

Ética en la Experimentación de Medicamentos en Países de Bajos y Medianos Ingresos

Consideraciones para la Autorización en el Mercado Europeo



Irene Schipper & Francis Weyzig

Ética en la Experimentación de Medicamentos en Países de Bajos y Medianos Ingresos

Consideraciones para la Autorización en el Mercado Europeo

En este informe, SOMO vincula ensayos clínicos realizados a gente en países de bajos y medianos ingresos con medicamentos que son actualmente disponibles en el mercado Europeo. El número de ensayos clínicos trasladados a países tales como la China, Russia y Argentina ha crecido enormemente durante los últimos cinco años. Sin embargo, los sujetos de ensayos en esos países son más vulnerables y tienen sus derechos menos garantizados que en países de altos ingresos. Debido a condiciones como pobreza, analfabetismo, sistemas de salud débiles y comités de revisión ética inadecuados, los estándares internacionales de ética no se cumplan.

La actual legislación de la Unión Europea requiere que los resultados de ensayos clínicos no éticos, que no se han llevado a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki, sean rechazados para la autorización de comercialización. Con tres análisis caso estudio sobre medicamentos recientemente aprobados en la UE (Abilify, Olmetec y Seroquel), SOMO muestra que se está violando este principio. Las autoridades Europeas prestan poca atención a la ética de los ensayos clínicos sometidos para su consideración y aceptan ensayos no éticos y también ensayos de baja calidad.

La transparencia sobre ensayos clínicos en países de bajos y medianos ingresos es insuficiente, en relación a la cantidad de ensayos cubiertos en bases de datos públicas y con relación a la cantidad de información sobre consideraciones éticas para cada ensayo. Además, las agencias nacionales de medicamentos dejan de publicar sin demora los informes públicos de evaluación sobre medicamentos aprobados para el mercado Europeo, como requiere la legislación.



Ética en la experimentación de medicamentos en países de bajos y medianos ingresos

Consideraciones para la autorización en el mercado Europeo

Irene Schipper & Francis Weyzig

Febrero 2008

Colophon

Ética en la experimentación de medicamentos en países de bajos y medianos ingresos: Consideraciones para la autorización en el mercado Europeo

Irene Schipper & Francis Weyzig
Febrero 2008

Diseño Portada: Annelies Vlasblom
Composición Portada: Frans Schupp
Impresión: Felix Offset
ISBN: 978-90-71284-20-5

Financiamiento

Este reporte ha sido posible con el financiamiento del Ministerio Holandés de Asuntos Exteriores

Publicado por



Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingen
Centro para la investigación de las Corporaciones
Multinacionales

Sarphatistraat 30
1018 GL Amsterdam
Los Países Bajos
Teléfono: + 31 (20) 6391291
E-mail: info@somo.nl
Website: www.somo.nl



Este documento esta autorizado bajo la Licencia 2.5
Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivate
Works.

Contenido

Resumen ejecutivo	3
1. Introducción	6
2. La externalización (offshoring) de ensayos clínicos y estándares éticos	8
2.1 ¿Por qué la externalización de ensayos clínicos?	8
2.2 ¿Cuántos ensayos clínicos son trasladados al exterior?	9
2.3 ¿A qué países?.....	10
2.4 ¿Por qué puede ser problemático el traslado?	11
2.4 Subcontratación de los ensayos clínicos.....	13
2.6 Protocolos de investigación y estándares éticos en los ensayos clínicos	13
3. Fuentes de datos y metodología	20
3.1 Selección de los medicamentos	20
3.2 Fuentes de datos y limitaciones	22
3.3 Metodología	26
4. Caso estudio: Abilify	28
4.1 Información de respaldo sobre el medicamento	28
4.2 Registros de base de datos con ensayos con Abilify	28
4.3 Disponibilidad de información sobre consideraciones éticas	30
4.4 Ensayos revisados en el EPAR.....	32
4.5 Análisis del Caso Estudio	37
5. Caso estudio: Olmetec	39
5.1 Información de respaldo sobre el medicamento	39
5.2 Registro de base de datos con ensayos con Olmetec	40
5.3 Ensayos con Olmetec en países de bajos y medianos ingresos	42
5.4 Disponibilidad de información sobre consideraciones éticas.....	44
5.5 Ensayos revisados con Olmetec sobre aspectos éticos	46
5.6 Caso de Patente del olmesartan	47
5.7 Análisis del caso estudio	49
6. Caso estudio: Seroquel	51
6.1. Información de respaldo del medicamento	51
6.2. Registro en las bases de datos con ensayos con Seroquel.....	52
6.3 Ensayos con Seroquel en países de bajos y medianos ingresos	55
6.4 Disponibilidad de información sobre consideraciones éticas.....	61
6.5 Aspectos éticos de los ensayos cruciales identificados	64
6.6 Análisis de un caso estudio	67
7. Resultados de una reunión de expertos	68
8. Conclusiones y recomendaciones	70
9. Anexo 1: Legislación de la UE sobre ensayos clínicos	74

Resumen ejecutivo

Los ensayos clínicos son crecientemente conducidos en países de bajos y medianos ingresos, debido al bajo costo y rápido alistamiento. Desde el 2004, la Unión Europea (UE) ha requerido explícitamente que todos los ensayos clínicos estén de acuerdo con estándares mundiales de conducta ética, ya sea que estos son conducidos en la UE o en otro sitio, si estos serán tomados en cuenta para autorizar su comercialización. Los estándares mundiales de conducta ética están descritos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM). Reportes previos muestran que aunque la ética de los ensayos clínicos no está siempre adecuadamente regulada o reforzada en los países de bajos y medianos ingresos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sus siglas en inglés) y las agencias nacionales de medicamentos de los estados miembros de la UE prestan poca atención a la ética en los ensayos clínicos conducidos en esos países.

El estudio analiza los aspectos éticos de los ensayos clínicos fase III conducidos en países de bajos y medianos ingresos para medicamentos aprobados en la Unión Europea. La investigación se enfoca en la fase III de los ensayos debido a que estos juegan un rol crucial en el proceso de autorización para comercialización y son más recientes que los ensayos fase I y II para los mismos medicamentos. El estudio inicialmente identifica medicamentos de marca actualmente disponibles en el mercado Europeo y que han sido probados en países de bajos y medianos ingresos. Posteriormente, se analizó la información pública disponible sobre los aspectos éticos de los ensayos para esos medicamentos. Finalmente, se analizaron en más detalle los aspectos éticos de los ensayos fase III y las implicaciones para el proceso de autorización para comercialización de tres medicamentos específicos.

No se pudo construir una visión completa de todos los ensayos fase III conducidos en países de bajos y medianos ingresos para los medicamentos más vendidos en el mercado Europeo. Las bases de datos públicas disponibles están incompletas y poseen una relativa débil cobertura de ensayos en países de bajos y medianos ingresos. Por consiguiente la aproximación de la investigación fue revertida y se identificaron medicamentos relevantes, de visiones generales de ensayos conducidos en una selección de países de bajos y medianos ingresos. Se identificaron siete medicamentos relevantes, muchos de los cuales son agentes psicoterapéuticos.

