



SOMO documento informativo sobre ética en los ensayos clínicos

#1: Ejemplos de ensayos clínicos no éticos

Febrero 2008 (actualizado)

Contenido

Introducción	1
Normas éticas.....	2
Observaciones generales	3
Ensayos para la interrupción del tratamiento TAR	3
Ensayos con Tenofovir en la transmisión de VIH .	5
Ensayo con vacuna para Hepatitis E en Nepal.....	6
Ensayos con Nevirapina PMTCT en Uganda	7
SFBC centro de pruebas en Miami	7
Ensayos con Letrozol en India.....	8
Ensayos con Alosetron después de su retiro.....	
para comercialización	9
Ensayos con estreptoquinasa en India	9
Ensayos con SRO fortificadas en Perú.....	10
Ensayos con Risperidona en India	10
Ensayos con VGV-1 en China	11
Ensayos con TGN 1412 en Londres.....	11
Ensayos con Imatinib.....	12
Ensayos con Ragaglitazar en India y otros países	13
Ensayos con Trovafloxacin en Nigeria.....	13
Ensayos con Cilansetron en India	14
Ensayos con Zoniporida en India.....	15
Ensayo con Maxamina en Rusia	15
Ensayos en un centro de cuidados de niños	
en Nueva York	16
Ensayos con Cilostazol en India	16
Ensayos con Ácido NDGA en India	17
Ensayo con Cariporida en Argentina	17

Introducción

Este documento informativo ofrece una visión de ejemplos conocidos de ensayos clínicos no éticos. Fue preparado por SOMO, en colaboración con Wemos, y esta basado en fuentes secundarias. Aunque esta enfocado en los países en vías de desarrollo, también incluye algunos casos de los Estados Unidos de Norte América y Europa. Al ofrecer una visión general, el documento busca ilustrar los problemas en la conducción ética de los ensayos clínicos. No ofrece un análisis de los ensayos clínicos en general o de la escala de vulneraciones éticas. Ciertamente, la escala del problema es desconocida, debido a que no puede estimarse cuantos ensayos clínicos no éticos escapan a la atención pública y además permanecen inadvertidos.

Existen algunas indicaciones que subrayan la existencia de problemas estructurales, aunque, como en muchos de los ensayos descritos, en este documento, las operaciones de investigación de las compañías farmacéuticas no fueron adecuadamente controladas o las autoridades parecen reacias a dirigir su atención a experimentos no éticos de medicamentos, luego incluso de captar la atención de los medios.

Esta revisión esta limitada a ensayos clínicos que involucran medicamentos y vacunas, los eventos que incluyen las recientes controversias sobre ensayos de la compañía holandesa Occam en la India utilizando stents o ensayos de circuncisión en África, han sido

excluidos. Además, se concentra en aspectos éticos relacionados al diseño y conducción de los ensayos. No se describen conflictos relacionados con propiedad intelectual o exportaciones ilegales de muestras de sangre. Los ensayos clínicos con resultados dramáticos que no vulneran criterios éticos o legales, tales como las pruebas con probióticos en hospitales holandeses, se encuentran también fuera del ámbito de esta revisión.

Se ofrecen, fuentes seleccionadas de información para cada ensayo. Más fuentes son accesibles públicamente a través de sitios web, pero algunos requieren suscripción.

La primera versión de éste informe fue publicada en Noviembre de 2006. La presente versión, la cual es la segunda actualización, no incluye nuevos casos, pero adiciona más eventos recientes sobre varias pruebas, tomando en cuenta información de tres compañías, y contiene fuentes actualizadas.

Normas éticas

La descripción de los casos también se refiere a las normas en códigos internacionales ampliamente aceptados que han sido (probablemente) vulnerados. La referencia más citada es la Declaración de Helsinki (DoH) de la Asociación Médica Mundial (AMM). Las regulaciones europeas especifican que los ensayos que proporcionan los parámetros para aplicaciones la comercialización de nuevos medicamentos necesitan cumplir con la Declaración de Helsinki. Las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas (GCP por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ensayos en productos farmacéuticos también respalda la DoH como la base reconocida para ensayos clínicos éticos. Algunos importantes párrafos de la declaración están brevemente resumidos a continuación.

8. Las poblaciones de investigación vulnerables requieren protección especial.
11. La investigación debe estar basada en conocimiento de laboratorio y de experimentación animal.
13. El protocolo para un ensayo clínico debe ser revisado por un comité de revisión ética

independiente. Los investigadores deben reportar cualquier evento serio adverso a éste comité.

16. El diseño de todos los estudios debe estar disponible públicamente.
17. Las investigaciones deben cesar si los riesgos encontrados sobrepasan los potenciales beneficios.
19. La investigación esta justificada solo si existe probabilidad razonable que las poblaciones en las cuales se ejecuta la misma se beneficiarán de los resultados de la investigación.
20. La participación en un ensayo debe ser voluntaria y los participantes deben estar informados.
22. Los médicos deben obtener el consentimiento libre informado de cada participante.
24. Los sujetos que no pueden dar su consentimiento informado por si mismos, por ejemplo niños, solo deben ser incluidos en la investigación si esta no puede realizarse en otros sujetos.
29. Los beneficios, riesgos, molestias y efectividad de una nueva terapia deben ser experimentados frente a la mejor terapia disponible en la actualidad. Los ensayos con placebos – controlados son permitidos solo si no existe terapia eficaz probada o bajo circunstancias especiales.
30. A la conclusión del estudio, todos los participantes del ensayo deben tener acceso garantizado a la mejor terapia probada identificada por el estudio. Los arreglos de acceso post - ensayo deben estar descritos en el protocolo del ensayo.
31. Cuando la investigación médica se combine con atención médica, el médico debe informar al paciente que aspectos de la atención están relacionados con la investigación.

Como los ensayos clínicos con placebos – controlados (DoH §29) son actualmente una práctica estándar más que una excepción (para estudios de fase III), esta

revisión no incluye ensayos que podrían ser considerados controversiales únicamente debido a que los medicamentos fueron probados frente a placebos donde ya existen alternativas probadas.

Algunos ejemplos de ensayos con uso controversial de placebos pueden encontrarse en:

- ❑ SOMO, “Ética en la experimentación de medicamentos en países de bajos y medianos ingresos: Consideraciones para la Autorización en el mercado Europeo” Feb 2008, <<http://www.somo.nl>> (Por publicarse).
- ❑ VBDO, “CSR voting advice: Discharge of executive board members,” Caso Akzo Nobel, Ago 2007, <http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/VBDO_Sustainable_voting_advice_report.pdf> (Ene 2008), p. 20-21.

Además, a pesar de las recientes iniciativas para incrementar la transparencia sobre los ensayos de medicamentos, el diseño de la mayoría de estos estudios no está disponible todavía (DoH §16). Por tanto este principio no fue utilizado como un criterio de selección para el informe de ensayos no éticos en éste documento. La ausencia de transparencia limita la cantidad de información disponible sobre los estudios descritos más adelante, debido en muchos casos aparece que el diseño del estudio no está ciertamente disponible al público.

Observaciones generales

Aunque el siguiente informe es necesariamente incompleto y parcializado hacia los ensayos no éticos que han captado alguna publicidad, algunas observaciones generales pueden aún hacerse.

Primero, los ensayos no éticos han sucedido alrededor del mundo, en países desarrollados y en vías de desarrollo. En algunos casos, los ensayos no fueron aprobados por un comité ético de revisión o un consejo institucional de revisión, o la aprobación fue otorgada para el diseño de un ensayo no ético. De ahí que aparecen como imperfectos, y algunas veces con fallas muy serias, en los sistemas regulatorios de varios países.

En segundo lugar, las organizaciones involucradas en investigación incluyen desde compañías locales relativamente desconocidas a corporaciones multinacionales. Esto podría resultar sorprendente, dado que las grandes corporaciones multinacionales

usualmente tienen compromisos públicos claros de estándares éticos altos en ensayos clínicos.

En tercer lugar, algunos de los ensayos no éticos son recientes, algunos fueron incluso llevados a cabo en el 2005 o después. Aunque algunas veces se argumenta que ejemplos de ensayos clínicos no éticos son aislados y desactualizados, esto no siempre es verdad. Hay que notar que algunos casos antiguos han sido también incluidos en esta revisión, debido principalmente a que continúa el seguimiento de estos ensayos.

Y finalmente, la naturaleza de las consideraciones éticas es muy diversa y esta relacionada a todos los párrafos de la DoH que se resumieron arriba. La ausencia de participación voluntaria e informada y el adecuado consentimiento informado son probablemente los problemas más comunes. Casos de ensayos que no se sometieron a revisión ética adecuada o fallaron al reportar eventos adversos serios indican defectos en la regulación de los ensayos clínicos. Pruebas con medicamentos experimentales que no han probado completa seguridad para pruebas en humanos, pueden estar dentro de los ejemplos más alarmantes.

