

RESPONSABILIDAD DEL PATROCINADOR DESPUÉS DE UN ENSAYO CLÍNICO

Elizabeth Benites Estupiñán*

Resumen: Este artículo describe algunos problemas éticos derivados de los estudios multicéntricos en países en desarrollo, particularmente los referidos al rol de los patrocinadores luego de concluido un ensayo clínico. Luego de pasar revista a algunas normativas internacionales, propone un conjunto de obligaciones éticas para los patrocinadores de estos ensayos. Las evidencias mostradas hacia el final sugieren más bien pesimismo respecto de su cumplimiento.

Palabras clave: ética, ensayo clínico, patrocinador, fármaco

RESPONSABILITY OF SPONSORS AFTER CLINICAL TRIALS ARE FINISHED

Abstract: This paper describes some ethical problems derived from multi center studies in developing countries, specifically those referred to the role of sponsors after the clinical trial is concluded. After reviewing some international norms, it proposes several ethical obligations fro sponsors of these trials. Finally, the evidence shows pessimism with respect to fulfilling them.

Key words: ethics, clinical trial, sponsor, drug

RESPONSABILIDADE DO PATROCINADOR APÓS A REALIZAÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO

Resumo: Este artigo descreve alguns problemas éticos derivados dos estudos muticêntricos nos países em desenvolvimento, particularmente os relacionados com o papel dos patrocinadores logo após a conclusão de um ensaio clínico. Após análise de algumas normas interaccionáis, propõe um conjunto de obrigações éticas para os patrocinadores destes ensaios. As evidências indicam um certo pessimismo quanto ao seu cumprimento.

Palavras chave: ética, ensaio clínico, patrocinador, fármaco

* Doctora en Medicina y Cirugía, Master en Salud Pública. Subdirectora técnica y responsable de la Coordinación de Aseguramiento de la Calidad del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "LIP", Guayaquil, Ecuador
Correspondencia: ebenitese@yahoo.com

Situación actual

Se estima que, dentro de un proceso de elaboración, uno de cada 10.000 fármacos va desde la fase preclínica a la fase clínica de comercialización y, de ellos, sólo un 20% empieza a distribuirse comercialmente. El criterio de calidad de un nuevo fármaco se mide en la etapa de post comercialización, vigilando permanentemente sus reacciones adversas. Se pide al nuevo fármaco que aporte a tratamientos ya existentes con mayor eficacia, menor riesgo, mejor cumplimiento terapéutico, menor probabilidad de errores, facilidad de dosificación y mayor comodidad de administración(1).

Cada día de atraso en las investigaciones clínicas y farmacológicas les cuesta a las industrias farmacéuticas aproximadamente 1.300.000 dólares, por lo que uno de sus intereses sería una rápida aprobación de sus protocolos. Las patentes expiran muy rápido, aunque su duración recientemente ha sido extendida de quince a veinte años(2).

Una investigación puede llevar de ocho a doce años en desarrollar todos los estudios y su costo aproximado es de cuatrocientos a seiscientos millones de dólares por cada producto terminado. Ciertos pasos, como los de Fase I y Fase II temprana, no pueden acortarse, pero sí los siguientes pueden acelerarse, tal es el caso de la fases finales II y III tardías.

Una forma de apurar el proceso es reclutar en el menor tiempo posible. Es por eso que las dos últimas fases de investigación se están realizando en distintas partes del mundo, y se recluta un gran número de sujetos de investigación en un breve período de tiempo, con el objeto de reunir la información necesaria y obtener así la patente. De este modo, se puede introducir la droga en el mercado equiparando así la pérdida económica que implica la realización de ensayos clínicos. En muy raras excepciones,

cuando la droga tiene un costo muy elevado, el patrocinador solicita la patente durante la fase preclínica, antes de que la investigación haya concluido.

Efectivamente, el objetivo de mejorar la eficacia de un producto presenta un dilema para los investigadores, los patrocinadores y los encargados de formular las políticas. Los servicios de inclusión fijan criterios de admisión más rígidos que contribuyen a aumentar las tasas de éxito. Adicionalmente, las características de los clientes, antes y después del tratamiento, lo mismo que su entorno social, influyen en el éxito del ensayo(3).

Por otro lado, el sujeto vinculado a estudios de investigación clínica, farmacológica y terapéutica, inmerso en una sociedad donde la utilidad económica juega un rol preponderante, se vuelve vulnerable a las necesidades de atención sanitaria. Las relaciones médico-paciente están sujetas a disposiciones legales, patrocinadores, farmacéuticos, organizaciones de investigación por contrato (CRO) y sistemas de salud privados y públicos.