La información sobre ensayos clínicos que está públicamente disponible es también limitada en naturaleza. Las bases de datos no tienen campos de datos separados para aspectos éticos. En pocos casos la información sobre provisiones de acceso post-ensayo fue incluida en las descripciones del ensayo. No se explica la inclusión de grupos de pacientes vulnerables, mención a medidas de protección especial, justificación de uso de placebos, o evaluación de beneficios a la población podría

encontrarse en cualquiera de las descripciones del ensayo, incluso aunque la naturaleza de algunos ensayos ha elevado serias preguntas acerca de estos temas. Muchos de los Informes Europeos Públicos de Evaluación (EPARs) o Informes Nacionales Públicos de Evaluación (NPARs), se observó que si están disponibles, no contienen información sobre conducta ética a no ser una declaración del aplicante de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Los protocolos de ensayo originales, los cuales deberían contener más información sobre consideraciones éticas, no están públicamente disponibles. Más generalmente, los hallazgos confirman que la atención a la ética en los ensayos clínicos en evaluaciones para la autorización por la UE para comercialización es extremadamente limitada. Esto no sólo se aplica a los ensayos conducidos en países de bajos y medianos ingresos sino también a ensayos conducidos en la UE.

Se realizaron tres análisis caso estudio más detallados, para los medicamentos Abilify, Olmetec y Seroquel. Ensayos fase III para esos medicamentos, se condujeron en varios países de Latino América, Europa Central y del Este, Asia y algunas veces en África.

El Abilify (aripiprazol) es un medicamento para la esquizofrenia que fue aprobado por la EMEA el 2004. En el caso del Abilify, los ensayos que fueron cruciales en el Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR, sus siglas en inglés) pueden ser considerados no éticos debido al uso de placebos, lo cual involucra serios riesgos para los pacientes que sufren de esquizofrenia, ya que existen alternativas efectivas de tratamiento. Los ensayos también tuvieron un diseño cuestionable y fueron, desde la perspectiva científica, pobremente conducidos. La EMEA, sin embargo, aceptó los resultados de los ensayos y concedió la autorización para su comercialización en base a esos resultados. Este caso estudio muestra que las autoridades europeas muestran poca atención a los aspectos éticos de los ensayos clínicos, aún siendo que la Regulación No. 726/2004 había recién entrado en vigor, exigiendo que todos los ensayos clínicos, dentro y fuera de la UE, sean conducidos en conformidad con principios éticos. El estudio también ilustra que los ensayos de pobre calidad no siempre son rechazados por las autoridades.

El Olmetec (olmesartan medoxomilo) es un medicamento para la hipertensión que fue aprobado para la UE por las autoridades de medicamentos Alemanas en Marzo de 2003. No existe información pública disponible, ya sea de las autoridades de medicamentos Alemanas o de la compañía que desarrollo el Olmetec. La información de otras fuentes levanta interrogantes sobre la ética en los ensayos fase III del Olmetec conducidos en países de bajos y medianos ingresos. Los ensayos fueron placebo – controlados e incluyeron niños de 1 a 16 años en países en vías de desarrollo, que constituyen un grupo de pacientes vulnerable para los cuales el beneficio de los ensayos del medicamento para tratar la hipertensión no es obvio. Aunque una sonada justificación pudiera existir, tal justificación no fue provista por el patrocinador de los ensayos.

El Seroquel (quetiapina fumarato) es un medicamento para tratar la esquizofrenia y fue aprobado en la UE en 1999. La fórmula de liberación extendida una vez al día Seroquel XR, fue aprobada en Agosto de 2007 por el Comité de Evaluación de Medicamentos (CBG, sus siglas en holandés) de Los Países Bajos. Dos ensayos placebo - controlados que fueron presentados para obtener la autorización de comercialización del Seroquel XR comenzaron en Noviembre de 2004 y Marzo 2005. El negar tratamiento existente a pacientes en etapa aguda o con esquizofrenia estable es una práctica no ética de acuerdo a la Declaración de Helsinki, y no se ofreció justificación alguna para el uso de placebo. Los pacientes con esquizofrenia estable que recibieron el placebo, claramente experimentaron daño al participar del ensayo, ya que tuvieron un riesgo estimado de recaída psiquiátrica en el 60% de los casos en seis meses versus el 14 % para los pacientes que recibieron Seroquel XR. 8.3 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron que ser hospitalizados debido al deterioro de la esquizofrenia y un paciente de 25 años de edad casi se suicidó luego de 173 días de tratamiento con placebo. Lo que es especialmente sorprendente en este caso es que estos ensayos están establecidos sólo para investigar las diferencias entre formulaciones del mismo antipsicótico, lo cual nunca justifica el uso de placebo. No obstante, los resultados de los ensayos fueron aceptados por la Agencia Holandesa de Medicamentos como base válida para otorgar la autorización de comercialización en el 2007.

Se pueden obtener dos conclusiones generales de esta investigación.

- 1) Las autoridades Europeas no sólo conceden la autorización para el mercado de la UE basadas en ensayos clínicos no éticos, sino que requieren de ensayos que son rechazados por comités de ética en Europa Occidental y terminan siendo realizados en países de bajos y medianos ingresos como Europa Central y del Este, Latino América y Asia (India y China). La investigación de SOMO muestra que éste es ciertamente el caso con estudios controlados con placebos involucrando pacientes estables y pacientes en etapa aguda diagnosticados con esquizofrenia y manía aguda; esos estudios tienen lugar, casi exclusivamente, fuera de Europa Occidental.
- 2) El grado de transparencia sobre ensayos clínicos en países de bajos y medianos ingresos es bajo, tanto en relación al número de ensayos cubiertos en bases de datos públicas como en la cantidad de información sobre consideraciones éticas para cada ensayo. Las iniciativas voluntarias de la industria farmacéutica, para incrementar la transparencia en relación a ensayos clínicos han sido claramente insuficientes. Es también limitada, la información de agencias nacionales de medicamentos en los estados miembros de la UE, incluso aún cuando la actual legislación de la UE requiere que todos los reportes de evaluación sean publicados sin demora.

1. Introducción

Progresivamente, los medicamentos están siendo experimentados en países de bajos y medianos ingresos en Asia, Latino América y Europa del Este. Esto es cada vez más común con medicamentos que son aprobados en la Unión Europea (UE). Desde el 2004, la UE requiere explícitamente que todos los ensayos clínicos estén en conformidad con estándares mundiales de conducta ética, más si quieren ser tomados en cuenta para autorizar su comercialización, ya sean estos conducidos en la UE o en cualquier otro lugar.

En países de bajos y medianos ingresos, la ética en los ensayos clínicos no está siempre adecuadamente regulada o reforzada. Varios estudios muestran que en aquellos países los comités de revisión ética están inadecuadamente equipados para evaluar si los protocolos de investigación reúnen los requerimientos éticos¹. Por lo tanto las autoridades europeas al revisar las aplicaciones para autorización de comercialización de medicamentos no pueden simplemente depender de los sistemas regulatorios locales o de declaraciones realizadas por los aplicantes alegando que los ensayos clínicos han sido conducidos de manera ética.