Ensayos para la interrupción del tratamiento TAR

Medicamentos:	lamivudina/zidovudina (Combivir) + tenofovir (Viread) o nevirapina (Viramuna) o abacavir (Ziagen) (Ensayo DART)
Tratamiento:	Terapia Anti-Retroviral (TAR)
Auspiciadores:	Consejo Médico Británico de Investigación (MRC), Fundación Rockefeller, DfID (Uganda), GlaxoSmithKline, Gilead, Boehringer-Ingelheim
Período:	2003 – 2006 (Ensayo DART)
Ubicación:	Uganda, Zimbabwe, Costa de Marfil

Aspectos no éticos:

El Desarrollo de una Terapia Anti-Retroviral en África, ensayo (DTAR) fue un ensayo abierto aleatorio para comparar la terapia estándar continua (TC) con la interrupción estructurada de tratamiento (IET) (12 semanas con terapia y 12 semanas sin terapia (TAR)). El ensayo reclutó 3,300 voluntarios del Centro de Clínico de Investigación (Kampala, Uganda), de la Unidad de Investigación de SIDA MRC/UVRI Uganda (Entebbe), y del Colegio de Ciencias de la Salud de la

Universidad de Zimbabwe (Harare). El 14 de Marzo del 2006, se decidió que todos los pacientes que estaban utilizando el esquema de IET fueran incluidos en la terapia continua como demostraron los datos provisionales que ellos tuvieron una gran tasa de enfermedad clínica relacionada con el VIH.

Los críticos del proceso ya habían alertado el año anterior sobre el alto número de decesos en el grupo de pacientes que recibían la terapia IET en Uganda, pero los investigadores replicaron que sus preocupaciones eran infundadas. Intentos de incluir pacientes cuya situación se deterioró durante la interrupción del tratamiento en TAR fracasó y algunos de estos pacientes murieron durante el período de interrupción. También hubieron quejas sobre la inclusión de pacientes desesperados en recibir tratamientos gratuitos, insuficientes esfuerzos para garantizar acceso a tratamientos post ensayos, el uso de un régimen de tratamiento que no está disponible aún para la población en general y omisiones de importantes riesgos en los formularios de consentimiento.

Similares preocupaciones éticas se aplican al ensayo de las Estrategias de Manejo de la Terapia Anti – Retroviral (EMTAR), las cuales también compararon el TAR continuo con el tratamiento con medicamentos episódico. El Consejo de monitoreo de información y seguridad (CMIS) también descubrió que la interrupción del tratamiento estaba asociado a mayor riesgo de la progresión de la enfermedad. En Enero de 2006, dos meses antes, se detuvo el reclutamiento para los ensayos EMTAR, y la reiniciación de la terapia de interrupción fue recomendada.

El Trivacan es otro ensayo TAR con dos tratamientos de interrupción. Para un grupo de pacientes la interrupción del tratamiento está relacionado con su conteo de células CD4, información que permite conocer el funcionamiento del sistema inmune del paciente. Para el segundo grupo el tratamiento se interrumpe de acuerdo a un calendario predeterminado. Los ensayos Tricavan enlistaron aproximadamente 840 pacientes en Costa de Marfil desde el año 2002 y aún continúan.

Normas vulneradas (Ensayo DART):

- ❑ DoH §17: Las investigaciones no se habrían detenido a tiempo luego de identificar un balance negativo de costo/beneficio para la IET.
- ❑ DoH §19: La población en la cual se realizó la investigación no se beneficiaría de los resultados del

estudio, ya que el tenofovir no está disponible de inmediato en Uganda y Zimbabwe.

- ❑ DoH §22: Se obtuvo el consentimiento informado voluntario para cada paciente, pero este se vio comprometido por la desesperación de los pacientes a acceder a un tratamiento gratuito, y los riesgos no habrían sido explicados suficientemente.
- ❑ DoH §30/20: Las gestiones para el acceso a ensayos post estudio no fueron claras y aparentemente no fueron descritas en el protocolo del ensayo. Esto inhibió efectivamente a los pacientes a abandonar el estudio.

Resultado:

Los investigadores del ensayo DART negaron los efectos secundarios letales de la interrupción del tratamiento y las deficiencias éticas de los ensayos. El 17 – 19 de Julio del 2006, la Oficina de Investigación del SIDA (OIS) de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (INS) y el Grupo de Tratamiento en Acción (GTA) se reunieron en un taller para discutir las conductas de la IET y los ensayos de terapia intermitente. Una revisión de la evidencia disponible confirmó que los participantes de estos estudios tenían mayores probabilidades de efectos adversos, incluyendo la muerte. Se concluyó que los ensayos de IET no pueden ser recomendados hasta que los hallazgos de ensayos pasados sean mejor comprendidos.

Fuentes:

- ❑ R.M. Kavuma, "AIDS research kill 50 – angry activists claim," Weekly Observer (Uganda), 8 Jun 2006.
- ❑ MRC, "DART trial moves patients from interrupted to continuous antiretroviral therapy (ART)," 14 Mar 2006, <<http://www.ctu.mrc.ac.uk/dart/files/DARTPressreleaseFINAL14Mar06.pdf>> (Ene 2008).
- ❑ DART website, last updated 15 Mar 2006, <<http://www.ctu.mrc.ac.uk/dart>> (Jan 2008).
- ❑ NIH, "Clinical Alert: International HIV/AIDS Trial Finds Continuous Antiretroviral Therapy Superior to Episodic Therapy," <http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/aids_smart.html> (Ene 2008).
- ❑ Correspondence about DART and SMART trials, ITPC discussion group, <<http://health.groups.yahoo.com/group/internationaltreatmentpreparedness>> (Ene 2008).
- ❑ ANRS, Press release, "Côte d'Ivoire: La recherche continue," 24 Apr 2006, <http://www.anrs.fr/index.php/anrs/rubriques_transversales/presse> (Ene 2008).
- ❑ "Report from the Workshop on HIV STI /Intermittent Therapy », held 17-19 Jul 2006 in London,

<http://www.oar.nih.gov/public/NIH_OAR_STI_IT_Report_Final.pdf> (Ene 2008).

Ensayos con Tenofovir en la transmisión de VIH

Medicamentos:	Tenofovir (Viread)
Tratamiento:	Prevención transmisión de VIH
Auspiciadores:	Gilead, US CDC, Fundación Bill y Melinda Gates
Organización investigadora:	Familia Salud Internacional (FSI) en África, US INS en Cambodia
Período:	2004 – 2005
Ubicación:	Camerún, Tailandia, Nigeria

Aspectos no éticos:

En Camerún cinco mujeres resultaron infectadas con VIH mientras participaban del estudio con Tenofovir. Organizaciones No Gubernamentales (ONGs) declararon que las 400 trabajadoras sexuales que participaron del ensayo, no fueron adecuadamente informadas sobre los riesgos y sólo se les ofreció información en Inglés a la mayoría de los voluntarios de habla Francesa. Hubo una falta de medicamentos ARVs para los pacientes infectados durante el ensayo.

En Tailandia, grupos de comunidades claves incluyendo la Red de Usuarios de Medicamentos Thai (RMT) y el Grupo de abogacía para el Tratamiento de Pacientes con VIH en Thai (GAVT) declararon que sus preocupaciones habían sido ignoradas por los investigadores del ensayo y que no fueron consultados sobre el diseño del ensayo hasta que este ya estaba en una etapa muy avanzada. Ellos están preocupados porque los participantes del ensayo que utilizan medicamentos intravenosos en Tailandia no tendrán acceso a jeringas limpias y gratuitas a través de programas de intercambio de agujas. En el caso de que el medicamento sea efectivo, los investigadores no han garantizado un estudio de giro que se encargue de los participantes del estudio en el período comprendido entre el cierre del estudio y la aprobación para su comercialización. Aún mas, solo se negoció un año de acceso al medicamento post ensayo, aún cuando en Tailandia por lo menos dos años de acceso a medicamentos post ensayo sea la norma.

En Camboya, La Red de Mujeres por la Unidad, un grupo local de trabajadoras sexuales protestaron porque percibían que el seguro médico para los participantes del ensayo sería insuficiente. FSI canceló

el estudio en Nigeria exponiendo como razón que la calidad del equipo del estudio local era inadecuada, pero los activistas declararon que el FSI quería evitar otro escándalo y canceló el ensayo unos días antes de la publicación del reporte del Grupo de Abogacía sobre Vacunas y Microbióticos de SIDA en Nigeria. (revisar fuentes). Ensayos similares fueron planeados en Ghana, Perú, Botswana y Malawi.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §8: Los sujetos vulnerables no recibieron la protección especial requerida.
- ❑ DoH §22: Los participantes no fueron adecuadamente informados
- ❑ DoH §30: Las gestiones de acceso post – ensayo fueron insuficientes.

