer sus derechos, en este caso consentir sobre su participación en investigación”. Pero no es posible imaginar qué progresividad pueda tener la autonomía de un recién nacido como no midiéramos la misma en una escala de minutos y no de años. Como si el autor se hubiera dado cuenta de la inconsistencia de su argumento, a continuación dice que “En caso de que no pueda ejercerlos por falta de madurez serán sus progenitores o representantes legales a falta de ellos, a través de quienes se representarán sus decisiones”. Pero no ofrece ninguna cita jurídica que otorgue fundamento a lo que afirma.

Por eso afirmo que estas investigaciones deben suspenderse de inmediato y solicitar al Congreso el debate de una ley nacional en la materia. Pero al hacerlo, pido que juristas con alta idoneidad nos indiquen cuáles son o deberían ser las normas jurídicas que habiliten los ensayos clínicos con medicamentos en armonía con la Constitución Nacional como ley suprema, que por el artículo 7 del Pacto Internacional de Derechos Civiles establece que “nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos”, y con lo que afirma el Código Civil y Comercial en sus artículos 58 y 59 en materia de investigaciones en salud, y en otros artículos respecto de la inviolabilidad de la persona humana, las afectaciones a la dignidad, las limitaciones de los actos peligrosos, la disposición de los derechos personalísimos, y los actos de disposición sobre el propio cuerpo de los menores.

Los recién nacidos y los menores tienen derecho a la salud, esto es a los beneficios que el estado de los conocimientos médicos disponen para la atención de la salud, pero esto no debe confundirse con las investigaciones en las que raramente existe una alta probabilidad de beneficio directo. Y es por eso que una ley nacional debe regular las diversas alternativas de riesgo/beneficio esperable.

Finalmente, la expresión “conejillo de indias” (guinea pigs), en su sentido relacionado a las investigaciones, fue acuñada en 1906 por George Bernard Shaw en su obra *A Doctor's Dilemma*, como reacción ante la vivisección y la muerte de miles de estos animales en las investigaciones sobre enfermedades infecciosas que se multiplicaron a finales del siglo diecinueve. En otra obra, Shaw comparó el trato de los niños con el de los conejillos de indias por el modo en que los adultos experimentaban con sus ideas y conductas.

A partir de entonces este vocablo pasó a ser el más popular y extendido para definir las actitudes no éticas en el trato de las personas en las investigaciones y para marcar la diferencia entre una participación auténticamente voluntaria o un uso de las personas sin respetarlas como sujetos morales y de derecho. El término es el vocablo más efectivo en todo el mundo para señalar en las investigaciones en particular, el deber más general a todos los actos humanos que el imperativo ético kantiano nos impone de tratar a las personas como fines en sí mismos y nunca como medios.

P.D. Horas antes de que mi nota “Investigar con Respeto” se publicara, tomé conocimiento de que el protocolo sobre Raltegravir también fue aprobado en la Fundación Huésped – aunque el Dr. Cahn nada dice de ello en su réplica “La

investigación clínica salva vidas”- y en el Hospital Fernández. La gravedad de esta situación supera lo que he considerado en mi nota y confirma la necesidad de una seria investigación sobre la situación de los ensayos clínicos sobre medicamentos en la Argentina y una completa información pública sobre los resultados que arroje ese estudio.

Adjunto 1 Disposición Número 14238, Buenos Aires, 29 de diciembre de 2016

Visto el expediente No 1-0047-0002-000145-15-4, del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

Considerando: que por las presentes actuaciones la firma Fundación IBIS para la investigación HIV/Sida en representación de Westat solicita autorización para efectuar el Ensayo Clínico denominado: Ensayo Clínico de Fase I para Evaluar la Farmacocinética de raltegravir en neonatos expuestos al VIH-1 que representan alto riesgo de contraer la infección por VIH-1. IMPAACT P1110 Versión 1.0 final del 10/12/12. Protocolo Memo local para el desarrollo del estudio IMPAACT en Argentina 4/7/16 y Memo local para el desarrollo del estudio IMPAACT P1110 en Argentina, versión 1 con subestudio Farmacogenética.

Adjunto 2: Carta del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires al Investigador Principal, con fecha 12 de mayo de 2009

A Investigador principal,

REF: Protocolo “Estudio Prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia de BAY 41-6551 como tratamiento adyuvante en pacientes con neumonía por gram-negativos intubados y mecánicamente ventilados”.

En relación a su cara del día 6 de mayo de 2009: VISTO que solicita que este Comité considere la revisión de su decisión de fecha 9 de febrero de 2009, en el que decidió dejar en suspenso su dictamen acerca del protocolo de referencia hasta tanto se disponga de una regulación normativa que se expida sobre las condiciones de aprobación de protocolos de investigación biomédica en pacientes con estado crítico bajo tratamiento en terapia intensiva.

CONSIDERANDO que en su carácter de Investigador del protocolo de referencia solicita que se evalúe la posibilidad de autorizar un procedimiento excepcional que subsane en este caso la falta de sustento normativo; y que dicho procedimiento consistiría en una revisión caso por caso por parte de este Comité del proceso de Consentimiento tomado a familiares cercanos de los pacientes a ser incluidos, y teniendo en cuenta todas las premisas que se establecieran para considerar aceptable la realización de dicho Consentimiento.

Y EVALUANDO

- el alto compromiso del Investigador para el respeto de todos los requisitos exigidos por el Comité de Ética y la Autoridad regulatoria nacional;

- que ese compromiso fuera asumido en modo presencial ante los organismos mencionados;
- que este Comité ha identificado como problema central de su observación respecto a la falta de un marco normativo, el problema de una decisión legítima, tanto ética como legalmente, para la inclusión en Investigaciones Biomédicas de personas sin la capacidad de dar su Consentimiento;
- que no obstante dicha observación, es criterio propio de este Comité el considerar como válidas -dentro de los límites establecidos por un marco normativo- las decisiones subrogadas ejercidas por los familiares en representación de los intereses de las personas propuestas para participar de una investigación biomédica;
- que atendiendo a ese criterio, y en modo excepcional debido a la inexistencia del obligado marco normativo, este Comité ha considerado que el procedimiento de revisión caso por caso le permite asegurar, hasta donde su responsabilidad lo permite, la protección de las personas que sean incluidas dentro del estudio de referencia;

POR TANTO este Comité de Ética, después de haber atendido a la solicitud del investigador para revisar su decisión previa, decide autorizar la realización del estudio de referencia en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires sujeto a las siguientes condiciones:

- I. El Investigador deberá dar cumplimiento al Plan General de Seguimiento establecido por las Pautas Operativas de la Comisión de Investigaciones Biomédicas para todo protocolo de acuerdo con las siguientes consideraciones:
 1. Antes de incorporar personas a los protocolos farmacológicos aprobados, el Investigador principal hará llegar a la Comisión una copia de la aprobación por el organismo regulador nacional (ANMAT) del estudio propuesto. El Investigador también informará sobre aquellos protocolos aprobados por la Comisión y que no resultaran aprobados por la ANMAT, cualquiera sea su causa.
 2. Al momento de incorporar el primer paciente al estudio, el investigador deberá informar a la Comisión de haber dado inicio al protocolo de investigación antes aprobado.
 3. El Investigador deberá informar a la Comisión sobre toda nueva enmienda al protocolo, al Consentimiento Informado o al Manual del Investigador.
 4. El Investigador deberá informar a la Comisión sobre todo evento adverso observado durante la conducción del estudio sea relacionado o no según criterio de los investigadores o patrocinadores.
 5. El investigador deberá poner en conocimiento de la Comisión toda nueva información relacionada con la ecuación riesgo-beneficio del estudio, sea que esta información sea brindada por investigadores, patrocinantes, comités de ética o agencias reguladoras de nuestro país o del extranjero. El investigador prestará especial atención a la importancia de la información considerada y tratándose de eventos adversos serios relacionados con el estudio o el producto de investigación que hagan presuponer una eventual afectación de la seguridad, del bienestar, o los derechos de los participantes en la investigación; deberá brindar esta información en modo inmediato.
 6. En el caso de suspensión o terminación prematura del estudio, el Investigador notificará a la Comisión de las

razones y deberá entregar un resumen de los resultados obtenidos hasta esa fecha.

7. Al momento de cerrar un estudio el Investigador notificará a la Comisión de ese cierre, e incluirá en su informe el número de pacientes seleccionados, incluidos y randomizados, el número y tipo de eventos adversos, así como las desviaciones del estudio realizado en el Hospital de Clínicas.
8. En el caso de estudios multicéntricos, cuando esté disponible el informe final de un estudio el Investigador hará llegar a la Comisión una copia del mismo.
9. La aprobación de los protocolos que no reciban enmiendas al mismo, a la Hoja de Información al Paciente o al Formulario de Consentimiento tendrá la validez de 1 (un) año. Esta aprobación se renovará automáticamente si la Comisión no hace llegar observaciones al Investigador.
10. Cualquiera de los protocolos aprobados podrá ser interrumpido por el Comité de Ética en caso que el mismo disponga de información relevante para fundamentar esa decisión.
11. Los procedimientos de seguimiento de las investigaciones cumplirán los mismos requisitos de consenso y mayoría adoptados para los procedimientos de decisión. El Investigador será informado por escrito de la decisión adoptada por la Comisión en su revisión de seguimiento y le será indicada la confirmación, modificación, suspensión o revocación de la decisión previa.