De cualquier manera, un reporte publicado el 2007 por la organización no gubernamental Wemos mostró que la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y las agencias nacionales de medicamentos responsables de emitir la autorización otorgan poca atención a la ética de los ensayos clínicos conducidos en países de bajos y medianos ingresos.² Los principales hallazgos de la investigación fueron los siguientes:

- En la mayoría de los casos las autoridades de la UE no verifican si la forma y membresía de los comités de revisión ética locales cumplen con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas;
- Existe poca atención a la relevancia de los ensayos para la población investigada;
- Existe poca preocupación para la protección de poblaciones de estudio vulnerables;
- Las deficiencias éticas no son automáticamente considerados motivos para rechazar el ensayo;
- Los procedimientos de registro de las autoridades son insuficientemente transparentes.

En contra de éste escenario, los objetivos de SOMO (Centro para la Investigación de las Corporaciones Multinacionales) para éste estudio son encontrar qué medicamentos

¹ Wemos, Reporte final de la reunión de expertos 'Ensayos clínicos y protección de los sujetos de ensayo en países de bajos y medianos ingresos' (Amsterdam: Wemos, Diciembre 2007).

² Do European registration authorities ascertain whether clinical trials in developing countries have been conducted in an ethical manner?: a study by the Wemos Foundation, Amsterdam', Junio 2007. http://www.wemos.nl/Documents/summary_english.pdf

actualmente disponibles en el mercado Europeo han sido experimentados en países de bajos y medianos ingresos y si esas pruebas han sido conducidas de manera ética. Particularmente, este estudio busca responder las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles de los medicamentos más vendidos con prescripción aprobados para el mercado Europeo han sido experimentados en países de bajos y medianos ingresos?
- ¿Qué información pública está disponible sobre los ensayos fase III de estos medicamentos?
- ¿Qué consideraciones éticas pueden encontrarse en los protocolos de investigación de los ensayos clínicos conducidos en países de bajos y medianos ingresos?
- ¿Pueden ser identificadas las prácticas no éticas para ensayos de medicamentos específicos?
- ¿Existen diferencias de diseño entre los ensayos llevados a cabo en la UE y en países de bajos y medianos ingresos?

Una versión preliminar de esta investigación fue presentada en una reunión de expertos en el Parlamento Europeo el 6 de Noviembre del 2007. Este informe final toma en cuenta los aportes de la reunión de expertos.

La estructura del reporte es la siguiente. El capítulo dos ofrece información de referencia sobre la externalización (offshoring) y la subcontratación (outsourcing) de los ensayos clínicos y estándares éticos. Se discute brevemente la Declaración de Helsinki, la cual es el estándar mundial para ensayos clínicos éticos, y Directivas y Regulaciones relevantes de la UE. El Capítulo Tres presenta una selección de medicamentos en el mercado de la UE y evalúa la información disponible sobre ensayos fase III de esos medicamentos. Este capítulo también describe la metodología utilizada para los caso estudios de los medicamentos Abilify, Olmetec y Seroquel. Los Capítulos Cuatro, Cinco y Seis presentan los hallazgos de los caso estudios de estos tres medicamentos, incluyendo discusiones respecto al diseño de los estudios y potenciales prácticas no éticas. El Capítulo Siete reporta brevemente los resultados de la reunión de expertos sostenida el 6 de Noviembre de 2007, y el Capítulo Ocho presenta las conclusiones generales del reporte.

2. La externalización (offshoring) de ensayos clínicos y estándares éticos

2.1 ¿Por qué la externalización de ensayos clínicos?

La explosión de la cantidad de ensayos clínicos conducidos en países de bajos y medianos ingresos tiene varias razones:

- En general, más y más ensayos clínicos son conducidos cada año.³
- De acuerdo a la industria, las compañías están desarrollando un mayor número de medicamentos para enfermedades que tienen mayor prevalencia en países en vías de desarrollo y deben ser probados en países donde la enfermedad existe.⁴
- Las compañías farmacéuticas están conduciendo una gran proporción de ensayos clínicos en países de bajos y medianos ingresos para el desarrollo de medicamentos para enfermedades mundiales o de países desarrollados. Este desarrollo puede llamarse externalización.

Existen varias razones específicas para el incremento de la externalización:

- **Reclutamiento rápido de sujetos.**⁵ Mundialmente, más del 80 % de los ensayos clínicos fallan en reclutar a tiempo, y éste problema de reclutamiento es extremadamente costoso para las compañías farmacéuticas. El grupo de sujetos de ensayo en países de elevados ingresos se está reduciendo, mientras los países de bajos ingresos ofrecen grandes poblaciones de pacientes conteniendo pacientes con un amplio rango de enfermedades, incluyendo enfermedades más prevalentes en países de ingresos elevados. Muchas personas en países de bajos y medianos ingresos están ansiosas de participar, porque puede que sea su única opción para acceder a medicación y tratamientos, y algunas veces es una manera de ganar algo de dinero.⁶

³ Página web PhRMA visitada el 19 Octubre 2007. The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) represents the leading pharmaceutical research and biotechnology companies in the US. http://www.phrma.org/about_phrma

⁴ Página web de la FDA, <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>

⁵ Kirsty Barnes, 'Pharma giants risk reputation through clinical trial cost-cutting', in-Pharma technologist.com, 6 June 2006.

<<http://www.in-pharmatechnologist.com/news/printNewsBis.asp?id=68150>> (Octubre 2007).

⁶ 'SOMO documento informativo: ejemplos de ensayos no éticos', Diciembre 2006, http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_dec_2006_NL.pdf

- **Ensayos de tratamiento para sujetos ingenuos.** Se refiere a la disponibilidad de una extensa población la cual nunca ha sido parte de un ensayo y ha sido escasamente expuesta antes a medicamentos, la cual es muy atractiva para la industria.
- **Disminución de costos.** El monto de la disminución de costos difiere por país, y pueden encontrarse rangos estimados en la literatura. Un estudio indica que las compañías disminuyen un 40 – 60 % sus costos si trasladan sus ensayos clínicos a India⁷.
- **Acelerar la Aprobación de los protocolos de investigación.** Una regulación menos estricta y/o su débil aplicación puede resultar en la aprobación más rápida de los protocolos de investigación, lo cual ahorra tiempo valioso para las compañías farmacéuticas.

2.2 ¿Cuántos ensayos clínicos son trasladados al exterior?

La pregunta de cuantos ensayos clínicos son conducidos cada año en estos países es difícil de responder. Resulta que es muy difícil para la industria así como para los científicos estimar el número de ensayos clínicos que se ejecutan a nivel mundial. Algunos ensayos no son registrados con ninguna agencia en ningún país. Por ejemplo, algunas compañías de medicamentos no comunican sus ensayos clínicos hasta que los finalizan y en algunos casos los ensayos no son reportados del todo si los resultados son decepcionantes. Además, algunos tipos de investigación clínica no requieren registro, tal como los estudios preclínicos y de post-comercialización y estudios para nuevos usos de medicamentos ya existentes. Tampoco se registran muchos de los ensayos que llevan al rechazo de aplicaciones de medicamentos⁸.