Resultado:

Los ensayos fueron cancelados en Camerún en Marzo de 2005. Los ensayos en Camboya se cancelaron el 2004 por las autoridades Camboyanas. El inminente estudio en Nigeria fue cancelado por el FSI. Grupos comunitarios en Tailandia solicitaron el establecimiento de un amplio comité para considerar aspectos claves del VIH, alcances del involucramiento en el ensayo y educación, con la garantía de por lo menos dos años de acceso al tenofovir para los participantes del ensayo.

Fuentes:

- ❑ "FHI ends clinical trial of ARV drug Tenofovir," Plus NEWS, 10 Aug 2005, <http://www.plusnews.org/AIDSreport.asp?ReportID=5118&SelectRegion=West_Africa&SelectCountry=CAMEROON> (Jan 2008).
- ❑ "Ethical issues involved in the Cambodia Tenofovir trials," Global Campaign News, Issue 41, 14 Sep 2004, <[http://www.global-campaign.org/clientfiles/GCNews41\(1\).pdf](http://www.global-campaign.org/clientfiles/GCNews41(1).pdf)> (Jan 2008).
- ❑ Kaiser network, "Cambodian Prime Minister Says He Opposes Testing HIV/AIDS Drugs on Residents," 4 Ago 2004, <http://www.kaisernetwork.org/daily_reports/print_report.cfm?DR_ID=25099&dr_cat=1> (Jan 2008).
- ❑ A. Chua, N. Ford, D. Wilson & P. Cawthorne, PLoS Medicine, 25 Oct 2005, "The Tenofovir Pre-Exposure Prophylaxis Trial in Thailand: [...]," <<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0020346>> (Ene 2008).
- ❑ "The trial of tenofovir trials," The Lancet, Vol. 365, 26 Mar 2005, p. 1111, <<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS014067360571850X/fulltext>> (Jan 2008).

- ❑ A. Jack & A. Kazmin, "Thai Aids campaigners question new clinical trials," Financial Times, 12 Mar 2005, <<http://news.ft.com/cms/s/0bcd9024-929b-11d9-bca5-0000e2511c8.html>> (Ene 2008).
- ❑ NIHMAG, "Report of the outcome of dialogue [...]," 2005, <http://aidsvaccineclearinghouse.org/pdf/advocacy/Nigeria_HIV_Vaccine_Report.pdf> (Ene 2008).
- ❑ Correspondence about tenofovir trials, ITPC group, <<http://health.groups.yahoo.com/group/internationaltreatmentpreparedness>> (Jan 2008).
- ❑ CDC website, "CDC Trials of Daily Oral Tenofovir for Preventing HIV Infection," <<http://www.cdc.gov/hiv/PUBS/TenofovirFactSheet.htm>> (Ene 2008).

Ensayo con vacuna para Hepatitis E en Nepal

Medicamentos:	Vacuna Hepatitis E
Auspiciadores:	GSK, Instituto militar de investigación Walter Reed
Período:	2001 – 2003
Ubicación:	Katmandú, Nepal

Aspectos no éticos:

En 1998, GSK y el Instituto Walter Reed, que condujeron investigación médica en la armada de los Estados Unidos, comenzaron la cooperación para desarrollar una vacuna contra la Hepatitis E. La Hepatitis E es una enfermedad usual en países pobres y ha creado epidemias en los países en que las tropas Estadounidenses han sido desplegadas.

Los preparativos para ensayos fase II se realizaron en Febrero del 2000. Antes del lanzamiento de los ensayos, GSK había decidido que la vacuna no sería desarrollada con fines comerciales y para un mercado de viajeros, mientras que Walter Reed decidió que no sería apropiada para soldados Norteamericanos. Aún así, GSK y Walter Reed siguieron adelante con el ensayo en fase II y buscaron experimentar la vacuna candidata en 8000 voluntarios nepaleses en Lalitpur, sin tener un plan para posterior desarrollo de la vacuna y garantizar su disponibilidad si los ensayos resultaban exitosos.

La ONG Nepales Lumanti, y oficiales municipales protestaron contra las pruebas en Lalitpur, porque la gran mayoría de su población es analfabeta y muy vulnerable. Walter Reed decidió probar la vacuna en

2000 soldados que ofreció la Armada Real Nepalesa como voluntarios. Sin embargo, los soldados también fueron considerados como un grupo vulnerable por ser pobres y ser potenciales sujetos a coerción por sus superiores.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §8: Los sujetos vulnerables no recibieron la protección especial requerida.
- ❑ DoH §19: Es improbable que la población donde se llevó a cabo la investigación se beneficie del estudio.
- ❑ DoH §22: El consentimiento no fue completamente informado y libremente obtenido.
- ❑ DoH §30: Los arreglos de acceso post-ensayo estuvieron aparentemente ausentes.

Resultado:

En Marzo de 2006, grupos de la sociedad civil enviaron una carta a GSK demandando que la vacuna este disponible gratuitamente para la Armada Real Nepalés y para la comunidad de Lalitpur, y ofrecida al Ministerio de Salud a precios sin fines de lucro. Además, GSK debería firmar pre acuerdos con las comunidades donde se lleva a cabo la investigación para garantizar acceso post - ensayos si la vacuna es aprobada antes de llevar a cabo más pruebas. Aparentemente, la compañía no respondió a la misiva públicamente.

En Marzo del 2007, los resultados del estudio fueron publicados en la Revista Médica Nueva Inglaterra (RMNI). En Junio del 2007, la RMNI publicó dos cartas al editor, reiterando la necesidad de mayor desarrollo de la vacuna y hacerla disponible para la comunidad Nepalés, y una respuesta de GSK. La compañía explicó las medidas que había tomado "para remover la influencia de los comandantes militares sobre la participación de sus subordinados" y que la mayoría de los soldados se negaron a participar del estudio. GSK afirmaba que estaba comprometida con el desarrollo de la vacuna Hepatitis E para que este disponible en Nepal, pero hacía un llamado para financiamiento externo para introducir la vacuna a través de consorcios.

Fuentes:

- ❑ Letters to the Editor by S. Basu & P. Lurie and by A. Bhattarai; Reply by the Authors B.L. Innis, M.P. Shrestha & R. McNair Scott, NEJM 356(23), 7 Jun 2007, p. 2421-2.
- ❑ S. Sarkar, "Nepal questions US Army vaccine experiments," ISN Security Watch, 12 Jan 2006, <<http://www.isn.ethz.ch/news/sw/details.cfm?id=14309>> (Ene 2008).

- ❑ M. Logan, "Nepal: Guinea Pigs in Hepatitis E Vaccine Trials," IPS News Agency, 6 Feb 2006, <<http://ipsnews.org/news.asp?idnews=32047>> (Ene 2008).
- ❑ A. Jack, "GSK is criticised for army drug test," Financial Times, 1 Mar 2006.
- ❑ J. Andrews, "U.S. Military Sponsored Vaccine Trials and La Resistance in Nepal," The American Journal of Bioethics, Vol. 5(3), May-Jun 2005, <http://www.bioethics.net/journal/j_articles.php?aid=713> (Ene 2008).
- ❑ J. Andrews, "Research in the Ranks: Vulnerable Subjects, Coercible Collaboration, and the Hepatitis E Vaccine Trial in Nepal," Perspectives in Biology and Medicine, Vol. 49(1), winter 2006, p. 35-5.
- ❑ K. Fleming-Michael, "Hepatitis E vaccine trials: compilation," INSN, 1 Nov 2001, <<http://66.116.151.85/?p=2878>> (Ene 2008).

Ensayos con Nevirapina PMTCT en Uganda

Medicamento:	Nevirapina (Viramune)
Tratamiento:	Prevención de transmisión madre – niño de VIH (PMTCT)
Auspiciadores:	Boehringer Ingelheim (BI), Institutos Nacionales de Salud (INS) – USA
Período:	1997 – 2003
Ubicación:	Uganda

Aspectos no éticos:

En el ensayo HIVNET 012, los investigadores fallaron al conseguir el consentimiento de los pacientes respecto a cambios en el experimento y administración de dosis equivocadas. Hubieron serios problemas en almacenamiento de registros, retrasos y se omitieron reportes de muertes y problemas de amenazas a la vida. Catorce muertos no se reportaron. Los investigadores identificaron miles de efectos y reacciones adversas que no se publicaron. No siguieron procedimientos de divulgación para Eventos Adversos Serios (EAS). Boehringer Ingelheim, la compañía que comercializa el medicamento y auditó el ensayo, solicitó al INS de los EU destruir una copia anterior del reporte de investigación en caso de que esta sea auditada por la Autoridad de Alimentos y Medicamentos de los EU (FDA).