- II. El investigador deberá dar cumplimiento a las siguientes consideraciones particulares:

1. Después de que el investigador haya identificado a un paciente que cumpla con los criterios de inclusión del protocolo, le propondrá a sus familiares la participación de dicho paciente en el estudio, brindándoles toda la información correspondiente para su libre evaluación.
2. El Investigador deberá contactar a dichos familiares con la Secretaría del Comité de Ética para que éste pueda realizar una evaluación de la información y voluntad de los mismos en orden a la autorización de participación caso por caso.
3. Tan pronto como sea posible, el Investigador deberá informar al paciente de haber sido incluido en el estudio, responderá a todas sus preguntas, y le informará de su derecho a retirarse de la investigación sin consecuencia alguna para su debida atención y cuidados en salud.
4. El Investigador deberá informar de todo evento adverso serio en el término de una semana de ocurrido.
5. El retiro de todo paciente que participe en el protocolo, tanto si ese retiro se debe a criterios propios del estudio o a la decisión de familiares o pacientes, deberá ser informado en el término de una semana.

Juan Carlos Tealdi
Coordinador Académico

Adjunto 3: Carta del Comité de Ética del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires a la ANMAT, con fecha 11 de marzo de 2014

Sr Administrador Nacional de la ANMAT
Dr Carlos Chiale
S___/___D

Me dirijo a usted para adjuntarle a la presente el informe de evaluación del protocolo N0 TR701-132 titulado “Estudio de FAse 3, aleatorizado, doble ciego para comparar TR-701 Acido Libre y Linezolid en pacientes ventilados con neumonía nosocomial por gérmenes Gram positivos”, patrocinado por Trius Therapeutics Inc, acompañado del anexo con las pautas que el Comité de Ética del Hospital de Clínicas ha establecido para sus procedimientos operativos incluyendo aquellos supuestos de investigación para las que no existe un marco normativo que actualmente las regule en nuestro país.

Sin más lo salud cordialmente

Juan Carlos Tealdi
Director

Adjunto 4

Comité de Ética del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, 4 Marzo 2014

Pautas para la evaluación de investigaciones biomédicas en personas incapaces o con su capacidad restringida

Toda persona incapaz o con su capacidad restringida para expresar su libre voluntad y dar un consentimiento libre e informado, sólo podrá ser incorporada a investigaciones biomédicas en centros de investigación acreditados, que cuenten con servicios de atención de salud con la complejidad necesaria para asistir a la enfermedad en estudio y a los posibles eventos adversos que tenga la investigación, y que posean un comité de ética para la evaluación y monitoreo de los estudios propuestos. Esta evaluación y monitoreo no podrá ser subrogada. Las investigaciones deberán cumplir con todas las exigencias legales aplicables y con las normas nacionales e internacionales que otorguen mayor protección de los derechos de las personas que participen en investigaciones biomédicas.

Teniendo en cuenta la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005) y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2013), así como el conjunto de normas éticas y legales del derecho internacional comparado, con especial atención a los países con gran desarrollo de investigaciones y al derecho internacional de los derechos humanos, y sujetos al principio de subordinación a la norma que otorgue mayor protección a la vida, la integridad, la libertad y el bienestar de las personas, la evaluación de esas investigaciones tendrá como guía a los criterios siguientes:

(I). INVESTIGACIONES CON BENEFICIO POTENCIAL REAL Y DIRECTO

- 1).-Los resultados de la investigación tienen una razonable potencialidad de producir un beneficio real y directo para la salud del individuo;
- 2).-Una investigación de efectividad semejante no puede ser realizada en individuos capaces de dar su consentimiento;
- 3).- Existe una razonable y aceptable relación riesgo/beneficio en acuerdo con los mejores intereses del paciente;
- 4).-La persona que será sometida a investigación ha sido suficientemente informada de sus derechos, de un modo

adaptado a su posibilidad de entender, para alcanzar su mayor grado de comprensión de los mismos.

5).- La autorización para participar en la investigación ha sido dada específicamente y por escrito por el representante legal o por la/s persona/s que esté/n a cargo de la asistencia o cuidado del mismo, y después de haber recibido toda información legalmente requerida;

6).- La persona a incluir en la investigación no se opone a ello.

7). Todo el procedimiento ha sido verificado, evaluado y autorizado por el Comité de Ética de Investigación Biomédica.

(II). INVESTIGACIONES SIN BENEFICIO DIRECTO, CON RIESGO MÍNIMO Y BENEFICIO INDIRECTO

De modo excepcional:

Cuando la investigación no cumpla con la condición de una razonable potencialidad de producir un beneficio real y directo para la salud del individuo,

Se podrá autorizar la realización de la misma en tanto cumpla con los parágrafos 2. a 7. del apartado (I);

Si el estudio tiene un riesgo mínimo;

Y el objetivo de contribuir -a través de un progreso significativo en la comprensión científica de la condición, trastorno o enfermedad del individuo- a resultados que puedan brindarle beneficios al investigado o a otras personas en su misma condición.

(III). INVESTIGACIONES SIN BENEFICIO DIRECTO, RIESGO MAYOR AL MÍNIMO, Y ALTO POTENCIAL DE BENEFICIO EN SALUD

Cuando la investigación tenga un riesgo mayor al mínimo y por tanto no cumpla con las condiciones generales de riesgo/beneficio establecidas para aprobar una investigación que incorpore personas incapaces o con restricción de su capacidad para tomar decisiones;

Pero tenga como finalidad el progreso científico para la comprensión, prevención o alivio de un serio problema que afecte la salud o el bienestar del grupo de personas al que pertenezcan las personas a ser incorporadas a la investigación, y sus resultados puedan brindarle beneficios al investigado o a otras personas en su misma condición;

La autorización podrá ser dada por la autoridad nacional legalmente establecida para la protección de los derechos de las personas que participan en investigaciones biomédicas (¿Ministerio Público de la Defensa; Ministerio de Justicia y Derechos Humanos?), después de la consulta a una comisión nacional interdisciplinaria y autónoma integrada por expertos en bioética de la investigación y con participación pública.

(IV). INVESTIGACIONES CON RIESGO POTENCIAL GRAVE

Se trata de investigaciones con riesgo de ocasionar la muerte, o de poner en serio peligro la vida, la identidad o la integridad de las personas, en particular por su probabilidad de causar anomalías o malformaciones congénitas, incapacidades significativas o persistentes, lesiones prolongadas o daños permanentes en las personas o en las generaciones futuras.

Cuando la investigación sea clasificada como de *riesgo potencial grave*, la autorización podrá ser dada por la autoridad nacional de aplicación legalmente establecida (¿Ministerio Público de la Defensa, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos?), en tanto cumpla con los parágrafos 2 a 7 del apartado (I), se adecúe a las exigencias normativas específicas para ese tipo de investigaciones, y haya tenido dictamen favorable de una comisión nacional interdisciplinaria y autónoma integrada por expertos en bioética de la investigación después de una consulta pública sobre el tema.

EE UU. ¿Están poniendo a los bebés en riesgo a sabiendas?

(*Babies knowingly put in harm's way?*)

Public Citizen, 14 de junio de 2017

<https://www.citizen.org/media/press-releases/after-learning-faulty-equipment-could-endanger-babies-clinical-trial-leaders-0>

Traducido por Salud y Fármacos

Documentos que acaban de hacerse públicos parecen demostrar que los investigadores principales de un ensayo financiado por el gobierno federal en el que participan niños prematuros fueron alertados de que los monitores de oxígeno que se estaban utilizando en el ensayo tenían problemas serios - problemas que podrían haber puesto en peligro a los niños – pero decidieron seguir reclutando a recién nacidos sin corregir los problemas y sin notificar a las autoridades correspondientes o a los padres de los bebés

El ensayo clínico SUPPORT, financiado por el gobierno federal de EE UU comenzó en 2005, involucró a 1.316 neonatos prematuros en casi dos docenas de centros de investigación repartidos en todo EE UU. Los recién nacidos fueron asignados al azar para recibir diferentes cantidades de oxígeno, ya fuese en un rango bajo o alto. El último bebé fue inscrito en 2009, pero los investigadores siguieron recopilando datos de seguimiento de un gran grupo de sujetos a largo plazo, hasta que cumplieron 6-7 años.

A la luz de la información, Public Citizen y dos reconocidos expertos en bioética, Ruth Macklin, PhD, JD y Lois Shepherd, enviaron hoy una carta a la Oficina de Protección de Sujetos Humanos de Investigación (OHRP) - una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS)- pidiendo a la oficina que investigara los hallazgos, sancionara a la parte responsable e informara a los familiares de los bebés inscritos en el ensayo. Puede leerla en inglés https://www.citizen.org/system/files/case_documents/170614_complaint_letter_to_ohrp-support_final-signed-with_enclosures.pdf "Lo que hemos descubierto es muy preocupante", dijo el Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. "Parece que los bebés en el experimento fueron puestos deliberadamente en peligro, pero no se notificó ni a los padres, ni a los comités de ética responsables de supervisar el experimento en las instituciones en donde se estaba realizando. Esto ha destrozado la red de seguridad, compuesta por múltiples capas, que se había previsto para proteger a los bebés, quienes eran los sujetos de este complejo experimento".

Cuando en 2013 Public Citizen se enteró del ensayo clínico, solicitó al gobierno que notificara a los familiares las graves faltas éticas que se habían producido durante el ensayo. La organización dijo que el ensayo había sido muy poco ético porque no se había notificado adecuadamente a los padres sobre los riesgos; los niños habían sido expuestos a un mayor riesgo de ceguera, daño cerebral y muerte.

Public Citizen también destacó el uso poco ético de los monitores de oxígeno que daban lecturas inexactas a propósito, para prevenir que los equipos médicos responsables de los bebés supieran a que grupo del ensayo habían sido asignados. DHHS reconoció las quejas de Public Citizen, pero hasta el momento se ha negado a hacer algo.