Thomson CenterWatch, que mantiene una base de datos de ensayos de medicamentos, estimaba el número de ensayos a nivel mundial en 50.000 el 2003.⁹ Y esta es una cifra conservadora, debido a que el CenterWatch utiliza las estimaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), del número de ensayos iniciados anualmente sobre las bases de las peticiones, el número de medicamentos actualmente en desarrollo, y la longitud promedio de los ensayos de los Estados Unidos¹⁰. Por lo tanto, su punto de partida es la industria y el mercado de los Estados Unidos, el cual es dominante pero que no cubre el sector entero. Tomando en cuenta el

⁷ Economic Times de 26 de Enero de 2007 "India No. 2 destination for clinical trial outsourcing" <<http://economictimes.indiatimes.com/articleshow/msid-1462872,prtpage-1.cms>> (Octubre 2007).

⁸ Adriana Petryna, 'Clinical Trials offshored: on private sector science and public health', Biosocieties, 2007, p. 2.

⁹ Julie Schmit, "Costs, regulations move more drug tests outside USA: other nations want drugs tested on their populations", USA TODAY, 16 Mayo 2005, <http://www.usatoday.com/news/health/2005-05-16-drug-trials-usat_x.htm> (Octubre 2007).

¹⁰ Adriana Petryna, 'Clinical Trials offshored: on private sector science and public health', Biosocieties, 2007, 2, p.22, see footnote 1.

hecho que el número de ensayos está creciendo cada año y que el número de 50.000 es conservador, el total actual podría ser al menos de 60.000 por año.

Se ha estimado que durante el año 2005 cerca del 40 % de todos los ensayos clínicos fueron conducidos en países de bajos y medianos ingresos.¹¹ Para las grandes compañías farmacéuticas, la proporción puede ser sobre el 50 %.¹² Algunos datos están disponibles de compañías individuales.¹³

- El 29% de los ensayos clínicos de GlaxoSmithKline (GSK) se hicieron fuera de los Estados Unidos (USA) y Europa Occidental el 2004, y en el 2006 esta cifra podría haber sido cerca del 50 %.
- El año 2004 Wyeth Pharmaceuticals tuvo el 50 % de sus ensayos clínicos fuera de los Estados Unidos (USA), y el 2006 podría haber sido de 70 %.
- En el 2004 Merck condujo 50 % de sus ensayos clínicos fuera de los Estados Unidos.

Se puede seguramente concluir que cerca de 30 a 40 % de todos los ensayos clínicos son trasladados a países de bajos y medianos ingresos y que esa figura es incluso mayor para las grandes compañías farmacéuticas. Esto produce un estimado de aproximadamente 18,000 a 24,000 ensayos clínicos por año en los países de bajos y medianos ingresos.

2.3 ¿A qué países?

La mayoría de los ensayos clínicos que se trasladan al exterior se llevan a cabo en unos cuantos países grandes. Un estudio del año 2006 realizado por la firma consultora AT Kearney encontró que China encabeza la lista de los destinos preferidos de traslado, con India en segundo lugar y Rusia en un cercano tercer lugar. El estudio buscó factores tales como disponibilidad de pacientes, costo eficiencia, experticia relevante, condiciones regulatorias y disponibilidad de infraestructura nacional.¹⁴ De acuerdo a las publicaciones del gobierno de los Estados Unidos (USA) desde el 2006, 8.9 % de los ensayos clínicos registrados con autoridades de salud de los Estados Unidos son conducidos en países de bajos y medianos ingresos en Asia, 7.4 % en Latino América,

¹¹ Clinical Trials Advisor, Vol. 10, No. 18, 22 September 2005 India to Create New Agency to Strengthen Clinical Trials Standards.

¹² Drug companies walking test-tubes, by Sonia Shah, NACLA Report on the Americas, Marzo – Abril 2006, Vol 39, No. 5.

¹³ Julie Schmit, "Costs, regulations move more drug tests outside USA: other nations want drugs tested on their populations", USA TODAY, 16 Mayo 2005, <http://www.usatoday.com/news/health/2005-05-16-drug-trials-usat_x.htm> (Oct 2007).

¹⁴ 'India No. 2 destination for clinical trial outsourcing', The Economic Times, 26 Enero 2007, <<http://economictimes.indiatimes.com/articleshow/msid-1462872.prtpage-1.cms>> (Octubre 2007).

7.1 % en Europa Central y del Este y 1.6 en África. Juntos son aproximadamente un cuarto del total.

Casi dos tercios de todos los ensayos clínicos alrededor del mundo incluyen al menos un centro de investigación en los Estados Unidos (USA).¹⁵ Los ensayos clínicos identificados en esta investigación, para el desarrollo de medicamentos que fueron aprobados para el mercado Europeo, fueron conducidos en los países de bajos y medianos ingresos listados en el cuadro No. 1. Muchos de esos fueron estudios multicentros, frecuentemente conducidos simultáneamente en lugares en países de los Estados Unidos (USA) o de Europa Occidental también. Una mayoría de los ensayos identificados en la investigación fueron conducidos sólo en los Estados Unidos (USA).

Cuadro 1: Países de bajos y medianos ingresos identificados para esta investigación

Región	Países
Latino América	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México, Perú, Uruguay, y Venezuela.
África	Egipto, Kenia, Sudáfrica, Uganda, y Zambia
Europa Central y del Este	Bulgaria, Croacia, Estonia, Latvia, Lituania, Polonia, Rumania, Federación Rusa, Serbia Montenegro, y Ucrania.
Asia	China, India, Indonesia, Corea, Malasia, Filipinas, Tailandia, y Vietnam

2.4 ¿Por qué puede ser problemático el traslado?

Varios estudios, libros y artículos reportan las controversias relacionadas a ensayos clínicos en países de bajos y medianos ingresos.¹⁶ Esto identifica varios problemas, frecuentemente relacionados al hecho que los sujetos de ensayo en esos países son más vulnerables y sus derechos son más frágiles que en países de elevado ingreso. Pobreza, analfabetismo y la desigual relación entre médico y paciente puede dificultar el procedimiento de consentimiento informado. En algunos casos, los pacientes no han sido advertidos de su participación en un ensayo clínico o han sido manipulados para participar. Aparte de ello, en áreas pobres la gente puede no tener acceso a tratamiento apropiado después de que un ensayo llega a su fin o una vez que el nuevo medicamento es aprobado.

¹⁵ Clinical trials are now increasingly outsourced to developing countries such as India, website Offshoring times, <http://www.offshoringtimes.com/Pages/2006/BPO_news926.html> (Octubre 2007).