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §13: Serios eventos adversos no fueron reportados.

- ❑ DoH §22: No se obtuvo el consentimiento informado de los participantes sobre cambios en el protocolo del ensayo.

Resultado:

Los problemas fueron revelados a principios del 2002 y Boehringer Ingelheim retiró su solicitud para comercialización en la FDA. En el 2004, la FDA recomendó a la INS detener el uso del medicamento en ciertos pacientes en África y lanzó advertencias sobre efectos adversos. Boehringer Ingelheim (BI) anunció que *"el estudio era conducido bajo la sola responsabilidad del INS. BI en ningún momento ocultó información o destruyó ningún documento"*.

Fuentes:

- ❑ J. Solomon, "AP Exclusive: Top U.S. officials warned of concerns before AIDS drug sent to Africa," AP, 13 Dic 2004, <http://www.lubbockonline.com/stories/121304/upd_075-4013.shtml> (Ene 2008).
- ❑ "Selected documents AP obtained in the investigation of nevirapine's use in Uganda," from AP website, <<http://www.honestdoctor.org/documents.html>> (Ene 2008).
- ❑ Author's correspondence with BI, Apr 2007.

SFBC centro de pruebas en Miami

Medicamentos:	Varios
Auspiciadores:	Pfizer, Merck & Co, Johnson & Johnson, Schering-Plough, Theravance, Purdue Pharma, AstraZeneca, y otros
Organización investigadora:	SFBC
Período:	2000 – 2005
Ubicación:	Miami, USA

Aspectos no éticos:

En Noviembre 2005, un reporte especial de Bloomberg reveló pruebas inapropiadas en el centro de pruebas de Miami SFBC. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (conocida como FDA) ya había descubierto violaciones significativas en el 2000 y 2002. El SFBC es una organización de investigación a contrato (OIC), una compañía que lleva a cabo ensayos clínicos para grandes compañías farmacéuticas. Los participantes del ensayo son en su mayoría inmigrantes pobres de Latinoamérica.

En algunos casos, los participantes del ensayo no fueron informados a cabalidad sobre los riesgos de este, recibiendo explicaciones confusas y desorientadoras. Los formularios de consentimiento no fueron leídos completamente y el consentimiento informado no fue verificado adecuadamente por los empleados de SFBC. Aún más, a los participantes no se les permitió abandonar el estudio bajo ninguna circunstancia. Los pagos fueron seriamente retrasados para cuando el ensayo concluyera, creando presión inadecuada para completarlo. Finalmente, existían conflictos de interés respecto a la aprobación del ensayo. Una de las Juntas de Revisión Institucional (JRI) a quien se solicitó la revisión de los protocolos del ensayo era propiedad de la esposa del Vicepresidente de SFBC.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §8: Sujetos vulnerables no recibieron la protección especial requerida.
- ❑ DoH §13: Los comités de revisión ética no fueron completamente independientes.
- ❑ DoH §20: No se permitió a los participantes dejar el ensayo.
- ❑ DoH §22: Los participantes no fueron adecuadamente informados.

Resultado:

SFBC negó las acusaciones. La compañía amenazó con arreglar la deportación federal de los inmigrantes latinoamericanos que divulgaran aspectos no éticos de los ensayos clínicos e intentaron hacerles firmar testimonios falsos. Varios oficiales de alto rango de la compañía renunciaron. En Mayo 2006, la SFBC anunció que cerraría su centro de investigación de Miami y movería ensayos de medicamentos a Canadá. El senado Norteamericano realizó investigaciones sobre la conducta de la compañía.

Fuentes:

- ❑ D. Evans, M. Smith & L. Willen, "Big pharma's shameful secret," Dic 2005, <<http://www.bloomberg.com/specialreport/pharma.pdf>> (Jan 2008).
- ❑ Bloomberg website, "Special Report: Big Pharma's Shameful Secret," <<http://www.bloomberg.com/specialreport/bigpharma.html>> (Ene 2008).

Ensayos con Letrozol en India

Medicamento:	letrozol
Tratamiento:	Induce a la ovulación
Auspiciadores:	Sun Pharmaceuticals
Período:	2003
Ubicación:	India

Aspectos no éticos:

Letrozol que pertenece al grupo de inhibidores de la aromatasas, fue probado por Sun Pharmaceuticals para inducir la ovulación. El medicamento fue aprobado globalmente para el tratamiento del cáncer de seno en mujeres postmenopáusicas, pero no fue aprobado para ningún otro uso en ningún país. Más de 400 mujeres que no habían tenido éxito para concebir fueron enlistadas el 2003 sin su conocimiento o consentimiento para ser parte de ensayos clínicos conducidos en 9 o más centros alrededor de la India.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §20: Los sujetos no fueron informados que participaban de un ensayo.
- ❑ DoH §22: No se obtuvo el consentimiento informado.

Resultado:

Una demanda en el caso letrozol fue presentada por la ONG Jurista Social con base en Delhi, a la Suprema Corte. Novartis, que no estaba involucrada en el estudio pero comercializa el Letrozol bajo el nombre de marca Femara, mandó una carta aclaratoria a todos los expertos en infertilidad de la India para recordarles de la indicación aprobada.

Fuentes:

- ❑ J. Padmini, "Social Jurist to slap criminal suit on nimesulide makers," Express Healthcare Management, 15 Abril 2004, <<http://www.expresshealthcaremgmt.com/20040415/pharma01.shtml>> (Ene 2008).
- ❑ J. Padmini, "Social Jurist to file PIL on illegal letrozole trials," Express Pharma Pulse, 8 Ene 2004, <<http://www.expresspharmapulse.com/20040108/coverstory01.shtml>> (Ene 2008).
- ❑ I. Basu, "India's clinical trials and tribulations," Asia Times, 23 Jul 2004.
- ❑ T.V. Padma, "India's drug tests," Nature, Vol. 436, 28 Jul 2005, p. 485.
- ❑ "Letrozole trials: Misdeeds of self-styled 'Researchers', Hundreds of Women Used as Guinea Pigs," Editorial, Monthly Index of Medical Specialities (India), Dic 2003.

- ❑ C.M. Gulhati, "Needed: closer scrutiny of clinical trials," Indian Journal of Medical Ethics, Vol.12(1), Ene - Mar 2004, <<http://www.issuesinmedicalethics.org/121ed004.html>> (Ene 2008).

Ensayos con Alosetron después de su retiro para comercialización

Medicamentos:	alosestrón HCl (Lotronex)
Tratamiento:	Tratamiento del Síndrome de Colon Irritable (SII)
Auspiciadores:	Glaxo Wellcome (ahora GlaxoSmithKline)
Período:	2000
Ubicación:	Varios países

Aspectos no éticos:

En noviembre 2000, Glaxo Wellcome retiró el medicamento Lotronex del Mercado de USA debido a preocupaciones de la FDA sobre su seguridad. Se reportaron serias complicaciones y tres muertes potencialmente ligadas al Lotronex. Sin embargo, 7.500 participantes del ensayo en otros países continuaron tomando el medicamento después del retiro en Estados Unidos.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §17: Las investigaciones no cesaron después de que se encontraron que los riesgos sobrepasaban los potenciales beneficios.

Resultado:

La compañía respondió que tomaría hasta finales de Diciembre del 2000 eliminar gradualmente los estudios.

Fuentes:

- ❑ M.P. Flaherty, D. Nelson, and J. Stephen, "The Body Hunters: Overwhelming the Watchdogs," Washington Post, 18 Dec 2000, <<http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A11986-2000Dec15>, <http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A11976-2000Dec15>> (Ene 2008).

Ensayos con estreptoquinasa en India

Medicamentos:	Estreptoquinasa (Estreptoquinasa / Estreptasa) e insulina
Tratamiento:	Medicamento utilizado en infarto de miocardio, diabetes
Auspiciadores:	Shanta Biotechnics (estreptokinasa), Biocon (insulina)
Período:	2003
Ubicación:	Hyderabad, India

Aspectos no éticos:

Las compañías condujeron abiertamente ensayos clínicos ilegales fase III de nuevos medicamentos en pacientes desinformados y condujeron ensayos clínicos impropios sin permiso del Comité de Aprobación de Ingeniería Genética (CAIG). Ocho pacientes murieron. Shanta Biotechnics negó tales acusaciones.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §13: El protocolo del ensayo no fue revisado por un comité de revisión ética.
- ❑ DoH §20: Los sujetos no fueron informados de su participación en un ensayo.
- ❑ DoH §22: No se obtuvo el consentimiento informado.