En abril de 2013, Public Citizen obtuvo a través de la Ley de Libertad de Información todos los registros de los NIHs relacionadas con la revisión y la supervisión del experimento. Después de que los NIHs arrastraran los pies y entregara documentos incompletos, Public Citizen demandó al DHHS, lo que provocó la liberación de decenas de miles de páginas durante el último año.

Los correos electrónicos revelan que, en junio de 2008, mientras se seguía inscribiendo a niños en el ensayo SUPPORT, los investigadores principales del ensayo recibieron información sobre los graves problemas de los monitores de oxígeno que se utilizaban en el ensayo. Estos problemas se debían a un defecto en el programa de software para calibrar y fueron descubiertos por investigadores de Reino Unido que estaban realizando un ensayo casi idéntico a SUPPORT.

Una observación particularmente preocupante que hicieron los investigadores de Reino Unido es que monitores defectuosos parecían provocar que algunos de los bebés fueran expuestos inesperadamente a más tiempo con niveles de oxígeno por debajo del rango considerado seguro. Los correos electrónicos muestran que el Dr. Neil Finer, investigador principal del ensayo SUPPORT, notificó a varios otros investigadores del ensayo y a los líderes de los NIHs que supervisaban el estudio. Finer dijo en un correo electrónico "esto es muy preocupante".

Finer también dijo en otro correo, "Ahora tenemos a más de 1.100 bebés y estamos cerca de nuestra meta de 1310 por lo que vamos a seguir como estamos". Public Citizen no encontró ninguna evidencia de que entidades que deberían haber sido informadas- y que tenían la autoridad para detener el ensayo (los comités de ética de investigación CEIS y la OHRP) – fueran informados sobre los monitores de oxígeno defectuosos.

La decisión éticamente apropiada hubiera sido que los investigadores hubieran suspendido inmediatamente la inscripción de sujetos en el ensayo, hubieran informado rápidamente a los responsables de los CEIS y hubieran esperado la respuesta de estos comités. "La decisión que aparentemente adoptaron los investigadores, si se confirma, representó una total indiferencia por la seguridad de los bebés en el ensayo y de violaciones graves de los principios éticos fundamentales y de los requisitos reglamentarios que rigen la investigación en seres humanos", agregó Macklin, distinguida profesora universitaria emérita, Albert Einstein College of Medicine.

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La nueva norma para informar sobre ensayos clínicos se queda corta (*New rule on clinical trial reporting doesn't go far enough*)

Chris Cai

Statnews, 21 de enero de 2017

<https://www.statnews.com/2017/01/17/clinical-trial-reporting-new-rule/>

Traducido por Salud y Fármacos

La industria del ensayo clínico, para quien trabajo, está en crisis.

Aproximadamente la mitad de los ensayos clínicos no se publican [1]. Los ensayos patrocinados por la industria tienen cuatro veces más probabilidades de producir resultados positivos que los que no están pagados por la industria [2]. E incluso cuando se reportan los ensayos, los investigadores no suelen compartir los resultados del estudio: casi el 90% de los ensayos registrados en clinicaltrials.gov no incluyen los resultados [3].

No informar sobre los resultados del ensayo clínico pone a los pacientes en riesgo. Este es un ejemplo: GlaxoSmithKline, el fabricante del antidepresivo Paxil, recientemente pagó US\$3.000 millones por no revelar datos de los ensayos que demuestran que Paxil no sólo no es más efectivo que el placebo, sino que también se relaciona con un aumento de los intentos de suicidio entre los adolescentes [4].

La eficacia de las estatinas [5], del Tamiflu contra la gripe [6], de los antipsicóticos

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16452559%5Buid%5D%20OR%2016452565%5Buid%5D&cmd=DetailsSearch>) y

de otros medicamentos ha sido cuestionada porque se informó inadecuadamente de los resultados. Sin la divulgación completa de los resultados de los ensayos, los médicos no pueden tomar decisiones informadas para sus pacientes. El reglamento recientemente aprobado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (final rule) exige que todos los ensayos clínicos patrocinados por los NIH publiquen sus resultados en ClinicalTrials.gov [7]. Una política complementaria de los NIH (<https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2016-22379.pdf>) requiere que todos los estudios financiados por los NIHs se registren e incluyan un resumen de sus resultados en ClinicalTrials.gov, incluyendo aquellos que no están cubiertos por el nuevo reglamento.

No informar sobre los resultados de los ensayos acarrea multas de US\$11.833 por día. Los investigadores tienen 90 días desde que se promulgó la norma, el 18 de enero de 2017, para cumplirla. El NIH [8] ha publicado excelentes resúmenes de la norma y también el *New England Journal of Medicine* [9].

El reciente reglamento debería contribuir a solucionar algunas de las tendencias preocupantes de la industria de los ensayos clínicos. Aclara los ambiguos requisitos de información y requiere explícitamente que los investigadores presenten los resultados de los ensayos clínicos, los eventos adversos y los métodos estadísticos. Son pasos en la dirección correcta, que

podrían limitar las prácticas no científicas que plagan la industria de los ensayos clínicos.

Pero el nuevo reglamento no es suficiente, sobre todo porque la FDA carece del personal y no tiene voluntad política para hacer que se cumpla adecuadamente. Como STAT informó en diciembre de 2015 [10], la FDA no ha impuesto ni una sola multa por informar incorrectamente sobre los ensayos clínicos. Los representantes de la FDA citan complejidades legales y falta de personal, sin embargo, los críticos han señalado que la FDA está de facto en la nómina de la industria farmacéutica [11]. La ley Prescription Drug User Fee Act permite que la FDA complemente su presupuesto cobrando tasas a las compañías farmacéuticas que solicitan la comercialización de medicamentos. Durante el año fiscal 2015, la FDA ingresó US\$855 millones por este concepto (<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UserFeeReports/FinancialReports/PDUFA/UCM499022.pdf>).

El actual comisionado de la FDA, el Dr. Robert Califf, ha dicho que la FDA no contratará a personal adicional para hacer cumplir el nuevo reglamento [12]. Eso es un error. ¿Cómo podemos esperar que se cumpla la norma? Yo trabajo en un grupo de investigación que lleva a cabo más de una docena de ensayos clínicos y sé de primera mano que los investigadores no tienen interés en informar los resultados de los ensayos clínicos a no ser que haya fuertes incentivos para hacerlo - como son los sistemas de monitoreo y la amenaza de multas.

En un mundo perfecto, la FDA recibiría más presupuesto para contratar empleados para independientemente hacer cumplir este reglamento. Mientras tanto, los investigadores pueden analizar las prácticas de divulgación de información de sus propias instituciones o firmar la petición de la campaña AllTrials. Otro proyecto llamado OpenTrials, una colaboración entre Conocimiento Abierto Internacional (Open Knowledge International) y el laboratorio de datos de la Universidad de Oxford (University of Oxford Data Lab), tiene como objetivo "localizar, emparejar, y compartir todos los datos y documentos disponibles al público, de todos los ensayos realizados, con todos los medicamentos y otros tratamientos, a nivel mundial". Están buscando voluntarios para que presenten los datos de los ensayos clínicos.

Sé por experiencia personal que informar sobre los ensayos clínicos puede ser tedioso y poco gratificante. Pero el intercambio transparente de datos científicos es parte integral de la medicina basada en la evidencia y de la salud pública. Si bien el nuevo reglamento es un paso en la dirección correcta, el público y la comunidad de investigación tienen que apoyar esfuerzos como los de AllTrials y OpenTrials.

Chris Cai is a clinical research coordinator at Massachusetts General Hospital in Boston.

Chris Cai es un coordinador de investigación clínica del Massachusetts General Hospital

Referencias

1. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J. Dissemination and publication of research findings : an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14(8) <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta14080#/abstract>
2. Lexchin J, Bero L et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1167> (Published 29 May 2003) <http://www.bmj.com/content/326/7400/1167.long>
3. Zarin DA, Tse T et al. Trial Reporting in ClinicalTrials.gov — The Final Rule. *N Engl J Med* 2016; 375:1998-2004 November 17, 2016DOI: 10.1056/NEJMSr1611785 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1611785>
4. Le Noury J, Nardo JM et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; ;351:h4320 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4320> (Published 16 September 2015) <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h4320>
5. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K (2007) Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug–Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. *PLoS Med* 4(6): e184. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040184>
6. Loder E et al. The Tamiflu trials. *BMJ* 2014; 348:g2630 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2630> (Published 09 April 2014)
7. Piller C. New federal rules target woeful public reporting of clinical trial results. *Statnews*, 16 de septiembre de 2017. <https://www.statnews.com/2016/09/16/clinical-trials-reporting-rules/>
8. NIH. Summary of HHS/NIH Initiatives to Enhance Availability of Clinical Trial Information. 15 de septiembre de 2016 <https://www.nih.gov/news-events/summary-hhs-nih-initiatives-enhance-availability-clinical-trial-information>
9. Zarin DA, Rse T et al. Trial Reporting in ClinicalTrials.gov — The Final Rule. *N Engl J Med* 2016; 375:1998-2004 November 17, 2016DOI: 10.1056/NEJMSr1611785 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1611785#t=article>
10. Piller C. Health officials call for better enforcement on clinical trial reporting. *Statnews*, 22 de diciembre de 2015 <https://www.statnews.com/2015/12/22/clinical-trials-reporting-enforcement/>
11. La Mattina J. Marcia Angell's Attacks on Pharma Have Lost all Credibility. *Forbes*, 14 de diciembre de 2012 <https://www.forbes.com/forbes/welcome/?toURL=https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2012/12/14/marcia-angells-attacks-on-pharma-have-lost-all-credibility/&refURL=&referrer=#e33c7fe4b951>
12. Piller C. New federal rules target woeful public reporting of clinical trial results. *Septiembre* 16, 2016 <https://www.statnews.com/2016/09/16/clinical-trials-reporting-rules/>

"No hay más excusas" los principales financiadores globales se posicionan a favor de la transparencia de los ensayos clínicos (*"No more excuses" as major global research funders take strong lead on clinical trial transparency*)

All Trials, 17 de mayo de 2017

<http://www.alltrials.net/news/funders-agree-to-who-standards/>

Traducido por Salud y Fármacos

Algunos de los mayores financiadores de investigación del mundo y ONGs se pusieron de acuerdo en adoptar los exigentes estándares de la OMS sobre la transparencia de los ensayos clínicos. Esto significa que todos los ensayos clínicos que financien o apoyen serán registrados y sus resultados reportados.