¹⁶ Para referencias ver: "SOMO briefing paper on unethical trials, # 1. Examples of unethical trials," Febrero 2008. http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_feb_2008_AND.pdf

Otro problema importante es que los profesionales médicos con salarios relativamente bajos están muy dispuestos a incrementar su ingreso y prestigio trabajando para la industria lo cual conlleva riesgos para la responsabilidad e independencia de la investigación y frecuentemente a cargo de la capacidad para la atención de salud regular. Además, los Comités de Investigación Ética (CIEs), responsables de la aprobación de los protocolos de investigación de los ensayos clínicos, pueden estar sin personal suficiente, pobremente financiados y sin suficiente entrenamiento en ética para evaluar apropiadamente la calidad y la relevancia de los ensayos clínicos. Un estudio reciente conducidos por la Red Latino Americana de Ética y Medicamentos, RELEM, por ejemplo muestra que ninguno de los CIEs investigados monitorearon la implementación de los ensayos aprobados que son conducidos en Latino América por compañías extranjeras.¹⁷

Las agencias regulatorias en países de bajos y medianos ingresos no han sido consolidadas para hacer frente al aumento de los ensayos clínicos. Muchos países tienen los mínimos requerimientos regulatorios aunque la aplicación es frecuentemente débil. Algunos países, tales como Perú y Costa Rica, han relajado recientemente sus leyes sobre ensayos clínicos. Los recientemente designados ministros de salud en estos dos países tienen fuertes nexos con la industria farmacéutica y una de las primeras acciones del Ministro Peruano fue modificar las regulaciones sobre ensayos clínicos aprobadas sólo pocos meses antes de su designación para debilitar la protección de los sujetos de investigación.¹⁸ India también ha relajado su legislación sobre ensayos clínicos en Enero de 2005.¹⁹

La experimentación de medicamentos nunca está libre de riesgos. Algunas veces medicamentos nuevos necesitan ser retirados en la última etapa del desarrollo clínico por las compañías farmacéuticas debido a problemas encontrados en los ensayos clínicos.²⁰ Adicionalmente, los medicamentos que ya están en el mercado podrían ser retirados más tarde debido a riesgos de seguridad. Esta es, por tanto, una pregunta relevante sobre que tipos de medicamentos son experimentados en países de bajos y medianos ingresos. Los beneficios para los participantes y las comunidades donde los medicamentos son experimentados, ¿pesan más que los riesgos?

¹⁷ Wemos, Reporte final de la reunion de expertos 'Ensayos clínicos y protección de sujetos de ensayo en países de bajos y medianos ingresos' (Amsterdam: Wemos, Diciembre 2007).

¹⁸ La antigua regulación concierne la DS N° 017-2006-SA de Julio 29, 2006. La nueva es DS N° 006-2007-SA, 8 Junio 2007.

¹⁹ De la presentación de Amar Jesani, Indian journal of Medical Ethics, Centre for Studies in Ethics and Rights, Mumbai, India, y la presentación de RELEM, sostenida en la reunion de expertos de 6 November 2007 in Bruselas. Ver: 'Reporte final de la reunion de expertos 'Ensayos clínicos y protección de sujetos de ensayo en países de bajos y medianos ingresos', Diciembre 2007, por WEMOS.

²⁰ Torcetrapib by Pfizer in December 2006, and BMS terminated a new diabetics drug and AstraZeneca halted a drug for stroke patients Subodh Varma, 'India a hotbed for clinical trials', Times of India, 18 march 2007. <<http://timesofindia.indiatimes.com/articleshow/1776215.cms>> (Octubre 2007).

2.4 Subcontratación de los ensayos clínicos

Otra importante tendencia a mencionar conjuntamente al traslado es la subcontratación del proceso de investigación clínica por Organizaciones de Investigación por Contrato (OICs). Las OICs son actores cruciales en la globalización de los ensayos clínicos. Ellos describen sus propias actividades como sigue:

*‘La mayoría de las OICs están involucradas en localizar lugares de investigación, reclutar pacientes y en algunos casos, diseñar el estudio y realizar análisis de rendimiento. Algunas veces trabajan directamente con servicios de salud de atención primaria, hospitales de consorcio de especialistas terapéuticos. Algunos incluso tienen sus propios comités centralizados de revisión ética’.*²¹

Esta descripción indica algunos conflictos de interés. Se recomienda, una estricta separación de los investigadores reclutando los participantes de médicos tratantes. Y las OICs que tienen sus propios comités de revisión ética, significa que la industria se revisa a si misma. Se ha estimado que el 2002 las compañías farmacéuticas utilizaron OICs para más de 60 % de sus proyectos de investigación clínica.²² La industria de las OICs por si misma declara que aproximadamente 40 % de todo el personal involucrado en investigación clínica de medicamentos es provisto por las OICs.²³ La subcontratación de ensayos clínicos complica la supervisión y responsabilidad considerando aspectos éticos en la investigación de medicamentos.

2.6 Protocolos de investigación y estándares éticos en los ensayos clínicos

En el protocolo del ensayo se debería abordar, el análisis de los riesgos y los beneficios para las poblaciones donde se lleva a cabo el ensayo. El portal de ensayo clínico de la FIIM explica: *‘Un protocolo es un plan de estudio específico para cada ensayo clínico. El plan está diseñado cuidadosamente para salvaguardar la salud de los participantes así como responder a preguntas de investigación específicas. Un protocolo describe que tipos de personas pueden participar en un ensayo; el programa de pruebas, procedimientos, medicaciones, y dosis; y la duración del estudio’.*²⁴

²¹ Adriana Petryna, ‘Clinical Trials offshored: on private sector science and public health’, Biosocieties, 2007, 2.

²² M. Mathieu, Parexel’s Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2002.

²³ Adriana Petryna, ‘Clinical Trials offshored: on private sector science and public health’, Biosocieties, 2007, 2.

²⁴ Página web de IFPMA, <<http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html>> (Octubre 2007)

La Declaración de Helsinki (DoH) de la Asociación Médica Mundial (AMM) establece estándares éticos mundiales que cada protocolo de ensayo clínico debería cumplir.²⁵ Las regulaciones Europeas especifican que los ensayos que proveen datos subyacentes para aplicaciones de comercialización de nuevos medicamentos necesitan cumplir con la Declaración de Helsinki. Las Directrices para Buenas Prácticas Clínicas (DPC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ensayos de productos farmacéuticos también respalda la DoH como la base aceptada generalmente para normas éticas de ensayos clínicos. Se listan seguidamente los principales párrafos en la DoH de interés para este estudio. Primero, la DoH requiere una declaración explícita sobre estándares éticos a ser incluida en el protocolo del ensayo.

Párrafo 14 de la Declaración de Helsinki:

'El protocolo de investigación debería siempre contener una declaración de las consideraciones éticas involucradas y debería indicar que existe cumplimiento con los principios enunciado en esta Declaración.'

Una norma básica que la investigación debería beneficiar las poblaciones donde se conduce el ensayo.

Párrafo 19 de la Declaración de Helsinki:

'La investigación médica solo se justifica si existe una probabilidad razonable que las poblaciones en la cuales la investigación se lleva a cabo se beneficien de los resultados de la investigación.'