Resultado:

Una demanda fue presentada por la ONG Aadar Casa de Gente Anciana y Empobrecida, con base en Delhi. En Marzo de 2004, la Corte Suprema de India confirmó que los ensayos habían sido ilegales.

Fuentes:

- ❑ I. Basu, "India's clinical trials and tribulations," Asia Times, 23 Jul 2004, <http://www.atimes.com/atimes/South_Asia/FG23Df03.html> (Ene 2008).
- ❑ S. Srinivasan, "Indian Guinea Pigs for Sale: Outsourcing Clinical Trials," India Resource Center, 8 Sep 2004, <<http://www.indiaresource.org/issues/globalization/2004/indianguineapigs.html>> (Jan 2008).
- ❑ C.M. Gulhati, "Needed: closer scrutiny of clinical trials," Indian Journal of Medical Ethics, Vol.12(1), Ene - Mar 2004, <<http://www.issuesinmedicalethics.org/121ed004.html>> (Ene 2008).

Ensayos con SRO fortificadas en Perú

Medicamentos:	Sales de rehidratación oral (SRO) con lactoferrina y lisozima (proteínas)
Tratamiento:	Diarrea
Auspiciadores:	Ventria Bioscience
Organización investigadora:	Instituto de Salud Infantil, Instituto de Investigación en Nutrición
Período:	2004 - 2005
Ubicación:	Dos hospitales en Perú

Aspectos no éticos:

Comenzando en Agosto 2004, una formulación fortificada de Sales de Rehidratación Oral (SRO) fue probada en 140 bebés peruanos y niños pequeños de 5 a 33 meses de vida hospitalizados por diarrea severa. Esta fórmula mejorada de SRO contenía dos proteínas sintéticas de la leche humana producidas por un arroz genéticamente modificado (GM). Ventria reportó que los niños que recibieron esta fórmula en promedio tuvieron una duración más corta de la diarrea y mayor porcentaje de recuperación. Una de las proteínas también fue estudiada en los Estados Unidos en pacientes ancianos que recibían grandes dosis de antibióticos, para intentar detener la diarrea.

Dos niños que participaron del ensayo en el Perú sufrieron severas reacciones alérgicas y uno de ellos se volvió alérgico a las frutas y otros alimentos. Existían estudios previos que destacaban el riesgo de las proteínas GM del arroz, incluyendo reacciones inmunes, y las proteínas de Ventria Bioscience no habían sido aprobadas para pruebas en los Estados Unidos o en el exterior y estudios en niños estadounidenses no estaban aprobados. Existen algunas interrogantes sobre si los padres que dieron su consentimiento estaban adecuadamente informados.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §11: La Ley Peruana y Americana: las proteínas no estaban aprobadas aún para pruebas
- ❑ DoH §22: Existen dudas sobre si el consentimiento de los padres fue completamente informado.

Resultado:

La Asociación Médica Peruana, una ONG local, denunciaron el ensayo. A solicitud de un parlamentario, una investigación legal se inició en Julio de 2006. La compañía insistió que el estudio reunió todos los

requerimientos legales, incluyendo la aprobación de 3 grupos independientes de científicos antes del inicio del ensayo.

Fuentes:

- ❑ S. Burcher and M.W. Ho, "FDA in Third World Drug Trial Scandals," Institute of Science in Society, 1 Sep 2006, <<http://www.i-sis.org.uk/FDAinDrugTrial.php>> (Ene 2008).
- ❑ "International Academy of Life Sciences Applauds Novel Product for Diarrhea," PRWeb Press Release, 24 June 2006, <<http://mediaserver.prweb.com/pdfdownload/403604/pr.pdf>> (Ene 2008).
- ❑ R. Vecchio, "Uproar in Peru over genetically-engineered diarrhea treatment," USA Today, 14 Jul 2006, <http://www.usatoday.com/tech/science/genetics/2006-07-14-diarrhea-treatment_x.htm?csp=34> (Jan 2008).
- ❑ P. Díaz, "Condenan experimentos con bebés," La República, 8 Jul 2006, <<http://www.larepublica.com.pe>> (Ene 2008).
- ❑ P. Díaz, "Transgénicos: Niños ya sufren sus efectos," La República, 14 Jul 2006, <http://www.larepublica.com.pe/index.php?option=com_content&task=view&id=116503> (Ene 2008).
- ❑ P. Leighton, "Study on infants in Peru sparks ethics inquiry," SciDev.Net, 18 Jul 2006, <<http://www.scidev.net/content/news/eng/study-on-infants-in-peru-sparks-ethics-inquiry.cfm>> (Ene 2008).

Ensayos con Risperidona en India

Medicamentos:	risperidona (Risperdal)
Tratamiento:	Tratamiento de manía aguda
Auspiciadores:	Johnson & Johnson
Período:	No definido, probablemente el 2003
Ubicación:	Gujarat, India

Aspectos no éticos:

Durante un ensayo para el tratamiento de la manía aguda, a pacientes psiquiátricos se les retiró su tratamiento existente informándoles que este estaba discontinuado y ya no disponible. Subsecuentemente comenzaron a recibir Risperidona o placebo. Esto fue controversial puesto que los pacientes que recibieron el placebo podían sufrir un daño innecesario al retirarles su tratamiento. Un paciente explicó que llenó un formulario porque el médico se lo pidió, pero no tenía ni idea de que estaba participando de un ensayo clínico.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §20: No todos los sujetos fueron informados sobre su participación en el ensayo.
- ❑ DoH §22: El consentimiento informado no fue apropiadamente obtenido de todos los participantes.
- ❑ DoH §29: El uso de un placebo fue controversial debido a que era innecesariamente peligroso.
- ❑ DoH §31: No se les explico a todos los pacientes que la atención médica provista estaba ligada a una investigación.

Resultado:

Johnson & Johnson niega las acusaciones e indica que el consentimiento había sido obtenido de todos los pacientes. Defiende además que el ensayo placebo - controlado expone a menos pacientes a un potencial tratamiento inefectivo. Sin embargo, esto no explica que los pacientes tengan que discontinuar un tratamiento existente ya probado.

Fuentes:

- ❑ "Drug trials outsourced to India," BBC News, 22 Apr 2006, <http://news.bbc.co.uk/2/hi/south_asia/4932188.stm> (Jan 2008).
- ❑ "Trials of risperidone in India – concerns," correspondence, British Journal of Psychiatry, 188 (May 2006) <<http://bjp.rcpsych.org/cgi/reprint/188/5/489>> (Jan 2008), p. 489-492.

Ensayos con VGV-1 en China

Medicamentos:	VGV-1
Tratamiento:	Terapia Anti-SIDA
Auspiciadores:	Viral Genetics (USA)
Período:	2003
Ubicación:	Hospital Ditan, Beijing, China

Aspectos no éticos:

Pacientes VIH positivos no fueron informados sobre los riesgos de efectos adversos del medicamento investigado. Los participantes no entendieron los formularios de consentimiento informado y los médicos no hicieron esfuerzos para explicarlos. Adicionalmente, los gastos de reclamos de los participantes no fueron cubiertos como estaba convenido y no fueron informados respecto a los resultados del ensayo a pesar de solicitarlo.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §22: No se obtuvo apropiadamente el consentimiento informado de todos los participantes.

Resultado:

Haciendo el seguimiento de los reclamos de los participantes del ensayo, el Comité de Revisión Institucional (CRI) del Centro Nacional para SIDA/STD sobre Prevención y Control recomendó que los ensayos deben ser mejor explicados en el futuro y los gastos deberían ser cancelados. Sin embargo, concluyó que no habían serios problemas con el ensayo.

Fuentes:

- ❑ D. Cyranoski, "Chinese clinical trials Consenting adults? Not necessarily..." Nature 435 (11 May 2005), p138.

Ensayos con TGN 1412 en Londres

Medicamentos:	TGN 1424
Tratamiento:	Tratamiento del reumatismo
Auspiciadores:	TeGenero
Organización investigadora:	Parexel International
Período:	Marzo 2006
Ubicación:	Londres, Reino Unido

Aspectos no éticos:

Cuando el medicamento candidato antiinflamatorio TGN 1412 fue probado en animales, no mostró efectos colaterales significativos. Cuando fue administrado por primera vez a 6 voluntarios saludables en una subsecuente fase I del ensayo, sin embargo, en minutos provocó una potencial falla multiorgánica y tuvieron que ingresar a terapia intensiva. Los ensayos se llevaron a cabo por la OIC Parexel International basada en EU en un centro de investigación privado en Londres y habría sido aprobada por la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos de Atención en Salud (MHRA) del Reino Unido. Luego del evento, responsables de ética a quienes se les mostró el consentimiento para el ensayo del medicamento encontraron que los participantes del estudio no habían sido adecuadamente informados sobre los riesgos del proceso. Expertos holandeses descubrieron luego que información esencial, que corroboraba como este medicamento afectaba a humanos respecto a los monos, no estaba disponible para la MHRA cuando el ensayo fue aprobado.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §11: Se perdió información clave de las pruebas preclínicas en la documentación para la aprobación del ensayo.
- ❑ DoH §22: Los participantes no fueron adecuadamente informados.