En un comunicado conjunto (<http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2017/05/18-May-2017-joint-statement.pdf>),

nueve grandes patrocinadores incluyendo Médicos Sin Fronteras, la Fundación Bill y Melinda Gates, el Consejo Indio de Investigación Médica, el Consejo de Investigación de Noruega, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido y el Wellcome Trust se comprometen a desarrollar e implementar políticas que requieren que todos los ensayos que financien o cofinancien, patrocinen o apoyen sean inscritos en un registro público. También han acordado que todos los resultados de los ensayos serán revelados dentro de los plazos especificados en el registro o se publicarán en forma de artículo científico.

Los resultados de aproximadamente la mitad de los ensayos clínicos que se realizan alrededor del mundo no se publican, según varios estudios, a menudo porque los resultados son negativos. Al no publicarse, se tiene una imagen incompleta y engañosa de los riesgos y beneficios de las vacunas, los medicamentos y dispositivos médicos, y puede resultar en la utilización de productos sub-óptimos o incluso perjudiciales.

"Los financiadores de investigación están lanzando el fuerte mensaje de que no habrá más excusas para justificar la falta de publicación de los resultados de los ensayos clínicos mucho después de que se hayan terminado", dijo la Dra. Marie-Paule Kiény, Subdirectora General de Sistemas de Salud e Innovación en la OMS.

Los firmantes de la declaración también acordaron seguir de cerca el cumplimiento de los requisitos de registro y respaldar el desarrollo de sistemas para monitorear los informes de resultados.

"Necesitamos resultados oportunos de los ensayos clínicos para guiar las prácticas clínicas, así como tomar decisiones sobre la asignación de recursos para investigaciones futuras", dijo el Dr. Soumya Swaminathan, Director General del Consejo Indio de Investigación Médica. "Nos alegramos de que se hayan aprobado estándares internacionales para informar de resultados que todos pueden adoptar".

En 2015, la OMS publicó su posición sobre la divulgación de los resultados de los ensayos clínicos (<http://www.alltrials.net/news/who-calls-for-all-clinical-trial-results-to-be-published/>), la cual define los plazos para informar de resultados, y solicitó que se publicaran los resultados de los ensayos más antiguos que todavía no han sido reportados. Esta posición es consistente con la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki de 2013.

El acuerdo que hoy han alcanzado algunos de los financiadores más importantes de la investigación que se hace en el mundo y ONGs internacionales significa que los miles de ensayos que anualmente se realizan tendrán que cumplir con los principios éticos que se describen en ambas declaraciones.

"Exigir que se publique el resumen de los resultados de los ensayos clínicos y que estén disponibles gratuitamente en registros de acceso libre a los dos meses de la finalización del estudio es bueno tanto para la ciencia como para la sociedad", dijo el Dr. Jeremy Farrar, director del Wellcome Trust. "Esto no sólo ayudará a asegurar que los resultados de la investigación son más fáciles de encontrar, sino que también disminuirá los sesgos

de publicación, que actualmente favorecen a los ensayos con resultados positivos".

La mayoría de estos ensayos y sus resultados estarán disponibles a través de la plataforma de registro de Ensayos Clínicos de la OMS, una base única de datos de ensayos clínicos globales que recopila datos de 17 registros de todo el mundo, incluyendo clinicaltrials.gov de EEUU, el registro europeo de ensayos clínicos, los registros de ensayos clínicos de China e India, y muchos otros.

El Dr. Ben Goldacre, uno de los fundadores de la campaña AllTrials, dijo: "Esto es realmente una noticia fantástica. No podemos tomar decisiones informadas acerca de los tratamientos que mejor funcionan mejor si los resultados de los ensayos clínicos que se han concluido no están a disposición de los médicos, investigadores y pacientes. El escándalo de la no publicación de los resultados de los ensayos clínicos ha surgido a partir de un problema de larga data que ha permitido que prevalezca la irresponsabilidad a lo largo de todo el ecosistema médico.

Constatar que las instituciones públicas que financian la investigación estén tomando el liderazgo es un alivio tremendo. Si todos los financiadores hacen lo que se han comprometido a hacer en esta declaración, no se quedarán simplemente en hacer promesas, también participarán en un cuidadoso proceso de auditoría abierta, para que todos puedan ver si han cumplido con sus políticas de transparencia. Es un gran día para los pacientes y para la reputación de la medicina".

Síle Lane, director de campañas y políticas internacionales de Sense about Science, que dirige la campaña AllTrials, dijo: "Esta es una gran noticia. Es una gran noticia para los pacientes que se ofrecieron como voluntarios para participar en los ensayos clínicos cuyos resultados nunca se han publicado; los investigadores que repiten los ensayos sin saber lo que había pasado; y una gran noticia para todos los que esperan que nuestros médicos sepan si nuestros medicamentos funcionan.

Es importante sobre todo ver como los firmantes solicitan el desarrollo de sistemas para monitorear si los resultados se comparten. Necesitamos formas de controlar los resultados que desaparecen. Esto ayudará a elogiar a las organizaciones que encuentren formas de compartir los resultados y llamar la atención a las que nos estén fallando".

April Clyburne-Sherin, directora de la campaña en AllTrials EE UU, dijo: "Este grupo de financiadores y organizaciones no gubernamentales está liderando la transición de la concientización a la acción. La política de registro y de presentación de resultados, la supervisión de su cumplimiento y los mecanismos para hacer que se cumpla son el estándar de oro que se utilizará para evaluar a otras organizaciones y patrocinadores de ensayos clínicos. Otros organismos de investigación clínica deberían ver esto como una oportunidad para mejorar e igualar sus estándares. Este es un punto de inflexión en nuestra conversación sobre el problema de los ensayos clínicos no publicados.

Hoy, los líderes de la comunidad de los ensayos clínicos han adoptado un nuevo *status quo* donde se registran todos los ensayos clínicos y se informan todos sus resultados".

Lisa Bero, co-presidente del consejo directivo de Cochrane dijo: "La adopción de las normas de la OMS por los principales financiadores y ONGs es una señal clara de que todos los resultados de los ensayos clínicos deberían estar disponibles al público. Esperamos que otros también adopten estos estándares y confiamos en ver informes regulares de avance sobre la implementación de esta política.

Los autores de las revisiones Cochrane con frecuencia tienen dificultades para obtener los resultados de los ensayos clínicos no publicados, por lo que este compromiso proporcionará datos valiosos. En el futuro, será útil establecer estándares detallados para informar sobre los resultados de todos los resultados de los ensayos y verificar que pueden utilizarse en las revisiones sistemáticas. Asegurar que los resultados de los ensayos clínicos están disponibles facilita que los responsables políticos, los médicos, y los individuos tengan acceso a la mejor información disponible para tomar decisiones informadas sobre la salud y el cuidado de la salud".

El Dra. Micaela Serafini, Directora Médica, Médicos Sin Fronteras dijo: "La notificación oportuna de todos los resultados de los ensayos clínicos es de suma importancia para MSF, nos permitirá tomar decisiones bien informadas en aspectos relacionados con las estrategias de salud, tratamientos y diagnósticos. Apoyamos totalmente este movimiento hacia una mayor transparencia y rendición de cuentas en la investigación clínica".

El Dr. Trevor Mundel, presidente, Salud Global, Fundación Bill y Melinda Gates, dijo: "Es una de las mejores prácticas del siglo 21 - y una parte esencial del contrato social que sustenta la investigación médica - que los datos de los ensayos clínicos deberían estar disponibles antes de un año después de la finalización del ensayo clínico. Apoyamos enérgicamente los esfuerzos de la OMS para establecer un estándar global para informar sobre resultados dentro de este plazo, que en la práctica también requerimos de los investigadores que financiamos".

El Dr. David C. Kaslow, vicepresidente de medicamentos esenciales de PATH dijo: "PATH sigue profundamente comprometido con la divulgación oportuna y pública de los resultados de los ensayos clínicos para acelerar el desarrollo de nuevas intervenciones y asegurar el acceso y la transparencia de los datos de seguridad y eficacia, sin importar si son positivos o negativos. La aplicación plena y coherente de los estándares de la OMS para la información de los resultados de los ensayos clínicos es un paso importante hacia una mejor comprensión de los riesgos y beneficios de las vacunas, los medicamentos y dispositivos médicos, y el uso óptimo de las nuevas intervenciones".