Otro aspecto que debería ser abordado es el derecho a continuar el tratamiento una vez que el ensayo concluya, también conocido como acceso post-ensayo. Esto es más relevante para pacientes que no pueden pagar el medicamento a precios comerciales después de que haya obtenido la aprobación para su comercialización.

²⁵ Para una visión más comprehensiva de las guías técnicas y éticas ver "Official guidelines on clinical trials," mCRT website, <<http://www.controlled-trials.com/links/guidelines>> (Octubre 2007).

Párrafo 30 de la Declaración de Helsinki:

'A la conclusión del estudio, a cada paciente ingresado en el estudio se le debería garantizar el acceso al mejor método probado profiláctico, diagnóstico y terapéutico identificados por el estudio.'

Aclaración en la nota final (2004)

'(...)

'(...) Los arreglos de acceso post-ensayo u otro cuidado debe estar descritos en el protocolo del estudio así el comité de revisión ética puede considerar tales arreglos durante su revisión.'

Esta investigación también enfoca sobre el método ampliamente utilizado de comparar un nuevo medicamento con un placebo para probar la seguridad y eficacia del medicamento. La Declaración de Helsinki es muy clara sobre el uso de placebos en el párrafo 29.

Párrafo 29 de la Declaración de Helsinki:

'Los beneficios, riesgos, molestias y efectividad de un nuevo método deberían ser probados contra el mejor profiláctico, diagnóstico y terapéutico método actual. Esto no excluye el uso del placebo, o ningún tratamiento, donde no existan métodos profilácticos, diagnósticos o terapéuticos probados.

Aclaración de la nota final (2002):

'La AMM por la presente reafirma su posición que se debe tomar extremo cuidado al hacer uso de un ensayo placebo - controlado y que en general ésta metodología debería sólo ser utilizada en la ausencia de terapia existente probada. Sin embargo, un ensayo placebo - controlado puede ser aceptado como ético, incluso si la terapia aprobada está disponible, bajo las siguientes circunstancias:

- Donde para su utilización por razones metodológicas poderosas y científicamente contundentes es necesario determinar la eficacia o seguridad de un profiláctico, diagnóstico o método terapéutico; o
- Cuando un profiláctico, diagnóstico o método terapéutico está siendo investigado para una condición menor y los pacientes quienes reciben placebo no serán sujetos a ningún riesgo adicional de daño serio o irreversible. (...)'

De este modo, el espíritu de éste párrafo es siempre evitar ensayos placebo - controlados a menos que existan algunas muy buenas justificaciones para ello. Sin embargo, la industria farmacéutica parece no tener intención de reducir el uso de placebos, incluyendo casos donde alternativas seguras y efectivas están fácilmente disponibles, y esta posición es apoyada por las autoridades regulatorias. Esto resulta,

no sólo en una privación a los participantes del ensayo de tratamiento adecuado, sino también en la aprobación de nuevos medicamentos que no son mejores o incluso inferiores a los tratamientos ya existentes.

En la práctica, las autoridades regulatorias de Europa, Japón y los Estados Unidos y expertos de la industria farmacéutica se refieren a la Conferencia Internacional sobre Harmonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (CIH) como la más relevante guía sobre ética del uso de placebo. La guía de la CIH 2001, establece '*será aceptado un ensayo placebo-controlado particular de un nuevo agente por sujetos e investigadores, aceptado por pacientes, investigador, y el juicio de IRB, a sabiendas de la existencia de una terapia efectiva conocida, esta aceptación puede diferir entre regiones y (...) las poblaciones escogidas*'.²⁶ Esto es considerablemente más débil que la DoH. De hecho, esto deja todas las opciones abiertas y ofrece prioridad a la eficiencia de la investigación sobre consideraciones éticas.

Otra guía a la cual hacen referencia las compañías farmacéuticas es la 'Nota para la orientación en la Investigación Clínica de Productos Medicinales en el Tratamiento de Esquizofrenia' publicado por la Agencia Europea de Medicamentos en 1998, en la cual se establecen los requisitos regulatorios para estudios con placebos – controlados.²⁷ Sobre el uso de placebos menciona que: "*en principio los ensayos con placebos – controlados requerirán mostrar la eficacia de un nuevo producto, pero está reconocido que diseños alternativos y convenientes podrían ser desarrollados. En último caso se recomienda discutir esta aproximación en el reporte de expertos y/o con las autoridades competentes.*" Así la puerta no está cerrada sino queda entreabierta. Sin embargo no para ensayos intencionados a demostrar la eficacia en pacientes con síntomas negativos predominantes y persistentes, por tanto la Agencia Europea de Medicamentos requiere el diseño del ensayo placebo – controlado.

Tanto la guía de la CIH como la de la EMEA admiten el problema ético del uso de placebo, especialmente cuando los cambios son irreversibles. Las compañías solicitan atención para el hecho en la literatura académica,²⁸ *existe un amplio debate sobre el uso de placebos en la investigación de la esquizofrenia* y que no *existe consenso sobre*

²⁶ ICH Topic E 10, Choice of Control Group in Clinical Trials, Step 5, Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96), January 2001, published by the European Medicines Agency (EMA). Section 2.1.3 Ethical issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036496en.pdf>

²⁷ EMA, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 'Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Schizophrenia', 1998. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055995en.pdf>

²⁸ Organon refiere a: Leber P. The use of placebo-control groups in the assessment of psychiatric drugs: an historical context. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 699-706; Khan A, et al. Symptom Reduction and Suicide Risk Among Patients Treated With Placebo in Antipsychotic Clinical Trials: An Analysis of the Food and Drug Administration Database. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1449-1454; Fleishacker WW, et al. Placebo or active control trials of antipsychotic drugs? *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 458-464.

el tema'.²⁹ AstraZeneca también subraya esto en respuesta a éste reporte.³⁰ De acuerdo a AstraZeneca, en la mayoría de países de Europa Occidental los comités de ética ya no aprueban el uso de placebos en ensayos para pruebas de tratamiento para la esquizofrenia. En Holanda la CCMO no aprueba estos diseños de ensayo.³¹

En relación a la experimentación con placebo, el Anexo I de la Directiva de la UE 2001/183/CE especifica: *'En general, los ensayos clínicos deberían ser realizados, si es posible, como "ensayos clínicos controlados", aleatorios y como es apropiado versus placebo y versus un producto medicinal establecido de probado valor terapéutico; cualquier otro diseño debe ser justificado. El tratamiento de los grupos de control variará de caso a caso y también dependerá de consideraciones éticas y área terapéutica; esto permitiría, en algunas instancias, ser más pertinente para comparar la eficacia de un nuevo producto medicinal con la de un producto medicinal establecido de probado valor terapéutico en lugar de compararlo con el efecto de un placebo.'*

La UE por tanto requiere que los nuevos medicamentos sean normalmente experimentados en ensayos controlados, pero no necesariamente en ensayos con placebo-controlados. La Directiva establece que el diseño apropiado del ensayo dependerá de consideraciones éticas y menciona explícitamente que se prefieren las pruebas en contra de un medicamento ya existente. Pero es obvio que en la DoH el uso de placebos debe ser justificado, y para la UE, por ejemplo para la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no usar una prueba con placebo – controlado debe estar justificado. Completamente lo contrario. Un último aspecto ético incluido en esta investigación es probar medicamentos en sujetos quienes están en una posición vulnerable. Los participantes del ensayo pobres están frecuentemente en una posición vulnerable debido a que su participación en un ensayo puede ser su única opción para acceder a medicación y cuidado. Otros ejemplos son los pacientes con severos desordenes mentales tales como demencia o esquizofrenia. Este grupo de pacientes no siempre pueden decidir fácilmente por si mismos participar o dar su consentimiento informado.