Resultado:

La MHRA suspendió la autorización del ensayo clínico para el medicamento. Se realizó una profunda investigación a Parexel y se confirmó que el ensayo se realizó siguiendo el protocolo aprobado. Sin embargo, la investigación de la APHRA no incluyó la revisión del formulario de consentimiento. Los 6 participantes sobrevivieron, pero a uno de ellos se le amputó dedos de manos y pies.

Fuentes:

- ❑ Circare, overview of sources provided in “Tegenero AG TGN1412 Clinical Trial,” last updated 7 Dec 2007, <<http://www.circare.org/foia5/tgn1412.htm>> (Jan 2008)
- ❑ “Key data ‘missing’ in drug trial,” BBC News, 13 Oct 2006, <<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/6044634.stm>> (Jan 2008)
- ❑ M.J.H. Kenter & A.F. Cohen, “Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412,” Lancet 386 (14 Oct 2006), p. 1387-91
- ❑ “Parexel Misled Subjects Sickened in London Study, Ethicists Say,” Bloomberg, 10 Apr 2006, <<http://www.sskrplaw.com/publications/060410.html>> (Jan 2008).
- ❑ S. Lister, “Drug trial axed after patients poisoned,” Times Online, 15 Mar 2006, <<http://www.timesonline.co.uk/article/0,,2-2086563.html>> (Jan 2008).

Ensayos con Imatinib

Medicamentos:	imatinib (Gleevec)
Tratamiento:	Tratamiento de leucemia mieloidea crónica (LMC)
Auspiciadores:	Novartis
Período:	Del 2001 adelante
Ubicación:	Corea del Sur, Hong Kong y varios países

Aspectos no éticos:

Luego del lanzamiento del Imatinib en USA y Europa el 2001, 7500 pacientes recibieron el medicamento durante los ensayos clínicos para aprobación regulatoria en otros países.

Novartis había anunciado suministros gratuitos para personas alrededor del mundo que no podían pagar el precio de 27,000 US\$ al año. Sin embargo, las donaciones solo se proveyeron a un número pequeño número de pacientes y se cancelaron algunas veces durante disputas de precios.

Luego de su aprobación, Novartis amenazó con terminar el suministro gratuito a 53 pacientes que habían participado del ensayo en Hong Kong para presionar al gobierno de proveer el medicamento a través de un programa de subsidios y negociar un mejor precio. También hubo disputas en Corea del Sur respecto al sobreprecio del imatinib. La compañía defendió su Programa de Acceso Expandido arguyendo que no era un ensayo clínico, pero este argumento fue posteriormente invalidado. En la India, donde obtuvieron la exclusividad de mercado el 2003, los costos se convirtieron en insostenibles para personas que consumen genéricos y a grupos de ayuda se les obligó a retirar su apoyo a pacientes con LMC. Luego de que la exclusividad de comercialización del Gleevec en la India se retiró el 2006, Novartis apeló esta decisión en la corte.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §30: Las gestiones de acceso post – ensayo fueron insuficientes.

Resultado:

Las disputas respecto al precio del medicamento continúan. En la India, el movimiento de Karnataka por la Salud de la Gente llamó a boicotear los productos de Novartis luego de que la apelación previa para retirar el caso de la corte fracasó.

Fuentes:

- ❑ “Call to boycott Novartis products,” The Hindu, 3 Dec 2007, <<http://www.hindu.com/2007/12/03/stories/2007120360940300.htm>> (Jan 2008).
- ❑ Berne Declaration & Pronatura, “Shortlist 2007 Public Eye Swiss Award: Novartis AG,” <http://www.evb.ch/cm_data/Novartis_e.pdf> (Jan 2008).
- ❑ S. Strom & M. Fleischer-Black, “Maker’s Vow to Donate Cancer Medicine Falls Short,” NYT, 5 June 2003, <<http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?sec=health&res=9C07E7D91E30F936A35755C0A9659C8B63>> (Ene 2008).
- ❑ Ofcom Adjudication, “Complaint by Eversheds LLP on behalf of Novartis AG,” 16 Jun 2005,

<http://www.ofcom.org.uk/tv/obb/prog_cb/pcb58/adjudications/novartis.pdf> (Jan 2008).

- ❑ J. Aronson, "Review: Dying for Drugs," BMJ, Vol.326, 3 May 2003, p. 990, <<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7396/990>> (Jan 2008).
- ❑ V. Landon, "Pricing dispute leaves patients without drugs," Swissinfo, 5 Aug 2002, <<http://www.swissinfo.ch/eng/Swissinfo.html?siteSect=511&sid=1257326>> (Jan 2008).
- ❑ Jinbo website, "Life first before making profit!" <<http://glivec.jinbo.net/english.html>> (Jan 2008).
- ❑ Author's correspondence with Novartis, Feb-Apr 2007.

Ensayos con Ragaglitazar en India y otros países

Medicamentos:	Ragaglitazar
Tratamiento:	Tratamiento para la Diabetes
Auspiciadores:	Novo Nordisk
Período:	2002
Ubicación:	32 países, incluyendo India

Aspectos no éticos:

Científicos hindús cuestionaron aspectos éticos de la fase III de los ensayos clínicos del medicamento antes de que fuera probado en animales. Los ensayos se llevaron a cabo en 32 países, incluyendo países de la UE y los EU, e involucró a 2,500 personas. Novo Nordisk aseguró que se obtuvo aprobación previa en cada país. Los ensayos se suspendieron por la compañía luego de descubrir que un ratón (y varias ratas) tratadas con el medicamento habían desarrollado tumores en la vejiga. En la India, 130 personas de 8 centros participaron en los ensayos. La mitad de estos recibieron el medicamento experimental.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §11: Se discute si los experimentos requeridos en animales habían sido completados.
- ❑ Las regulaciones del Consejo Hindú de Investigación Médica (CHIM), los resultados de estudios de toxicidad de medicamentos para enfermedades crónicas tenían que estar disponibles antes que los ensayos clínicos de fase III comiencen. En la UE y los EU, este requisito no es necesario.

Resultado:

Los ensayos se suspendieron en Julio de 2002. Novo Nordisk refutó los alegatos que indicaban no haber actuado apropiadamente y aseguró que la información

de estudios carcinógenos de largo alcance eran solamente solicitados cuando se llenan aplicaciones de comercialización. La compañía condujo un programa de seguimiento clínico, que no encontró relación entre la exposición del ragaglitazar y cáncer en los participantes del ensayo.

Fuentes:

- ❑ G. Mudur, "Researchers question ethics of diabetes drug trial," BMJ, Vol. 325, 17 Aug 2002, p. 223, <<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/325/7360/353/a>> (Ene 2008)
- ❑ S. Srinivasan, "Indian Guinea Pigs for Sale: Outsourcing Clinical Trials," India Resource Center, 8 Sep 2004, <<http://www.indiaresource.org/issues/globalization/2004/indianguineapigs.html>> (Jan 2008).
- ❑ EPP News, "Rodent studies not commenced late: Novo," Express Pharma Pulse, Aug 2002, <<http://www.expresspharmaonline.com/20020808/research2.shtml>> (Jan 2008).
- ❑ K. Maggon, Ups and downs in drug development," Express Healthcare Management, 16-31 Oct 2002, <<http://www.expresshealthcaremgmt.com/20021031/edit2.shtml>> (Ene 2008).
- ❑ K. Maggon, "Glitazones: Risk-benefit Assessment," Express Pharma Pulse, Sep 2002, <<http://www.expresspharmaonline.com/20020919/edit2.shtml>> (Ene 2008).
- ❑ Comunicado de Prensa de Novo Nordisk, 22 Jul 2002, <http://www.novonordisk.com/images/opencmsexport/02_Press/News/English/Attachments/020726_UK.pdf> (Ene 2008).
- ❑ Comunicado de Prensa de Novo Nordisk, 26 Jul 2002, <http://www.novonordisk.com/images/opencmsexport/03_Investors/SEA/English/Attachments/PR020722_NN62_UK.pdf> (Ene 2008).
- ❑ Correspondencia del autor con Novo Nordisk, Dic 2006.