Si algún financiador de investigación, organización benéfica, organizaciones no gubernamentales sin fines de lucro o entidades gubernamentales que supervisan ensayos clínicos desean unirse a la declaración, pueden ponerse en contacto con Vaseeharan Sathiyamoorthy en moorthyv@who.int

Australia publicará los resultados de los ensayos clínicos
(Australia to publish laboratory testing results Australia) Ver en
Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en
Asía y Pacífico

WHO Drug Information Vol. 31, No. 1, 2017 p. 37

http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO_DI_31-1_RegulatoryNews.pdf?ua=1

Traducido por Salud y Fármacos

China propone cambios a los ensayos con medicamentos y a las leyes de importación de API (China proposes changes to drug trials and API importation laws)

MacDonald G

In-Pharma, 3 de abril de 2017

http://www.in-pharmatechnologist.com/Product-Categories/Regulations/China-proposes-changes-to-drug-trial-and-API-importation-laws?utm_source=newsletter_product&utm_medium=email&utm_campaign=07-Apr-2017&c=75U9PUMantTiPIUvEhJ0IjD78OJBo8rZ&p2=

Traducido por Salud y Fármacos

Los reguladores chinos han propuesto cambios a las regulaciones sobre ensayo clínicos.

Los cambios propuestos, que se han presentado en un borrador de regulación de la FDA china el 17 de marzo tienen por objetivo

que los ensayos clínicos sean más cortos y reducir el tiempo que se necesita para la aprobación para satisfacer la demanda pública de nuevos medicamentos.

Ahora los medicamentos solo se pueden testar en China si ya han sido testados en fase superiores (fases 2 y 3) o han sido aprobados en otras partes. La nueva regulación quitará este requisito, lo que permitiría que los centros chinos pudieran ser incluidos en estudios multicéntricos.

Otra propuesta permitiría a los productores de medicamentos extranjeros con operaciones en China importar medicamentos de pequeñas moléculas y biológicos antes de que el producto ha sido aprobado. Al presente, los medicamentos importados necesitan que se hayan aprobado por lo menos en un país.

La FDA china también sugirió que las empresas de medicamentos cuyos ensayos multicéntricos incluye un centro en China deberían pedir la aprobación tan pronto como se completa el ensayo.

La agencia también dijo que espera simplificar las reglas de registro de aquellos medicamentos que se han testado en in ensayos multicéntricos y no exigir los requisitos de la registración del ensayo para ensayos de esos productos que se hagan después en China.

La FDA china ha pedido comentarios sobre estos cambios que ha propuesto.

Reclutamiento, Perspectivas de los Pacientes y Consentimiento Informado

Una iniciativa para inscribir más minorías en ensayos clínicos (Initiative aims to get more minorities in clinical trials)

J. Johnson

Capital Public Radio, 5 de abril de 2017

<http://www.capradio.org/articles/2017/04/05/initiative-aims-to-get-more-minorities-in-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

El año pasado, según la FDA, el 76% de los participantes en los ensayos clínicos eran blancos. Los latinos, afroamericanos y asiáticos han estado infra-representados en estos ensayos.

La Fundación de la Asociación Médica de California y su Red de Organizaciones de Médicos Étnicos (NEPO) esperan cambiar esto a través de una iniciativa para educarlos sobre los beneficios de los ensayos clínicos con medicamentos.

La fundación ha distribuido 350 posters a organizaciones de médicos y a sociedades médicas en California étnicos. La iniciativa también incluye un anuncio subsidiado por ser de interés público.

Como parte de la iniciativa, los médicos de NEPO están hablando más con sus pacientes sobre los beneficios de los ensayos clínicos con medicamentos.

La Dra. Margaret Juárez, presidenta de NEPO, dice que los ensayos no se limitan a enfermedades terminales. Un paciente

que no responde bien a su medicamento contra la diabetes podría ser elegible.

"Esto podría ser una línea de trabajo. Quizás hay ciertos medicamentos que funcionan en ciertas poblaciones, no lo sabremos hasta que hagamos la pregunta y hasta que inscribamos a los pacientes en el estudio", dice.

Capital Public Radio informó anteriormente de que la falta de confianza en el sistema de salud es una razón por la cual la gente de color no tiene interés en probar tratamientos nuevos. Experimentos médicos como el estudio de Tuskegee de la sífilis no tratada en hombres negros y entre 1973 y 1976 la esterilización, por parte del gobierno de EE UU de 3.406 mujeres indígenas estadounidenses sin su permiso son sólo un par de ejemplos.

Veronica Mijic, coordinadora del proyecto que trabaja con la Fundación de la Asociación Médica de California, dice que los médicos son un eslabón importante para conseguir que más personas de color participen en los ensayos con medicamentos.

"Cuando se recomienda a los pacientes de estas comunidades de color que participen en un ensayo clínico, aproximadamente tres cuartas partes de ellos dicen estar interesados en participar, pero antes de hablar con su médico, sólo una cuarta parte de esas poblaciones son realmente conscientes de que los ensayos clínicos pueden ayudarlos", dice Mijic.

Según la FDA, en 2016, el 7% de los afroamericanos y el 11% de los asiáticos participaron en ensayos con medicamentos. Mijic dice que alrededor del 1% de los latinos están involucrados en ensayos en todo el país.

Para encontrar el otro 90%: atraer pacientes naïve a estudios de artritis reumatoide (*Finding the other 90%: Attracting naïve patients to RA studies*)

FiercePharma, 19 de abril de 2017

http://www.fiercepharma.com/sponsored/finding-other-90-attracting-naive-patients-to-ra-studies?utm_medium=nl&utm_source=internal&mrkid=773439&mkt_tok=eyJpIjoiTURjMEI6ZzVOMiU1TXpjeCIsInQiOiJyS_U9OZEIZd2hhcDF6U2VzdHhFMUhhUUtEWExcL2wybFNyUXFuZ3lkUnZcL29RSIczeDJYNnI3aDI3RGtMeTVQTk5reUIEY3p6S0tUS0w4QIVMaHJrRDUYb2k2V2taZ3V2QkhYN0loK3NycjRHWW5WV014U2hlTWM0TEk0eU4xY3hjIn0%3D

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

Un estudio reciente realizado por el Centro Tufts para Estudiar el Desarrollo de Medicamentos, basado en una encuesta de 2.000 médicos y enfermeras, mayoritariamente residentes en EE UU y Europa, encontró que el 91% de los médicos se sienten "algo" o muy "cómodos" hablando con los pacientes sobre la oportunidad de participar en un ensayo clínico, pero en realidad refieren a menos del 0,2% de sus pacientes a ensayos clínicos [1]. En conjunto, más del 80% de los pacientes dicen estar dispuestos a participar en estudios clínicos, pero sólo alrededor del 10% lo hacen [2]. Además, documenta que si bien el 85% de los pacientes se sienten cómodos compartiendo con su médico cualquier información sobre investigación clínica que encuentren, sólo el 17% lo han hecho [3].

Y ¿qué pasa con los pacientes que están interesados en participar en un estudio clínico, pero no son elegibles? Cuando les preguntaron sobre los siguientes pasos después de descubrir que no calificaban, el 36% dejó de buscar un ensayo clínico en el que pudiera participar [3]. Este último dato indica que se están desperdiciando muchas oportunidades, si se tiene en cuenta que en este momento se puede elegir entre más de 130 estudios de Fase II-III para tratar la artritis reumatoide (AR), planificados o en curso y patrocinados por la industria (hay más de 210 si se considera cualquier tipo de patrocinador) [4].

Teniendo en cuenta la pequeña proporción de pacientes que participan en estudios clínicos, para una indicación que probablemente tiene el mayor número de competidores, no es de extrañar que los estudios de AR tarden más tiempo en completarse y / o requieran el uso de más centros de investigación para completar la muestra. También está claro que tienen la capacidad de atraer a más pacientes para participar en ensayos clínicos. La gran pregunta es ¿cómo puede lograrlo la industria? La respuesta sencilla es, necesitamos utilizar mejor los recursos disponibles y considerar el impacto de los criterios de elegibilidad de nuestros protocolos de estudio.

¿Qué opciones tenemos? Los dos ejemplos siguientes se centran en la plena utilización de los datos de que disponemos:

- **Criterios de elegibilidad del protocolo:** En los protocolos de AR, los niveles de proteína C reactiva (CRP) que deben

tener los pacientes para ser elegibles varían mucho de un estudio a otro. El análisis de los niveles de elegibilidad de la CRP en los estudios de AR que aparecen en Citeline Trialtrove indican que el rango está entre 3,0 y 30,0 mg / L. El nivel de CRP seleccionado para determinar la elegibilidad del paciente puede tener un efecto dramático en la disponibilidad de pacientes. Por ejemplo, la introducción de un criterio de elegibilidad de CRP ≥ 10 mg / L reduce el grupo de pacientes en aproximadamente 80%, mientras que un nivel ≥ 5 mg / L reduce el grupo de pacientes en aproximadamente 62% [5] – de repente, su población de pacientes elegibles se ha duplicado. Aunque obviamente no es tan simple, es evidente que si se tiene en cuenta este factor al desarrollar el protocolo la capacidad de reclutar pacientes cambia mucho, sobre todo cuando hay muchos ensayos clínicos sobre una misma patología.

- **Identificación de nuevos investigadores:** Como industria, tendemos a utilizar los mismos investigadores una y otra vez (incluso aquellos que anteriormente no cumplieron con las expectativas) y todos estamos compitiendo por captar su atención. Dado que se están haciendo muchos ensayos clínicos y no hay muchos pacientes, seguramente tiene sentido identificar reumatólogos que no hayan hecho investigación clínica y proporcionarles capacitación y apoyo para convertirlos en investigadores exitosos. Al hacerlo, obtenemos acceso a una población de pacientes sin explotar y estos pacientes, a su vez, obtienen la oportunidad de acceder a nuevas terapias – todos ganan. En EE UU, se pueden utilizar los datos anonimizados de pacientes, ubicarlos geográficamente y se puede obtener información sobre los médicos que los tratan y que se pueden convertir en investigadores activos. Esto posteriormente ofrece la posibilidad de identificar a otros investigadores, así como a otros centros de referencia.