²⁹ H. J. Out, Organon International, Reaction Organon on "Akzo Nobel: Overview of controversial business practices in 2006", SOMO draft report by Irene Schipper and Francis Weyzig, 2 Apr 2007.

³⁰ Conversación telefónica con el Sr. Roeland van der Heide, AstraZeneca Holanda, Viernes 15 Febrero, 2008.

³¹ Conversación telefónica con el Sr. Roeland van der Heide, AstraZeneca Holanda, Viernes 15 Febrero, 2008.

Párrafo 8 de la Declaración de Helsinki:

'(...) Algunas poblaciones de investigación son vulnerables y requieren protección especial. (...) También se requiere atención especial para aquellos que no pueden dar o rehusar el consentimiento por sí mismos, para aquellos quienes pueden ser sujetos de dar su consentimiento bajo coacción, para aquellos quienes no se beneficiarán personalmente de la investigación y para aquellos para los cuales la investigación está combinada con tratamiento.'

Es evidente que el monitoreo de adhesión a principios éticos por actores externos, tales como académicos u organizaciones de la sociedad civil, requiere que el protocolo original este disponible de manera pública.

Actualmente la legislación de la UE requiere que todos los ensayos clínicos sean conducidos de acuerdo con la DoH. La siguiente legislación de la UE en este sentido resalta:

- La Directiva 2001/20/CE de 4 de Abril, 2001, la cual establece los estándares para la conducción de ensayos clínicos en la UE por si misma;
- La Directiva 2001/83/CE de 6 de Noviembre 2001, enmendada por la Directiva 2003/63/CE del 25 de Junio, 2003 y la Directiva 2004/27/CE de 31 de Marzo, 2004, las cuales regulan la autorización para comercialización de productos medicinales;
- La Regulación (CE) No. 726/2004 de 31 de Marzo, 2004, la cual define el procedimiento centralizado para la autorización de comercialización.

La última versión de la Directiva 2001/183/CE cita en el artículo 8(3)(ib) que la siguiente información es sometida a una aplicación para la autorización de comercialización:

'Una declaración exponiendo que un ensayo clínico llevado a cabo fuera de la Unión Europea reúne los requerimientos éticos de la Directiva 2001/20/CE.'

La Regulación (CE) No. 726/2004 establece estándares para el procedimiento centralizados de la autorización de comercialización y contiene el mismo requerimiento. Que El Anexo I a la Directiva 2001/83/CE, además especifica:

'(...) Para ser tomados en cuenta durante la evaluación de una aplicación, los ensayos clínicos conducidos fuera de la Comunidad Europea, relacionados a productos medicinales destinados a ser utilizados en la Comunidad Europea, deberían ser diseñados, implementados y reportados en lo que respecta a Buenas Prácticas Clínicas y principios éticos, sobre las bases de los principios, los cuales son equivalentes a las provisiones de la Directiva 2001/20/CE. Deberán ser conducidos en concordancia con los principios éticos que están reflejados, por ejemplo, en la Declaración de Helsinki.'

Así, la Directiva explícitamente requiere que los ensayos clínicos conducidos en cualquier lugar del mundo deben ser llevados a cabo de acuerdo con los mismos estándares éticos que se aplican a los ensayos en la UE, incluyendo la DoH, si desean ser considerados para aplicar a la autorización de comercialización en la UE.

En el Anexo I se ofrece una revisión más detallada de la legislación de la UE sobre ensayos clínicos.

3. Fuentes de datos y metodología

3.1 Selección de los medicamentos

A fin de investigar los aspectos éticos de ensayos clínicos fase III de medicamentos aprobados en el mercado Europeo, y en particular para los ensayos conducidos en países de bajos y medianos ingresos, se hizo una selección de medicamentos. Se observa esta selección en el cuadro siguiente.

Cuadro 2: Selección de los medicamentos de marca más vendidos aprobados en la UE desde el 2000 adelante

Nombre Genérico	Nombre de marca	Fecha de Aprobación	Clase de medicamento
etanercept	Enbrel	03-02-2000	Medicamento antiarrítmico
celecoxib	Celebrex	29-03-2000	Medicamento antiarrítmico
Ácido risedrónico	Actonel	09-06-2000	Medicamento para Diabéticos
rosiglitazona	Avandia	11-07-2000	Medicamento para Diabéticos
trastuzumab	Herceptin	28-08-2000	Medicamentos anticancerígenos
pioglitazona	Actos	13-10-2000	Medicamento para Diabéticos
esomeprazol	Nexium	07-12-2000	Medicamentos Gastrointestinales
Salmeterol xinafoato	Seretide/Advair	21-12-2000	Medicamentos respiratorios
budesonida + formoterol	Symbicort	22-12-2000	Medicamentos respiratorios
Vacuna conjugada de sacáridos neumocócica	Prevenar	02-02-2001	Vacunas
Ácido zoledrónico	Zometa	20-03-2001	Sistema Musculo-esquelético
Darbepoetina alfa	Aranesp	08-06-2001	Modificadores de la sangre
Acetato glatiramero	Copaxone	07-08-2001	Esclerosis Múltiple
Mesilato de imatinib	Glivec	07-11-2001	Medicamentos anticancerígenos
Clorhidrato de gemcitabina	Gemzar	12-11-2001	Medicamentos anticancerígenos
Alendronato de sodio	Fosamax	21-12-2001	Medicamento para Diabéticos
tiotropium	Spiriva	02-04-2002	Medicamentos respiratorios
Oxalato de escitalopram	Ciprallex	07-05-2002	Agentes Psicoterapéuticos
Fosfato de oseltamivir	Tamiflu	22-06-2002	Agentes Anti-infecciosos

pegfilgrastim	Neulasta	22-08-2002	Modificadores de la sangre
bicalutamida	Casodex	09-09-2002	Medicamentos Anticancerígenos
rosuvastatina	Crestor	07-03-2003	Lipotrópico
olmesartan medoxomil	Olmetec	30-03-2003	Medicamentos Cardiovasculares
adalimumab	Humira	08-09-2003	Medicamentos antiarrítmicos
aripiprazol	Abilify	04-06-2004	Agentes Psicoterapéuticos
cetuximab	Erbix	29-06-2004	Medicamentos anticancerígenos
pregabalina	Lyrica	06-07-2004	Medicamentos antiarrítmicos
ezetimib + simvastatina	Vytorin	24-09-2004	Lipotrópico
Clorhidrato de duloxetina	Cymbalta	17-12-2004	Agentes Psicoterapéuticos
bevacizumab	Avastin	12-01-2005	Medicamentos anticancerígenos
emtricitabina + tenofovir disoproxil	Truvada	21-02-2005	Agentes anti – infecciosos

Fuente: Med Ad News, Julio 2007, 200 Medicamentos prescritos más vendidos – Categorías terapéuticas (ventas mundiales para el 2006); para fechas de aprobación ver debajo. Los medicamentos en negrilla son caso estudio en éste reporte.