Más aún, se ha hecho práctica habitual de empresas farmacéuticas y de fabricantes de equipos o insumos médicos financiar viajes, estadías en el extranjero, proyectos de investigación u ofrecer directamente regalos a profesionales que, por su nivel jerárquico, están en situación de inclinarse para uno u otro producto que suele producir ganancias a estas empresas(4).

Los compromisos del patrocinador están establecidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y sus posteriores actualizaciones, las Guías para la Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización, emitidas por Estados Unidos, la Unión Europea y Japón en 1996, y todas las

pautas éticas y declaraciones emitidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Desde un punto de vista histórico, las BPC actuales son herederas de una serie de normas u obligaciones que han ido formulando diferentes autoridades en el curso de los años, entre ellas las “Obligaciones para el Monitor y el Promotor”, formuladas por la *Foods and Drug Administration* (FDA) norteamericana, en 1977; las “Obligaciones para el Investigador”, de la misma FDA, en 1978 y 1988; las “*Nordic Guidelines*”, en 1989; las primeras Directrices Europeas, de julio de 1991; las recomendaciones BPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1994, o las normas BPC de *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), en 1997.

Del patrocinador

En la mayoría de los países en los cuales se realizan ensayos clínicos existen normativas y disposiciones nacionales, y las agencias regulatorias son las encargadas de hacer que se cumplan. Ciertas instrucciones generales comunes son, por ejemplo:

- El patrocinador es el individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar, monitorear y/o financiar los ensayos clínicos.
- Serán deberes y responsabilidades del patrocinador todos aquellos establecidos en las reglamentaciones, tanto nacionales como internacionales; adicionalmente en todo estudio que se apruebe para su ejecución.
- El patrocinador será el responsable de firmar y cumplir el contrato económico que deberá suscribir para efectos individuales de cada estudio junto con el director del establecimiento donde se realizará la investigación.
- En caso de ensayos clínicos controlados con medicamentos, el patrocinador deberá comprometerse a suministrar, sin costo alguno, el producto de investigación al sujeto, en caso de comprobarse sus beneficios, hasta cuando se encuentre comercializado en el país.
- La continuación del tratamiento en pacientes crónicos debe ser calificada caso a caso por organismos responsables de la evaluación y solicitarla cuando lo considere necesario.
- El patrocinador de la investigación en seres humanos presentará al organismo oferente, la solicitud de evaluación y aprobación, adjuntando el protocolo en idioma oficial del país oferente y todos los requisitos por el ejecutivo de cada país. Debe presentarse cualquier información escrita que vaya a distribuirse a los pacientes como: panfletos informativos, instructivos, tarjetas de diario, entre otros.
- El patrocinador conservará los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para la investigación. Asimismo, las muestras de cada lote se conservarán hasta doce meses o más, dependiendo de cada país, después de la fecha de caducidad.
- El patrocinador de un ensayo o estudio clínico firmará un contrato donde constarán todos los aspectos económicos relacionados con un ensayo o estudio clínico de cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico realizado en seres humanos, dirigido a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos fármaco-dinámicos de un producto en investigación, y/o a identificar una reacción adversa al producto en investigación, y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia.

- La aprobación del ensayo o estudio clínico queda sujeta a que el patrocinador o el investigador principal suscriba y mantenga vigente, hasta por al menos un año después de concluido el estudio, una póliza que cubra los daños o perjuicios que pudieran ocasionarse a los pacientes sujetos de investigación como resultado del estudio o sus procedimientos, sin perjuicio de la responsabilidad solidaria del patrocinador y del investigador. El monto de la póliza se fijará para cada caso concreto según la naturaleza de la investigación. El derecho a la indemnización del paciente participante en un ensayo o estudio clínico es irrenunciable.
- El patrocinador de la investigación pagará la totalidad de los gastos que asume el establecimiento. El cobro de las actividades o servicios generados por la investigación se ajustará a las tarifas vigentes y, en ningún caso, podrá ser inferior al costo total (directo e indirecto) que dichos bienes y servicios significan para la autoridad oferente.

Condicionamiento ético

Existen cuatro obligaciones éticas en la orientación de las investigaciones médicas y en las políticas de los patrocinadores y organismos que proponen la realización de estos ensayos clínicos en países en desarrollo:

- Aliviar el sufrimiento.
- Mostrar respeto hacia las personas.
- Ser sensibles a las diferencias culturales.
- No aprovecharse de la vulnerabilidad(5).

Pero, ¿cuál es la situación del sujeto que participa en un estudio una vez que el producto entra a la etapa de comercialización? ¿Se beneficia con la continuación de su tratamiento o deberá interrumpirlo una vez terminado dicho

estudio (países en vía de desarrollo)? ¿Cuál es el rol de los gobiernos en la subvención del tratamiento post ensayo clínico hacia estos sujetos? ¿Deberá el patrocinador continuar solventando el tratamiento y por cuánto tiempo?