Es evidente que hay mucha investigación sobre el tratamiento de la AR. Sin embargo, los retrasos en el reclutamiento de pacientes en última instancia conllevan retrasos en la obtención de nuevas terapias. Por lo tanto, es también evidente que no podemos realizar estudios de AR como lo hicimos en el pasado. Como industria, necesitamos atraer a los más del 90% de los pacientes que, por alguna razón, no participan en ensayos clínicos. La AR afecta aproximadamente al 1% de la población mundial [6]. En conjunto, estas estadísticas equivalen a aproximadamente 67 millones de pacientes con AR que no participan en estudios clínicos.

Referencias

1. Poor Physician and Nurse Engagement Contributes to Low Patient Recruitment Rates. Impact Report, Volume 19, Number 1, January/February 2017
2. BBK Healthcare, Inc./Harris Interactive, "The Will & Why Survey." *Reinventing Patient Recruitment: Revolutionary Ideas for Clinical Trials Success*, (Gower Publishing, Surrey, UK, 2006).
3. Report on the Decision to Participate. 2015 Perceptions & Insights Study. Center for Information and Study on Clinical Research Participation (CISCRP).
4. Citeline Trialtrove
5. LabCorp data
6. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2012;18:S295-302.

Los participantes en ensayos clínicos deberían tener algo que decir sobre los precios de los nuevos medicamentos (*Clinical trial participants should have a say in new drug pricing*)

S. Phillips Hey

Statnews, 18 de mayo de 2017

<https://www.statnews.com/2017/05/18/clinical-trials-participants-drug-pricing/>

Traducido por Salud y Fármacos

Las personas que se ofrecen voluntariamente a participar en ensayos clínicos con nuevos fármacos aportan un valioso servicio a las compañías farmacéuticas y al resto de nosotros. A cambio, creo que deberían tener algo que decir respecto al precio de esos medicamentos cuando lleguen al mercado. No sólo honraría su servicio, sino que también proporcionaría un mecanismo centrado en el paciente para reducir el precio de los nuevos medicamentos.

El alto costo de los medicamentos de venta con receta es un gran problema. Fue un tema central en las elecciones presidenciales del año pasado y sigue siendo un tema urgente para legisladores, políticos y el público. Uno de los principales retos es que a menudo no está claro cuál ha sido exactamente su costo. En la actualidad, parece que responde a un proceso de negociación entre las compañías farmacéuticas (que fijan el precio inicial), las compañías de seguros (que pagan la factura y fijan las primas) y los administradores de beneficios de farmacia (que negocian descuentos secretos en nombre de la compañía de seguros). Cada una de esas partes está ahora apuntando a las demás como responsables de ocultar el verdadero precio de los medicamentos y dar prioridad a las ganancias por encima de los beneficios del paciente y el bien público.

Pero un grupo que tiene mucho que decir sobre el costo de los medicamentos ha sido eludido en esta discusión: los individuos valientes que participan en los ensayos con medicamentos. Aunque nuestro sistema de supervisión y regulación de la investigación ha enfatizado durante mucho tiempo la vulnerabilidad de los participantes en el ensayo, creo que también están en una posición potencialmente poderosa.

No se pueden desarrollar ni comercializar nuevos medicamentos sin que haya personas dispuestas a participar en ensayos con fármacos patrocinados por las compañías farmacéuticas. Están esencialmente donando sus cuerpos, y en algunos casos sus vidas, para el beneficio de futuros pacientes - por no mencionar el enriquecimiento financiero de las compañías farmacéuticas. Propongo que cada compañía farmacéutica trabaje con los participantes en sus ensayos clínicos para fijar el precio máximo del nuevo medicamento, si se comercializa, e incluir este límite en un contrato obligatorio.

Esto transformaría lo que ha sido una donación unilateral por parte de los participantes en los ensayos clínicos en una negociación de dos vías.

Lo cual puede parecer imposible, incluso absurdo. Pero quédese conmigo un momento. La empresa farmacéutica ya establece un acuerdo formal con los individuos que participan en sus ensayos clínicos. Este es el documento de consentimiento informado. Primero se debe informar a los individuos sobre los detalles del ensayo y sus riesgos antes de que puedan inscribirse en él. Si

eligen aceptar los riesgos, firman el documento y pueden convertirse en participantes oficiales en el ensayo clínico.

Hoy en día, el consentimiento informado se presenta como una opción "o se toma o se deja". Propongo que los potenciales participantes estén facultados para decir: "Sí, permitiré que la empresa patrocinadora experimente en mi cuerpo sólo si acepta que no cobrará más de X dólares por este medicamento".

Los que dicen que no sólo quieren explotar a los pacientes y negociar un alto precio. Esperando lo mejor, las personas sin otras opciones a menudo se inscriben en ensayos clínicos para obtener acceso a terapias experimentales. De hecho, la gente generalmente no participa en ensayos con medicamentos si ya tienen acceso a opciones de tratamiento efectivas y asequibles. Si la gente está desesperada por participar en ensayos clínicos, puede parecer poco probable que estén dispuestos a resistir y negociar con las empresas. En los ensayos sobre el cáncer, por ejemplo, muchos participantes se enfrentan a una muerte casi segura y probablemente no vivirán para ver si la droga llega al mercado.

Pero esta vulnerabilidad de los participantes en el ensayo es la razón de mi propuesta, no va en detrimento de ella. Precisamente porque estas personas son vulnerables, debemos promulgar políticas que los empoderen. Exigir que las empresas contraten con los participantes los futuros precios de los medicamentos hace precisamente eso. Los participantes, de ser cuerpos para experimentación se convierten en individuos que trabajan para mejorar el conocimiento médico. Un contrato de precios ennoblece aún más sus sacrificios, les permite obtener opciones de tratamiento mejores y más accesibles para futuros pacientes.

Un posible reto para la adopción de esta política sería definir el proceso para establecer el valor razonable de estos medicamentos. Ya hay algunos métodos para hacerlo. Por ejemplo, los economistas de la salud han utilizado los llamados experimentos de elección para determinar el valor en dólares que las personas están dispuestas a pagar por determinados resultados en su salud. Estos métodos podrían incluirse en el proceso de consentimiento informado. Una vez se haya identificado una cohorte de posibles participantes en el ensayo, los economistas de la salud podrían trabajar con ellos y con la compañía farmacéutica patrocinadora para establecer una escala de precios según la eficacia del fármaco. Si las partes pueden ponerse de acuerdo en una escala justa, se incluiría en el contrato de consentimiento informado final y debería publicarse junto con los resultados del ensayo. Si no se llega a un acuerdo, el ensayo clínico no avanza.

Me doy cuenta de que esta idea no será del agrado de las compañías farmacéuticas, ya que a corto plazo debilita su posición económica. Sin embargo, creo que podría serles útil a largo plazo. Negociar los precios de manera justa y transparente con los participantes en los ensayos podría mejorar la relación entre la industria y el público, y protegería a las empresas del creciente coro de acusaciones por codiciosas y explotadoras.

No se requiere que las compañías farmacéuticas acepten la idea para que esta se implemente. El sistema actual de supervisión del ensayo clínico no se produjo voluntariamente. Fue impuesto por el Congreso en respuesta a la indignación pública, bien

justificada, por el abuso de los sujetos en el estudio de la sífilis en Tuskegee y otras investigaciones. La indignación pública por el abuso de los precios de los medicamentos podría impulsar a los legisladores a ampliar el contrato entre las compañías farmacéuticas y los participantes en los ensayos clínicos para decidir los precios.

Ahora, las empresas experimentan en los participantes de los ensayos clínicos sin asumir ningún compromiso de que los sacrificios de los sujetos serán honrados y redimidos por la comercialización de medicamentos más accesibles, eficaces y asequibles. El Congreso podría corregir esto diciendo que el documento de consentimiento informado no es válido sin un contrato de precios firmado entre el fabricante y los participantes.

Por supuesto, esta propuesta tiene sus propias complicaciones y desafíos. El proceso de negociación podría corromperse. Los participantes podrían valorar el tratamiento a un precio que la sociedad no puede pagar. Las compañías farmacéuticas podrían negarse a desarrollar los medicamentos necesarios si no pueden obtener beneficios tan altos como lo son ahora. Y este cambio en

la política de investigación no resolvería todos los problemas entorno al precio de los medicamentos.

Pero esto es lo que lograría. Otorgaría poder a los participantes y haría que las empresas de investigación y atención en salud tuvieran más interés en proteger mejor sus propios intereses y los de futuros pacientes. Se crearía un sistema transparente, centrado en el paciente para determinar el precio justo de los medicamentos. Proporcionaría a las compañías farmacéuticas la oportunidad de comprometerse más respetuosamente con sus futuros clientes y reparar parte de su empañada imagen pública. Y haría todo esto de una manera que no sólo es consistente con los principios principales de la ética de la investigación - el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia - sino que amplificaría su expresión.

Spencer Phillips Hey, PhD, es investigador en el Programa de Regulación, Terapéutica y Derecho del Brigham and Women's Hospital y miembro de la facultad del Centro de Bioética de la Escuela de Medicina de Harvard.