Ensayos con Trovafloxacin en Nigeria

Medicamentos:	trovafloxacin (Trovan)
Tratamiento:	Tratamiento de la meningitis bacteriana
Auspiciadores:	Pfizer
Organización investigadora:	Pfizer
Período:	1996
Ubicación:	Kano, Nigeria

Aspectos no éticos:

Durante una epidemia de meningitis en Kano, Nigeria, en 1996, Pfizer llegó a la zona varias semanas después que Médicos Sin Fronteras y realizó un ensayo con trovafloxacin, un nuevo antibiótico de la familia de las quinolonas. El medicamento se probó en niños sin el consentimiento informado de sus padres, los pacientes no conocían el experimento, y el ensayo no fue aprobado con anterioridad por un comité de revisión. Fuera de los 190 niños que se incluyeron en el ensayo, cinco que recibieron trovafloxacin y seis que recibieron ceftriaxona murieron. Otros sufrieron daño cerebral y parálisis.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §13: El protocolo del ensayo no fue revisado por un comité de revisión ética
- ❑ DoH §20: Los sujetos no fueron informados de su participación en un ensayo.
- ❑ DoH §22/25: No se obtuvo el consentimiento informado
- ❑ DoH §31: No se explicó que la atención médica que se proveía estaba ligada a una investigación.

Resultado:

Una demanda legal fue registrada en contra de Pfizer en los Estados Unidos el 2001. La demanda fue desestimada el 2002 sobre la base de que esta debería ser sostenida en Nigeria. La segunda Corte de Circuito de Apelaciones de los Estados Unidos reapeló esto el 2003 porque el sistema de la corte Nigeriana no era una alternativa adecuada debido a la parcialización y la corrupción. El 2005, un juez federal en Manhattan descartó las peticiones por segunda vez por falta de jurisdicción en sujeto y materia bajo el Acta de Reclamos Alien Tort. Una futura apelación está en proceso.

El 2005, el gobierno del estado de Kano comenzó un caso de corte doméstico. En Mayo 2006, una fuente anónima proveyó de una copia del reporte a un panel de expertos médicos nigerianos que se había mantenido escondido desde que se escribió el 2001. El panel concluyó que los ensayos habían sido ilegales y explotadores y que habían violado la ley nigeriana. La Declaración de Helsinki y la Convención de las NU sobre los derechos de los niños. En Junio 2007, el gobierno federal nigeriano presentó varios cargos en contra de la compañía pidiendo 7 billones de US\$ como compensación. En Enero 2008, la Corte Mayor de Nigeria emitió una orden de arresto a ocho ex directores

de Pfizer. Pfizer continúa negando que el ensayo del medicamento haya sido no ético.

Fuentes:

- ❑ I. Uwugiaren, "Nigeria: Pfizer Directors Declared Wanted," AllAfrica, 10 Ene 2008, <<http://allafrica.com/stories/200801100283.html>> (Ene 2008).
- ❑ A. Jack & D. Mahtani, "Pfizer to fight \$9bn Nigerian class action on drug trials," Financial Times, 6 Jun 2007.
- ❑ "Nigeria sues drugs giant Pfizer," BBC News, 5 June 2007, <<http://news.bbc.co.uk/2/hi/africa/6719141.stm>> (Ene 2008).
- ❑ J. Stephens, "Panel Faults Pfizer in '96 Clinical Trial In Nigeria," Washington Post, 7 May 2006, <<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/05/06/AR2006050601338.html>> (Ene 2008).
- ❑ A. Lin, "Class Action Against Pfizer Is Dismissed," New York Law Journal, 24 Ago 2005, <<http://www.law.com/jsp/law/LawArticleFriendly.jsp?id=1124787914475>> (Ene 2008).
- ❑ Alliance for Human Research Protection (AHRP) website, "Appeals Court reinstates Nigerian research case against Pfizer," 23 Oct 2003, <<http://www.ahrp.org/infomail/03/10/14.php>> (Jan 2008).

Ensayos con Cilansetron en India

Medicamentos:	cilansetron (Calmactin)
Tratamiento:	Tratamiento para la diarrea provocada por Síndrome de Intestino Irritable (SII)
Auspiciadores:	Solvay Pharmaceuticals
Período:	Incierto, probablemente durante el 2000
Ubicación:	India

Aspectos no éticos:

Los ensayos Fase III que involucraban al cilansetron, una nueva molécula de Solvay Pharmaceuticals, fueron aprobados por la Contraloría General de Medicamentos de la India (CGMI) aún cuando solamente ensayos de Fase II habían sido conducidos. En ese tiempo, se permitían ensayos de medicamentos extranjeros en la India solamente cuando un paso más de las fases se había completado en el extranjero.

Normas vulneradas:

- ❑ Antes del 2005, la agenda Y de los medicamentos de la India y el Acta de Cosméticos prohibió ensayos clínicos en la India de medicamentos desarrollados

fuera del país antes que los de ensayos de fase II sean completados en el extranjero. Ensayos de fase III de dichos medicamentos sólo se permiten si el medicamento ha sido probado con anterioridad en otro lugar.

Resultado:

En Abril 2005, la FDA emitió una carta de desaprobación en consideración a la aplicación de comercialización de Solvay para el cilansetron y solicitó ensayos clínicos adicionales. En noviembre de 2005, Solvay retiró esta Nueva Aplicación para Medicamento (NAM) en los Estados Unidos. Las discusiones con las autoridades de la UE continuaron, pero el intento de obtener la autorización de comercialización de la UE también fue abandonado.

Fuentes:

- ❑ C.M. Gulhati, "Debate: Should clinical trials be allowed in India?" Business Standard, 18 Feb 2004.
- ❑ C.M. Gulhati, "Needed: Closer scrutiny of clinical trials," Indian Journal of Medical Ethics, Vol.12(1), Ene-Mar 2004, <<http://www.issuesinmedicalethics.org/121ed004.html>> (Jan 2008).
- ❑ Solvay, "Cilansetron; Solvay pharmaceuticals suspends registration activities in the U.S., while discussions in Europe continue," 29 Nov 2005, <<http://www.solvaypress.com/static/wma/pdf/5/2/2/0/20051129ECilansetron.pdf>> (Ene 2008).

Ensayos con Zoniporida en India

Medicamentos:	zoniporida
Tratamiento:	Reducción Eventos cardiacos perioperatorios
Auspiciadores:	Pfizer
Período:	Incierto, probablemente durante el 2000
Ubicación:	India

Aspectos no éticos:

El Control General de Medicamentos de India (CGMI) aprobó el ensayo Fase III de zoniporida de Pfizer mientras que los ensayos de fase II no habían sido completados en EU y lo estudios carcinogénicos y reproductivos en animales obligatorios por la ley hindú no habían sido completados.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §11: No se ha completado aún la experimentación animal requerida.

- ❑ Antes del 2005, la agenda Y de medicamentos de la India y el Acta de Cosméticos prohibió ensayos clínicos en la India de medicamentos desarrollados fuera del país antes que los ensayos de fase II sean completados en el extranjero. Ensayos de fase III de dichos medicamentos solo se permitían si el medicamento había sido completamente probado en otro lugar.

Resultado:

Desconocido.

Fuentes:

- ❑ C.M. Gulhati, "Needed: closer scrutiny of clinical trials," Indian Journal of Medical Ethics, Vol.12(1), Ene-Mar 2004, <<http://www.issuesinmedicalethics.org/121ed004.html>> (Ene 2008).

Ensayo con Maxamina en Rusia

Medicamentos:	histamina 2HCl (Maxamina)
Tratamiento:	Tratamiento para Hepatitis C
Auspiciadores:	Maxim Pharmaceuticals (USA)
Período:	Aproximadamente el 2000
Ubicación:	Rusia, también en Israel, Bélgica y Reino Unido

Aspectos no éticos:

La FDA de EU insistió en realizar más pruebas en animales antes de probar el medicamento Maxamina en sujetos humanos. Esto se debía a que la compañía no pudo conseguir aprobación para realizar ensayos de fase III en los EU y quería proceder con las pruebas, trasladó los ensayos a Rusia donde el plan de investigación fue aprobado en 30 días. En Rusia, los investigadores no se dieron cuenta que la FDA requería más experimentación en animales.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §11: Los experimentos con animales habrían sido insuficientes para continuar con las pruebas en pacientes.

Resultado:

En Agosto del 2000, Maxim anunció un trato de 100 millones de US\$ con Roche para mayor desarrollo del medicamento.

Fuentes:

- ❑ M.P. Flaherty, D. Nelson, and J. Stephen, "The Body Hunters: Overwhelming the Watchdogs," 18 Dic 2000,

<<http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A11986-2000Dec15>, <http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A11976-2000Dec15>> (Ene 2008).