Me permito sugerir algunas obligaciones para los patrocinadores, en concordancia con los principios éticos presentes en las declaraciones y normativas citadas.

1. La obligación ética de los patrocinadores es proporcionar al sujeto investigado la asistencia y tratamiento en función de sus recursos durante los siguientes cinco años, una vez que el producto esté en el mercado internacional.
2. Los patrocinadores deberán intentar asegurar la calidad de su producto mediante monitoreo continuo y farmacovigilancia durante los diez años siguientes a su comercialización.
3. Deberán contribuir a la capacitación científica y prestación de servicios en las comunidades donde se llevaron a cabo dichos estudios durante los cinco primeros años post comercialización.
4. Deberán participar en reuniones con entidades gubernamentales para establecer el costo del medicamento ya registrado, cuya disponibilidad económica beneficie a países en desarrollo.

¿Aceptarán los patrocinadores estas sugerencias? Examinemos algunas evidencias.

El diario *El Clarín*, de Buenos Aires, del jueves 3 de noviembre de 2005, informa en titulares: “En Estados Unidos de Norteamérica revelan que pruebas de medicamentos causan muertos y heridos”. Refiere que los laboratorios farmacéuticos contratan otras empresas privadas para llevar a cabo pruebas experimentales

de sus medicamentos en seres humanos (la empresa subcontratada SFBC, fundada en 1984, que desde 2001 elevó su rentabilidad al menos en un 45%). Señala el artículo que la industria farmacéutica paga a la mayoría de los grupos encargados de controlar estas pruebas y quienes se someten a ellas son inmigrantes pobres procedentes de Latinoamérica, quienes, por mantener un ingreso económico, participan en más de un ensayo al mismo tiempo. Señala, además, la nota que la FDA ha delegado gran parte de la responsabilidad de supervisar la seguridad de estas pruebas en compañías privadas, conocidas como Consejos Institucionales de Revisión, que también son financiados por los laboratorios(6).

La vida, la integridad personal y la salud han sido consideradas, desde la conciencia social y el derecho positivo, como valores que revisten interés público y no sólo como derechos subjetivos privados. En efecto, su protección expresa se encuentra en la Declaración Americana de

los Derechos y Deberes del Hombre, Arts. VII y XI; la Declaración Universal de Derechos Humanos, Arts. 3º, 8º y 25º; Pacto Internacional sobre Derechos Económicos, Sociales y Culturales, Art. 12 incs. 1º y 2º, apartado d); Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, Art. 24; Convención Americana de Derechos Humanos, Art. 4, inc. 1º, Art. 5º, inc. 1º, Arts. 19 y 26; Convención sobre los Derechos del Niño, Arts. 3º, 6º, 23º, 24º y 25º.

¿Es éticamente aceptable la actitud de las farmacéuticas? Podremos confiar en los estudios que se llevan a cabo en países en vías de desarrollo? ¿Estarán los medicamentos garantizados si, desde la fase inicial, ya hay denuncias de conflicto y fraude científico por la falla en el control por parte de las agencias regulatorias?

Estas interrogantes dejo al lector para que analice y establezca su propia versión sobre cuáles es la responsabilidad del patrocinador después de un ensayo clínico.

Referencias

1. Dimnik C. Ensayos Clínicos en la Argentina: Logística del material clínico. *Las Tesinas de Belgrano* 2005; 162. [Sitio en Internet] Disponible en http://www.ub.edu.ar/investigaciones/tesinas/162_dimnik.pdf Último acceso en octubre 2006.
2. *ClinicalTrials.gov*. [Sitio en Internet] Disponible en www.ClinicalTrials.gov Último acceso en octubre 2006.
3. Carroll KM. Relapse Prevention and psycho-social treatment. A review of controlled clinical trials. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1996; 4: 46-73.
4. CENDEISS. Guía para el trámite de investigaciones en Seres Humanos en la Caja Costarricense de Seguro Social. *Boletín Subárea de Investigación y Bioética* 2004; 3. [Sitio en Internet] Disponible en www.cendeiss.sa.cr/etica/BOL3.html Último acceso en octubre 2006.
5. Nuffield Council on Bioethics. *Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo. El resumen, las conclusiones y las recomendaciones contenidas en las normas CIOMS*. [Sitio en Internet] Disponible en <http://www.puc.cl/enfermeria/html/noticias/doc/cioms.pdf> Último acceso en octubre 2006.
6. *El Clarín*, Sociedad, jueves 3 de noviembre de 2005, págs. 36-37.

Recibido el 24 de marzo de 2006.

Aceptado el 04 de mayo de 2006.