Comités de Ética

Comités de Ética de la Investigación en Brasil: un estudio con coordinadores

Marília de Queiroz Dias Jácome, Tereza Cristina Cavalcanti Ferreira de Araujo, Volnei Garrafa
Rev. Bioét. 2017;25(1):61-71

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo caracterizar el perfil y la operatividad de los Comités de Ética de la Investigación. Se les envió un cuestionario electrónico a los 645 comités existentes a la fecha y fue respondido por 129 coordinadores. Las respuestas se clasificaron por la frecuencia y el promedio y se sometieron a una prueba estadística. Los resultados obtenidos indicaron que la mayoría de los coordinadores finalizaron su magíster o doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud. Los comités funcionaban

hace más de nueve años en instituciones de educación superior, con apoyo institucional insuficiente. Se capacitaba a los miembros por medio de la lectura de las normas y directrices del Comité. La distribución de los protocolos se realizó por afinidad temática y la decisión grupal se estableció por consenso o por votación. Se concluyó que los comités están consolidados y cumplen con las normas éticas, pero necesitan dialogar más con los investigadores y con la Comisión Nacional de Ética de la Investigación.

Se puede acceder al artículo completo en castellano en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422017000100061&lng=en&nrm=iso&tlng=es y en http://www.scielo.br/pdf/bioet/v25n1/es_1983-8042-bioet-25-01-0061.pdf

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Interés

¿Podría una nueva estrategia de externalización mejorar los ensayos clínicos? (*Can a new outsourcing approach improve clinical trials?*)

E. Miseta

Clinical Leader, 25 de abril de 2017

<https://www.clinicalleader.com/doc/can-a-new-outsourcing-approach-improve-clinical-trials-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando las empresas dejaron de hacer ellas mismas los ensayos clínicos y empezaron a externalizarlos a las CRO, se tenía la esperanza de que fueran más eficientes y más económicas. Realizar ensayos clínicos conlleva un montón de gastos indirectos y estas empresas son caras. Cuando no se utilizan plenamente, pueden erosionar las ganancias.

Para muchas empresas farmacéuticas, la externalización parecía una solución natural. Una empresa especializada en la realización de ensayos contrataría a los investigadores, reclutaría a los pacientes, supervisaría los centros de investigación, recopilaría y gestionaría los datos, y entregaría una base de datos limpia al patrocinador. Todo lo que el patrocinador tendría que hacer es supervisar adecuadamente.

A medida que el modelo evolucionó y más compañías farmacéuticas aprovecharon la posibilidad de externalizar los ensayos clínicos, las CROs comenzaron a fusionarse o a realizar adquisiciones. Las CROs más grandes tienen ingresos anuales de miles de millones de dólares. Por desgracia, el crecimiento de las CROs también ha tenido alguna consecuencia negativa. Los asociados a la investigación clínica (Clinical Research Associates o CRAs), que solían recibir capacitación a través de sus empresas

patrocinadoras, ahora se quejan de no tener oportunidades de capacitación a no ser que ellos las busquen y las financien.

Los ejecutivos de las farmacéuticas con los que me comunico también se quejan del modelo de externalización. Sus quejas a menudo giran en torno a la gran rotación de personal en las CROs y las promesas de trabajar con un equipo y luego cambiarlo por otro. A algunos les preocupa trabajar con una gran CRO porque dudan de que su estudio obtenga la atención que merece. También les preocupa encontrar CROs con investigadores entrenados y experiencia en áreas terapéuticas específicas. He hablado con más de un gerente de operaciones y les preocupa que las CROs tengan los datos del estudio y no la empresa patrocinadora.

¿Hay solución?

Es poco probable que las grandes CROs se reduzcan de tamaño, y el problema de personal de las CRA no desaparecerá en el corto plazo. Si los CRAs bien entrenados empiezan repentinamente a ser codiciados, es probable que siga habiendo una gran rotación de personal en las CROs hasta que haya mayor disponibilidad de candidatos calificados. Para las empresas que quieran externalizar sus ensayos, pero que también están preocupadas por el tamaño de las CROs y su dotación de personal ¿hay alguna solución?

Un grupo piensa que ya tienen la respuesta. Cuatro compañías se han unido para formar un consorcio diseñado para proveer a las farmacéuticas un equipo dedicado de expertos en ensayos clínicos que se centren en hacer que los estudios sean más eficientes y rentables. Los miembros de la alianza son FMD K & L, inSeption Group, Pyxa Solutions y OneSource Regulatory, y el plan es agregar más miembros en el futuro.

FMD K & L ofrece servicios de gestión de datos, bioestadística, programación estadística, CDISC reclamaciones de eSubmissions y de seguridad de medicamentos. Pyxa Solutions ofrece I + D, publicación de documentos electrónicos, gestión global de documentos técnicos electrónicos comunes (eCTD) y servicios de consultoría de gestión sobre procesos de I+D, mejoras en los sistemas y en la implementación. OneSource Regulatory provee experiencia sobre regulaciones: pre-aprobación - estrategia reguladora y CMC; Post-aprobación - revisión promocional (reglamentaria y médica), aspectos relacionados con los servicios de salud y etiquetado de los productos farmacéuticos. El eje central del consorcio es inSeption Group, un proveedor de servicios fundado por un grupo con amplia experiencia en la industria. El objetivo de la compañía es atraer a los profesionales más expertos y experimentados de toda la industria para formar equipos cuidadosamente seleccionados, terapéuticamente alineados.

"Cuando empezamos este consorcio, todos decíamos que estábamos cansados del *statu quo*", dice Joe Arcangelo, socio gerente del grupo inSeption. "Queríamos proporcionar experiencia equitativa a lo largo de todas las funciones. En cualquier modelo de CRO hay fortalezas y debilidades. En el mejor de los casos, esas debilidades ralentizarán su estudio. En el peor de los casos, podrían poner en peligro el estudio y sus datos. Nuestro objetivo es eliminar esas debilidades, y para ello se seleccionaron todos los miembros del consorcio en base a su experiencia y logros anteriores".

Cada gerente de un proyecto global será responsable de su desempeño, así como del desempeño de todos los socios de la alianza a lo largo del continuo funcional. Esto asegura que cada socio tenga interés en cumplir con sus compromisos. Arcangelo dice que si algo sale mal, o si algún componente del equipo falla, pueden ser y será reemplazado.

Identifique al personal adecuado

Eliminar las debilidades inherentes puede ser un desafío para cualquier CRO. Por esa razón, el consorcio cree que su acercamiento resonará con los clientes. El modelo esencialmente gira en torno a un contacto, un gestor de proyectos global o nacional, dedicado a un estudio específico. Ese gerente deberá ser un experto en el área terapéutica a la que esté asignado y supervisará todos los centros que participen en el ensayo. Ese gerente también trabajará con otros miembros del consorcio para garantizar la calidad de los pacientes, los datos, los recursos y los requisitos reglamentarios.

Claramente, el factor más importante que impacta el éxito futuro del consorcio es la contratación de recursos humanos. Encontrar individuos calificados para realizar estudios es un desafío para todas las CROs. Cuando compiten por un estudio, Arcangelo señala que ya habrán pre-identificado al equipo del proyecto que esperan llegar a poner en marcha. Cuando corresponda, los miembros del equipo se convertirán en empleados permanentes del grupo inSeption. Para los estudios multinacionales, el personal puede ser permanente o contratado. El modelo incorpora la capacidad de ampliar el personal cuando sea necesario.

Las fusiones y adquisiciones, junto con la externalización, han cambiado el panorama farmacéutico. Estos cambios en la industria farmacéutica significan que la época en que un patrocinador o un empleado de una CRO pasaba toda su carrera con la misma compañía se ha terminado. Este es uno de los factores que el consorcio tiene a su favor y permitirá que la alianza reclute al personal que necesita. Pero para que inSeption Group y el consorcio tengan éxito, hay que contratar y retener talento, y seguir siendo competitivo con las CROs más grandes.

¿Puede funcionar?

Esencialmente hay tres áreas en que el consorcio espera superar a otras CROs. La primera es empleando a personal experimentado y altamente calificado en cada estudio. La segunda es prometiendo no imponer cargos adicionales a los patrocinadores por las tareas que sus CRAs deben tener la capacidad de realizar. Por último, el grupo espera eliminar los centros de investigación en que los patrocinadores tengan que invertir para que puedan funcionar y que acaben sin reclutar pacientes. La premisa es que un gerente de proyecto calificado sabrá dónde se ubican los centros calificados y los pacientes.

Durante la preparación de este artículo, me acerque a varios contactos de la industria farmacéutica que tenía cercanos, que estaban familiarizados con el consorcio y que habían hablado con miembros de la alianza. Algunos se preguntaban si el grupo lograría mantenerse firme en sus objetivos declarados o si el modelo podría comenzar a cambiar a medida que crece la empresa. Si eso fuera a suceder, el consorcio, con el tiempo, podría comenzar a parecerse a cualquier otra CRO grande.

Algunos resaltaron que el consorcio se asemeja a una gran empresa de dotación de personal y que escoger cuidadosamente al personal es un concepto único, pero algo que otras CROs también están tratando hacer. Algunos se preguntaron si este enfoque era muy diferente a los modelos FSP (proveedor de servicios funcionales) que utilizan muchas empresas patrocinadoras pequeñas y medianas, con la diferencia de que los jugadores están alineados bajo un solo paraguas. A pesar de estas preocupaciones, la mayoría estuvo de acuerdo en que el concepto es sólido y será de interés para muchas de las empresas más pequeñas. "La optimización de los programas clínicos y la reducción de la curva de aprendizaje utilizando personal experimentado sin duda redundará en mejores ensayos clínicos y mayor probabilidad de éxito para el consorcio", señaló un gerente de operaciones. Otro estuvo de acuerdo, pero señaló que podría ser difícil convencer a los patrocinadores de que una relación con múltiples socios será verdaderamente transparente.

