

Postura del Comité Independiente de Ética
para Ensayos en Farmacología Clínica
Fundación de Estudios Farmacológicos y de
Medicamentos

« Prof. Luis M. Zieher »

respecto al Acceso Postensayo Clínico:

(Julio de 2018)

Este Comité entiende que los participantes de Post-ensayos clínicos, deben tener las mismas protecciones que los participantes de estudios clínicos.

En general, en un estudio de Fase I, II incluso estudios de Fase III, hasta tanto no se obtengan los resultados, este Comité considera que ***continuar administrando un “medicamento en investigación” por fuera de un protocolo no es recomendable, salvo*** determinadas ***excepciones***, por este motivo en el caso del eventual requerimiento de la continuidad de una droga en investigación, este Comité sugiere enfáticamente que esto se establezca a través de un ***estudio de extensión***, tal cual sugieren las Pautas CIOMS.

Respecto a la denominación establecida en las Disposiciones, Regulaciones, Leyes, Código Civil y Comercial de la Nación y Pautas éticas: intervención que ha sido identificada como beneficiosa / beneficios adecuados / tratamiento que la investigación haya demostrado beneficios, este Comité entiende como tal, adhiriéndose entre otros, a las Pautas CIOMS, que establecen la obligación de atender las necesidades de salud de los participantes, que obedece, entre otras cosas: al ***grado de asistencia que estos requieran*** y a ***la atención de “efectividad comprobada” disponible localmente***. Desde ningún punto de vista está comprobada la “efectividad” cuando un participante finaliza un estudio de investigación de Fase I / II o incluso III, es más, en el momento en el cual finalizan los participantes la Fase III de un estudio de investigación farmacoclínica aún no está determinada la eficacia y seguridad para la aprobación solicitada, la misma se obtiene una vez que se procede al cierre del estudio, al análisis de los resultados y los mismos son presentados a las Autoridades Regulatorias correspondientes, quienes de aplicar procederán a efectivizar dicha aprobación. Se aclara que para definir ***“tratamiento que la investigación haya demostrado beneficios”***, es necesario aguardar a estos resultados, es decir debe conocerse la seguridad y la eficacia.

Ahora bien, en ciertas situaciones, este Comité entiende que existen lagunas de atención que pueden tener una repercusión considerable sobre el bienestar de los

participantes en el post-ensayo, es por eso que, en adherencia a las Pautas CIOMS que establecen que, en estas circunstancias **los investigadores y patrocinadores deben hacer los arreglos necesarios para llevar adelante la transición de los participantes hacia la atención de salud una vez que la investigación haya concluido**; en este sentido como **mínimo, los investigadores deben vincular a los participantes que requieran continuar la atención médica** a un **servicio de salud apropiado** al final de su participación en el estudio y comunicar la información pertinente a dicho servicio, o bien podrían continuar el seguimiento por un cierto tiempo y luego transferir la atención a un proveedor apropiado, de corresponder. **La justificación ética radica en el principio de beneficencia, que exige a los investigadores y patrocinadores salvaguardar la salud de los participantes cuando esté en sus posibilidades hacerlo y en el principio de reciprocidad, el cual establece que los participantes colaboran con los investigadores y patrocinadores para generar datos valiosos y, a cambio, los investigadores y patrocinadores deberían asegurar que los participantes reciban las medidas requeridas de atención o prevención para proteger su salud.**

Por este motivo, este Comité considera que, forma parte de las **obligaciones de los investigadores y patrocinadores** instaurar una **transición responsable de los participantes a la atención médica habitual**, tanto cuando finalizan el estudio así como, cuando los participantes son discontinuados por razones personales o por criterios de discontinuación establecidos por protocolo.

Ahora bien en el caso que un investigador evalúe, la eventual necesidad de continuar administrando una **droga en investigación cuyos resultados aún no están a disposición para la indicación propuesta por ninguna Autoridad Regulatoria y que el Patrocinador esté de acuerdo en la cobertura de dicha administración**, este CIE adhiere a lo establecido en:

- 1) La Ley 3301/2009 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires que, en estas situaciones indica que es recomendable la continuidad siempre que se den las siguientes condiciones: **que el tratamiento haya mostrado beneficio para el sujeto y su interrupción pudiera derivar en perjuicios para su salud y que sea la única alternativa disponible.**
- 2) Y con las Pautas CIOMS, la cual indica que **“esta obligación depende de varios factores, por ejemplo, si la discontinuación de una intervención privara a los participantes de capacidades básicas** (como la posibilidad de comunicarse o funcionar independientemente) o **redujera considerablemente la calidad de vida que habían logrado durante el estudio**; la obligación será mayor que si la intervención proporciona alivio para una condición menor o transitoria”.