Ensayos en un centro de cuidados de niños en Nueva York

Medicamentos:	Varias combinaciones de medicamentos ARV y vacunas: didanosina, zidovudina, nevirapina, ritonavir, valacyclovir, Vacuna vivas contra Varicela Atenuada (Varivax) Vacuna conjugada heptavalente para Neumococo, Interleucina 2 recombinante (rIL-2) Proteínas de Envoltura Recombinante de VIH-1 gp160 y gp120
Tratamiento:	Terapia ARV, vacuna en contra de enfermedades infecciosas
Auspiciadores:	Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas y Alergias (INEIA), Instituto Nacional de Desarrollo Humano y Salud de la niñez (INDHS), Genentech, MicroGeneSystems, Lederle - Praxis Biologicals
Período:	1997 – 2002
Ubicación:	Nueva York, USA

Aspectos no éticos:

Los ensayos clínicos fase I y II fueron conducidos en niños infectados con VIH e infantes bajo la tutela de la Agencia al Servicio de los Niños de Nueva York (ASN), que viven en el Centro de Niños Encarnación en Harlem, un centro de cuidado de niños bajo contrato de la ASN. La ASN dio consentimiento para su participación. Se obligó a los niños a tomar el medicamento experimental que los enfermó severamente y tenía efectos colaterales potencialmente letales.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §8: Los niños fueron sujetos vulnerables y no recibieron la protección especial requerida.
- ❑ DoH §24: La investigación no debería haber sido realizada en niños sin justificación.
- ❑ El Código Americano de Regulaciones Federales prohíbe el uso de niños quienes están bajo tutela del estado de ser sujetos de experimentos que involucren mayor riesgo que el mínimo.

Resultado:

Los ensayos fueron repentinamente detenidos el 2002. La Oficina para la Protección de Investigaciones Humanas (OPIH) condujo una investigación y confirmó el incumplimiento de las regulaciones legales para la protección de sujetos de investigación humana.

Fuentes:

- ❑ OHRP, Letter "RE: Human Research Subject Protections Under Multiple Project Assurance," 23 May 2005, <http://www.hhs.gov/ohrp/detrm_lettrs/YR05/may05c.pdf> (Ene 2008).
- ❑ J.Doran, "New York's HIV experiment," BBC, 30 Nov 2004, <http://news.bbc.co.uk/2/hi/programmes/this_world/4038375.stm> (Ene 2008).
- ❑ "Guinea Pig Kids," BBC documentary, broadcast 30 Nov 2004 at 1930 GMT on BBC2. <http://news.bbc.co.uk/1/hi/programmes/this_world/4035345.stm> (Ene 2008).
- ❑ Alliance for Human Research Protection (AHRP) website, "Phase I Drug Trials Used Foster Care children in Violation of 45 CFR 46.409 and 21 CFR 50.56," 10 Mar 2004, <<http://www.ahrp.org/ahrpSpeaks/HIVkids0304.php>> (Ene 2008).

Ensayos con Cilostazol en India

Medicamentos:	cilostazol (Plental)
Tratamiento:	Tratamiento de la claudicación intermitente
Auspiciadores:	Otsuka
Período:	Incierto, probablemente durante 1999
Ubicación:	India

Aspectos no éticos:

Los ensayos con medicamentos fueron aprobados por el Contralor General de Medicamentos de la India (CGMI) basados en información incompleta, inadecuada sobre los efectos adversos. Serios efectos colaterales comunes como angina o infarto de miocardio no fueron mencionados.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §13: No se reportaron Eventos Adversos Serios.

Resultado:

Desconocido.

Fuentes:

- ❑ C.M. Gulhati, "Needed: closer scrutiny of clinical trials," Indian Journal of Medical Ethics, Vol.12(1), Jan-Mar 2004, <<http://www.issuesinmedicalethics.org/121ed004.html>> (Ene 2008).

Ensayos con Ácido NDGA en India

Medicamentos:	Acido nordihydroguaiaretico (NDGA)
Tratamiento:	Tratamiento del cáncer oral
Auspiciadores:	Hospital Johns Hopkins (USA)
Organización investigadora:	Centro Regional para el Tratamiento del Cáncer (CRC)
Período:	1999 – 2000
Ubicación:	Trivandrum, India

Aspectos no éticos:

El medicamento fue ensayado en 26 pacientes con cáncer antes de que su seguridad sea establecida en pruebas con animales. Los pacientes no fueron informados sobre su participación en un experimento o que se les negaba un tratamiento ya establecido y dos de ellos murieron. Subsecuentemente, una mujer de 60 años fue incluida nuevamente en un ensayo para el cual el CRC proveyó cinco dosis del medicamento experimental. La condición de la mujer se tornó crítica antes de la quinta dosis pero ella sobrevivió.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §11: Los experimentos requeridos en animales no han sido completados.
- ❑ DoH §20: Los sujetos no fueron informados de su participación en un ensayo.
- ❑ DoH §22: No se obtuvo el consentimiento informado.

Resultado:

Bajo presión de la prensa y de ONGs, el gobierno se vio forzado a tomar acción, pero solo suspendiendo la investigación por 6 meses. El Consejo Hindú de Investigación Médica llevó a cabo una investigación sobre este ensayo pero los resultados aún no son públicos. La Universidad John Hopkins admitió que la seguridad previa del medicamento y los consentimientos del ensayo habían sido inadecuados e impidió a los científicos involucrados de servir como principales investigadores en cualquier investigación futura que involucre sujetos humanos.'

Fuentes:

- ❑ G. Mudur, "Johns Hopkins admits scientist used Indian patients as guinea pigs," BMJ, Vol 323, 24 Nov 2001, <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1121689>> (Ene 2008) , p. 1204.
- ❑ I. Basu, "India's clinical trials and tribulations," Asia Times, 23 Jul 2004.
- ❑ G. Mudur, "Indian doctors defend 'unethical' anticancer drug trial," BMJ, Vol. 323, 11 Aug 2001, <<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/323/7308/299>> (Ene 2008), p. 299.
- ❑ S. Srinivasan, "Clinical Trials - Part 2: Some questionable drug trials," Nov 2005, <<http://www.infochangeindia.org/features304.jsp>> (Ene 2008).
- ❑ "The Untold Story of an Unethical Drug Trial," Editorial, Monthly Index of Medical Specialities (India), Aug 2001.
- ❑ C.M. Gulhati, "Needed: closer scrutiny of clinical trials," Indian Journal of Medical Ethics, Vol.12(1), Ene-Mar 2004, <<http://www.issuesinmedicalethics.org/121ed004.html>> (Ene 2008).

Ensayo con Cariporida en Argentina

Medicamentos:	cariporida
Tratamiento:	Protección contra futuro daño miocárdico después de la angina, limpieza arterial o cirugía de bypass
Auspiciadores:	Hoechst Marion Roussel (ahora Sanofi-Aventis)
Período:	1997
Ubicación:	Hospital Naval, Buenos Aires, Argentina

Aspectos no éticos:

Ninguno de los 137 pacientes participantes en el ensayo en el Hospital Naval de Buenos Aires consintieron ser parte del ensayo. Las firmas de al menos 80 consentimientos informados fueron falsas, y aquellos que firmaron el documento por si mismos no conocían su contenido. En total murieron 13 pacientes y al menos tres de ellos fueron considerados asesinados debido a que no recibieron el tratamiento correcto. Se cambiaron los reportes de los registros médicos y desapareció documentación clave. En total, el medicamento fue probado en más de 11,500 pacientes en cerca de 400 sitios de estudio en 23 países.

Normas vulneradas:

- ❑ DoH §20: No todos los sujetos fueron informados sobre su participación en el ensayo.
- ❑ DoH §22: El consentimiento no se obtuvo o no fue completamente informado

Resultado:

Se inicio una demanda criminal y la compañía decidió no aplicar por la autorización de comercialización para el mercado de Estados Unidos debido a los decepcionantes resultados de los ensayos.

Fuentes:

- ❑ K. DeYoung and D. Nelson, "Latin America is ripe for Trials and fraud," Washington Post, 21 Dec 2000, <<http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A31027-2000Dec20>> (Ene 2008).

Colophon

Este documento ha sido escrito por SOMO en colaboración con Wemos como parte de un programa de investigación en responsabilidad corporativa en el sector farmacéutico y ha sido posible a través del financiamiento del Ministerio de Asuntos Exteriores.

Por: Francis Weyzig & Irene Schipper

Febrero 2008 (actualizado)

SOMO

Centro para la Investigación sobre Corporaciones Multinacionales
Sarphatistraat 30
1018 GL Amsterdam
Los Países Bajos
T: +31 (0)20 639 12 91
F: +31 (0)20 639 13 21
info@somo.nl
www.somo.nl

Wemos

Fundación Wemos
P.O. Box 1693
1000 BR Amsterdam
Los Países Bajos
T: +31 (0)20 435 20 50
F: +31 (0)20 468 60 08
info@wemos.nl
www.wemos.nl