De todas formas, Arcangelo está confiado y cita el crecimiento del consorcio durante su primer año en funcionamiento. Solo el grupo inSeption ya tiene 72 empleados, y observa que esos empleados están convenciendo a otros para que se unan a la iniciativa. Afirma que su mensaje ha sido particularmente popular entre las compañías más pequeñas que están preocupadas por la perspectiva de tener que trabajar con una CRO grande y quieren tener mayor control sobre sus ensayos. "Una CRO grande puede ser demasiado grande para sus necesidades, pero una CRO pequeña puede no ser capaz de crecer", dice. "Creo que estamos ofreciendo a los clientes lo mejor de ambos mundos".

No son simplemente cuerpos pequeños: Consideraciones para hacer ensayos clínicos pediátricos.

(Not just tiny humans: Considerations for conducting pediatric clinical trials)

B. White

Clinical Leader, 28 de abril de 2017

<https://www.clinicalleader.com/doc/not-just-tiny-humans-considerations-for-conducting-pediatric-clinical-trials-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando se trata de realizar ensayos clínicos pediátricos, hay varias cosas para tener en cuenta para asegurar el éxito del estudio. Aunque no podemos predecir el resultado, será útil planificar con anticipación la selección del centro en donde realizar los estudios clínicos en pacientes pediátricos y seleccionar de los sujetos. Existen diferencias reales entre los estudios realizados en poblaciones pediátricas y los estudios realizados en poblaciones adultas, desde el diseño del estudio hasta la logística y el reclutamiento.

Reclutamiento de pacientes

Aunque el reclutamiento de pacientes puede ser un desafío para cualquier estudio, reclutar pacientes pediátricos comporta retos adicionales. Los padres pueden ser más reacios a asumir el riesgo de administrar una terapia no probada a su hijo de lo que lo serían consigo mismos. Para mejorar las posibilidades de inscribir con éxito a los pacientes, es importante considerar los factores que les pueden motivar a participar:

- **Beneficio terapéutico:** Si está trabajando en una terapia para una enfermedad rara o para una indicación para la que no hay un producto aprobado o efectivo, los padres pueden verse

motivados por la oportunidad de recibir un tratamiento que podría mejorar la condición de su hijo, aunque no se haya probado y haya una posibilidad de que reciban placebo.

Cuando existe un tratamiento efectivo aprobado, es probable que los padres se muestren reacios a inscribir a su hijo si existe la posibilidad de que reciban placebo, o un tratamiento de efectividad desconocida o un tratamiento con efectos secundarios desconocidos y problemas de seguridad.

- **Incentivos financieros:** Muchos estudios ofrecen incentivos financieros a los participantes, y esto puede motivar a algunos padres. Además, los pacientes pueden recibir medicamentos relacionados con el estudio, evaluaciones, o más atención de rutina que de otras formas no podrían recibir por su elevado costo [1].
- **Beneficio de la investigación:** Particularmente para los estudios sobre enfermedades raras o indicaciones huérfanas, los padres pueden ver el beneficio de la investigación, que proporcionará una mejor comprensión de la enfermedad o la perspectiva de mejores opciones futuras de tratamiento, incluso si su hijo no recibe un beneficio directo por su participación.

Entender lo que motiva a los padres para permitir que su hijo participe en un estudio de investigación clínica le ayudará a determinar cómo anunciar y reclutar para su estudio. Algunas tácticas de reclutamiento (con la aprobación apropiada del comité de ética) que puede considerar incluyen:

- Llegar directamente a los padres llamando por teléfono o enviando un correo electrónico.
- Haciendo publicidad en eventos familiares o lugares donde es probable que acudan los niños y sus padres.
- Llegar a los proveedores de atención médica que pueden ser el primer punto de contacto de los pacientes, incluso si no pertenecen al centro donde se llevará a cabo el estudio. Por ejemplo, si el estudio se realiza en centros especializados donde los investigadores suelen ser especializados, es posible que desee reclutar a través de los proveedores de atención primaria.
- Considerar procesos de derivación hacia estos centros para asegurar que los pacientes son considerados de manera oportuna, en base a sus necesidades de indicación / tratamiento.

Retención del Paciente

Inscribir a pacientes pediátricos en un estudio es importante, pero también hay que asegurar que la mayoría de los pacientes completarán el estudio. Hay una serie de factores que hacen que esto sea más difícil en un ensayo pediátrico:

- **Múltiples horarios para coordinar:** Cada consulta para el estudio requiere que tanto uno de los padres como el niño estén disponibles. Estudios con numerosas visitas pueden convertirse en una carga significativa para los padres, lo que puede ocasionar abandonos. Asegurarse de que cada visita es necesaria y ser lo más complaciente posible con la programación, como la inclusión de horarios de visita flexibles puede mitigar este riesgo. (Recuerde: La mayoría de los padres tienen que trabajar y los niños van a la escuela).
- **Los padres no ven el beneficio terapéutico:** si los padres llegan a creer que su hijo está recibiendo placebo o que el

tratamiento es ineficaz, pueden retirar a su hijo del estudio. Proporcionar información clara acerca de lo que el ensayo está evaluando y alentar la comunicación frecuente ayudará a facilitar que los padres expresen sus preocupaciones.

- **Incomodidad por la participación:** a nadie le gustan las visitas largas al médico o que le claven repetidamente una aguja, pero estas molestias son aún más intolerables para los pacientes pediátricos y sus padres. Evalué cada examen cuidadosamente durante el desarrollo del protocolo (incluso la toma de la presión arterial y la temperatura) para reducir la carga global para el paciente.

¿Qué se puede hacer para mejorar la retención? Anime a los investigadores a hablar con los padres sobre la importancia de completar el estudio. Considere los incentivos que puedan ser apropiados para mejorar la retención y trabajar dentro de las limitaciones de lo que el comité de ética le permita hacer en su estudio. Los incentivos financieros, en efectivo, pueden ser efectivos con los pacientes mayores y con los padres. En algunos casos, hemos visto que la información del estudio o las evaluaciones se cargan en un dispositivo como una tableta, que al final del estudio pasa a ser propiedad del paciente. Las golosinas o actividades divertidas como libros de colorear o videojuegos para jugar durante las visitas relacionadas con el estudio pueden ser buenos incentivos para los pacientes más jóvenes. Tenga en cuenta que puede haber limitaciones en lo que puede proporcionar como incentivos. Todos los incentivos requerirán la aprobación del comité de ética. Por último, mantenga las visitas lo más cortas posible, limite la toma de muestras de sangre y los procedimientos invasivos, asegúrese de que cada procedimiento y evaluación sea realmente necesaria para determinar la seguridad o la eficacia del producto en investigación.

Consentimiento Informado

Los estudios pediátricos plantean varios retos para la obtención del consentimiento informado:

- Por lo general, en el caso de los pacientes de 7 años de edad y mayores, además del consentimiento de los padres, necesitará el consentimiento del paciente. Los documentos de asentimiento deberán ser escritos en un nivel de lectura apropiado.
- En los estudios pediátricos, es probable que los padres quieran saber qué tratamiento recibió su hijo y el resultado del estudio una vez el estudio haya concluido. El consentimiento informado debe incluir información sobre si tendrán acceso a esta información.
- Tendrá que decidir si se requiere el consentimiento de ambos padres. Si no, y si los padres están divorciados, ¿puede cualquiera de los padres tomar la decisión? Si usted necesita el consentimiento de ambos padres, esto puede ser un obstáculo adicional para la inscripción de los niños.

Otras Consideraciones

En nuestra experiencia hay otra serie de consideraciones que se tienen que planificar adecuadamente para asegurar el éxito del estudio:

- **Pruebas de embarazo:** En muchos casos, se necesitarán pruebas de embarazo para las mujeres. Dependiendo de la edad de la niña y la opinión de los padres, esto puede ser un obstáculo. En muchos casos, estas pruebas se requieren a una edad más temprana de lo que los padres anticipan, por lo general desde los 9 años de edad. Si se hace la prueba, hay que informar tanto a los padres como a los pacientes.
- **Resultados objetivos:** Para los estudios con pacientes jóvenes, los resultados objetivos son mucho más preferibles a los resultados que dependen de lo que dice el paciente o los padres. Si se usan escalas con la información que aporta el paciente, el personal tendrá que recibir entrenamiento para obtener las respuestas del paciente en lugar del padre.
- **Sesgo de hermanos:** El protocolo deberá especificar si los hermanos pueden participar en el estudio. Permitir que los hermanos participen puede ser útil para el reclutamiento, pero también puede introducir sesgo en los resultados y si el tratamiento se administra en el hogar puede acarrear riesgos. Existe el riesgo de que, si los hermanos están en diferentes brazos de tratamiento, los tratamientos se entremezclen en el hogar, con lo que los sujetos recibirían el tratamiento incorrecto.
- **Dosificación durante el horario escolar:** Si el protocolo requiere el consumo de dosis durante el horario escolar, esto puede requerir trabajo adicional para los padres que tendrán que conseguir información adicional autorizando a que el personal de la escuela administre este producto de investigación. Muchas escuelas no administran productos en investigación a los estudiantes y no permiten que los estudiantes lo lleven para que se lo auto administren.
- **Faltas escolares:** visitas frecuentes durante el día escolar o visitas nocturnas pueden causar problemas de ausentismo para niños en edad escolar.
- **Continuación:** Considere si los participantes podrán continuar recibiendo el producto después del estudio, por ejemplo, a través de un estudio de extensión de asignación abierta. Incluso en los estudios de Fase III, pueden pasar varios años antes de que un producto reciba el permiso de comercialización.

La realización de investigación clínica en poblaciones pediátricas introduce un conjunto único de desafíos. Con una planificación adecuada, sin embargo, muchos de estos desafíos pueden evitarse o ser mitigados.

Nota de los editores de Salud y Fármacos

1. Ofrecer dinero o regalos para obtener el consentimiento informado no se considera una práctica ética.