Todo esto, siempre y cuando la droga se encuentre en fase de desarrollo IIIb y a evaluar en fase IIIa, desde ningún punto de vista puede considerarse esta situación en fases tempranas de una investigación es decir en fase I y II.

En el caso que no se cumplan estos requisitos y **en orden de preservar la seguridad de los participantes** es altamente recomendable que, el investigador indique una **alternativa apropiada y aprobada** que, de ser necesario y a solicitud del investigador deberán ser **cubiertas por el Patrocinador, hasta el tiempo determinado por el investigador y aprobado por el CIE o hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio.**

Respecto a la cobertura, más allá de la cobertura de la droga, de los pacientes en el post-estudio, las **Pautas CIOMS recalcan que la obligación de atender las necesidades de salud de los participantes corresponde al investigador y al patrocinador**, sin embargo, la prestación de la atención puede incluir a otros; por ejemplo, las **autoridades de salud locales, las empresas aseguradoras, los miembros de las comunidades** de donde provienen los participantes u **organizaciones no gubernamentales como grupos de defensa de la salud**. Por lo tanto este Comité en adherencia a las mismas y a los principios éticos citados, considera que el **Patrocinador se deberá hacer cargo de los costos asociados con la indicación post-estudio, máxime cuando los resultados de la investigación aún no están a disposición para dicha indicación por ninguna Autoridad Regulatoria, esto implica por ejemplo la cobertura de eventuales complicaciones por eventos adversos y en el caso de requerirse, de los procedimientos y asistencia del participante**. En el caso que, por razones fundamentadas, el Patrocinador no se haga cargo de las potenciales consecuencias asociadas a los eventos adversos y procedimientos / asistencia del participante y el Investigador indique la continuidad de una droga (especialmente aquella cuyos resultados aún no están disponibles para la indicación estudiada), **se deberá aclarar quién será el responsable y quedará a criterio del CIE la aceptación, según sea lo más conveniente para el potencial participante**. Se aclara que, en el caso que se indique que la cobertura de salud/sistema de salud del paciente, se hará cargo de esta situación, teniendo en cuenta la complejidad del caso, **el investigador, habida cuenta que, es quién realiza la indicación de la continuidad de una droga (especialmente cuando se trate de aquella cuyos resultados aún no han sido aprobados para la indicación propuesta), deberá solicitar dicha autorización, específicamente por el tema de la cobertura de eventuales daños por eventos adversos**, teniendo en cuenta que, el seguimiento (procedimientos / asistencia según corresponda), en adherencia al principio de beneficencia y reciprocidad, puede optar por continuarlo en mismo investigador en su centro haciéndose cargo del mismo.

Se aclara que, este Comité, también en adherencia a las Pautas CIOMS, considera que **el acceso post-estudio debe ser evaluado caso por caso**.

Para dar cumplimiento al requisito de una eventual solicitud de continuidad de una droga en investigación cuyos resultados aún no se encuentran disponibles para la indicación estudiada, este Comité requiere lo siguiente:

- **Carta del Investigador Principal** en la cual figure en la indicación solicitada claramente la ecuación riesgo beneficio especialmente cuando se trate de continuar administrando una droga en investigación por fuera de protocolo. En este sentido, el Investigador principal que proponga un acceso post ensayo de una medicación en investigación de la cual aún no se encuentren a disposición los resultados, el mismo deberá justificar la ecuación riesgo-beneficio (por ejemplo con ejemplos clínicos/escalas etc. que puedan evidenciarlo) o por ejemplo justificando que su interrupción pudiera derivar en perjuicios para la salud y que sea la única alternativa disponible o bien que discontinuación de una intervención privara a los participantes de capacidades básicas o redujera considerablemente la calidad de vida que habían logrado durante el estudio), debiéndose considerar en el caso que aplique, la justificación de cómo se llegaron a esas conclusiones específicamente en los estudios doble ciego.

- **Carta en la cual se aclare que, el Patrocinador se hará cargo de la provisión de la droga** (indicada por el Investigador a cargo y aceptada por el Patrocinante) **y de los costos asociados con los eventos adversos y de los procedimientos / asistencia médica.** En el caso que el Patrocinador no se haga cargo de las consecuencias potenciales asociadas a los eventos/efectos adversos y procedimientos / asistencia del participante se deberá aclarar en dicha carta quién será el responsable y quedará a criterio del CIE la aceptación (consideración que deberá estar plasmada en el consentimiento informado). **En este caso, se deberá adjuntar la conformidad del sistema de salud que se hará cargo. En la misma carta se debe indicar como va a proceder el Patrocinador con la devolución de drogas no utilizadas (en el caso que se trate de una indicación de una droga en investigación cuyos resultados aún no han sido determinados por ninguna Autoridad Regulatoria), teniendo en cuenta que siguen siendo drogas en investigación.**

- **Autorización de la Máxima Autoridad del Centro (Director médico responsable)** en la cual figure claramente que autoriza la administración de una droga en investigación por fuera protocolo en su centro.

- **Consentimiento informado**, en el mismo como mínimo deben constar los siguientes ítems:
 - a) *En el título debe quedar claro el protocolo que derivó al post-estudio (deberá figurar título y número del estudio).*
 - b) *Que se trata de un post-estudio.*
 - c) *Que la indicación fue realizada por el Investigador.*
 - d) *Que aún no se encuentra aprobada la indicación por ANMAT y por ninguna Autoridad Regulatoria (de aplicar).*
 - e) *Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación del voluntario en el estudio. Dejando claro que, existe la posibilidad que la misma no sea aprobada para la indicación que el paciente presenta (de corresponder).*
 - f) *Debe figurar el tiempo de administración (el cual deberá ser establecido por el médico investigador a cargo o bien indicando hasta que la misma esté disponible por otro medio).*
 - g) *Deben quedar claros los eventos/efectos adversos según corresponda y la potencialidad de nuevos.*
 - h) *Deben quedar claro los procedimientos, por ejemplo indicando que no se van a realizar procedimientos específicos rigurosos como en la investigación sino que los controles serán realizados por el médico tratante como práctica asistencia habitual. (Se recalca que debe claro que no se le van a realizar todos los controles establecidos en el protocolo).*
 - i) *Debe quedar claro quién se hará cargo de las visitas, procedimientos y eventuales complicaciones por eventos adversos.*
 - j) *Se debe aclarar que se le comunicará toda nueva información relevante.*
 - k) *Deben figurar los datos de contacto del Investigador.*
 - l) *Deben figurar los datos de contacto del CIE.*
 - m) *Debe quedar claro a quién contactar en el caso de una urgencia.*
 - n) *De corresponder se deberán dar pautas de alarma para prevención de embarazo y lactancia.*
 - o) *Debe quedar claro que no es obligatorio participar del post-estudio luego de finalizado el estudio y que si desea o no continuar no se afectará de ningún modo su atención médica futura, es decir que la participación del sujeto en el postestudio es voluntaria y que el voluntario puede rehusarse a participar*

o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.

- p) Debe figurar la cláusula de no renuncia a los derechos.*
- q) Se debe aclarar que deben ser devueltas todas las drogas no utilizadas (de corresponder).*
- r) Debe quedar claro el ítem confidencialidad, aclarando que el CIE puede tener acceso a los datos.*
- s) Especificación de que el Patrocinador financia honorarios de los investigadores, (de aplicar)*
- t) Tratamientos alternativos.*
- u) Espacio para las firmas, dentro de los cuales debe figurar el espacio para el testigo (se aclara que, en el caso de aquellos participantes que han requerido la presencia del mismo, será obligatorio en este formulario).*
- v) Debe quedar claro que no puede participar en otro estudio de investigación.*

En lo que respecta al **seguimiento por parte de este CIE**, se aclara que todo **protocolo** de investigación que implique un programa post-estudio continuará activo (en **estado post-estudio**). El seguimiento será realizado a través del análisis del reporte de los eventos adversos serios y no serios y de informes de avance semestral y finales y en el caso que justifique por una razón fundamentada se realizará un monitoreo con causa.

Se aclara que esta postura generará una enmienda a los Procedimientos Operativos Estándar.

Bibliografía:

Declaración de Helsinki de la AMM Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos -64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013
Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos-UNESCO, 2005
Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos- Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS)-Génova 2016
Disposición 6677/10-Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Resolución 1480/11-Ministerio de Salud Pública
Ley N° 3.301/09-Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Código Civil y Comercial de la Nación Investigaciones en seres humanos