La selección está limitada a los medicamentos de marca con las más grandes ventas (dentro de las clases de medicamentos más vendidos) aprobados en Europa desde el 2000. El enfoque es sobre los ensayos más recientes debido a que el traslado al exterior de los ensayos clínicos se ha incrementado enormemente en los últimos años. Además, la Declaración de Helsinki, la cual es utilizada como normativa de referencia para esta investigación, fue revisada en el 2000 con la adición de unas cuantas aclaraciones en el 2002 y el 2004, y se revisaron el 2003 y 2004 las regulaciones de la UE sobre autorización para comercialización, como se describió en el capítulo anterior. La investigación se enfoca en ensayos fase III debido a que estos juegan un rol crucial en el proceso de aprobación de comercialización y ellos son de una fecha más reciente que los ensayos fase I y II para los mismos medicamentos. Se busco también algún dato sobre los siguientes medicamentos debido a que pertenecen a los medicamentos más vendidos a nivel mundial, aunque fueron aprobados antes del 2000.

Cuadro 3: Selección de medicamentos de marca más vendidos aprobados antes del 2000.

Nombre Genérico	Nombre de marca	Fecha de aprobación	Clase de medicamento
simvastatina	Zocor	1988	Lipotrópico
amlodipina	Norvasc	1990	Medicamentos cardiovasculares
risperidona	Risperdal	1993	Agentes psicoterapéuticos
olanzapina	Zyprexa	27-09-1996	Agentes psicoterapéuticos
atorvastatina	Lipitor	21-04-1997	Lipotrópico
pantoprozol	Protonix	1998	Medicamentos gastrointestinales
clopidogrel (hidrogeno sulfato)	Plavix	15-07-1998	Modificadores de la sangre
quetiapina	Seroquel	30-11-1999	Agentes psicoterapéuticos

Fuente: Med Ad News, Julio 2007, 200 Medicamentos prescritos más vendidos – Categorías terapéuticas (ventas mundiales para el 2006); para fechas de aprobación ver debajo.

En el caso de algunos de estos medicamentos, se llevaron a cabo ensayos adicionales fase III para nuevas formulaciones o nuevos grupos de pacientes después de la aprobación original de comercialización. Por ejemplo, la risperidona fue originalmente aprobada para esquizofrenia en adultos en 1993, pero después se aprobó también para desordenes bipolares y recientemente también para esquizofrenia en niños. Aunque no están listados en el cuadro de arriba, la investigación también cubrió estas nuevas indicaciones.

3.2 Fuentes de datos y limitaciones

Los datos utilizados para esta investigación provienen en su mayoría de registros públicos. Las principales fuentes de información sobre los datos de aprobación de los medicamentos fueron las páginas web de la EMEA, del Índice de Productos Europeos y las páginas web de unas cuantas autoridades nacionales de medicamentos. Seguidamente se listan las fuentes.³²

- **EMEA página web:** <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/l.htm>. Datos de aprobación para medicamentos aprobados a través del procedimiento centralizado están disponible en los Informes Europeos Públicos de Evaluación (EPARs, sus siglas en inglés) de la EMEA.

³² Para una visión más comprehensiva de los registros del ensayo clínico ver la página web *mRCT*, "Trial registers," <<http://www.controlled-trials.com/links>> (Octubre 2007).

- El **Índice Europeo de Productos**: <http://mri.medagencies.org/mrindex/index.html>. Esta página web ofrece información de aprobación individual de medicamentos por estados miembros de la Unión Europea de acuerdo al procedimiento de mutuo reconocimiento.
- **Geneesmiddeleninformatiebank** [Base de datos de medicamentos] del Comité Holandés de Evaluación de Medicamentos (MEB/CBG): <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/gibhumaan.htm>. Una base de datos con información de los productos de medicamentos disponibles en el Mercado Holandés.
- Los **Reportes Públicos de Evaluación del Reino Unido**. La Agencia de Regulación de medicamentos y productos de atención en salud (MHRA): http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeld=910. De acuerdo con la Directiva 2004/27/CE, la Agencia hace disponibles los reportes de evaluación para todas las licencias nuevas otorgadas después del 30 de Octubre del 2005, aunque con la información confidencial o personal removida.
- El **Libro Electrónico Naranja**: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>. Contiene información sobre medicamentos aprobados en los Estados Unidos por la FDA.

La información sobre ensayos clínicos, incluyendo los países donde fueron conducidos y los aspectos éticos, se obtuvo principalmente de bases de datos de los ensayos clínicos. A continuación se citan las fuentes:

- Página web **EMA**: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/l.htm> (ver también más adelante). Tomar en cuenta que la información sobre la ubicación de los ensayos clínicos no siempre se menciona en los EPARs, e incluso usualmente se menciona solamente la región, como 'se lleva a cabo ensayos clínicos para éste medicamento en los Estados Unidos y Europa'. La identificación no es estándar para otros países en particular que no sean los Estados Unidos.
- El **metaRegister de ensayos controlados (mRCT)**: <http://www.controlled-trials.com/mrct/search.html>. Esta es una base de datos internacional de ensayos controlados aleatorios en ejecución en todas las áreas de la medicina, construida por registradores combinados, sostenida por patrocinadores de ensayos públicos, caritativos y comerciales. El mRCT contiene también algunos ensayos completados. Esta es una iniciativa de ISRCTN, administrado por Ensayos Controlados Actuales Ltda. y publicada por Biomed. El número total de registros es de 36.574. Parece que la mayor parte de la información es derivada de la base de datos Clinicaltrials.gov, debido a la muy extensa superposición. En el futuro cercano el Registro de Ensayos Holandés será incluido en el mRCT.
- El registro **ClinicalTrials.gov**: <http://clinicaltrials.gov/ct/screen/SimpleSearch>. Esta base de datos ha sido desarrollada por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (INS), a través de su Biblioteca Nacional de Medicina (BNM), en colaboración con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

ClinicalTrials.gov se inauguró en febrero del 2000 y actualmente (Octubre 2007)³³ contiene más de 41.000 estudios clínicos patrocinados por el INS, otras agencias federales, y compañías privadas. Los estudios listados en la base de datos son conducidos en cerca de 140 países.

- La página web **ClinicalStudyResults.org** está desarrollada por la industria farmacéutica como un centro de información en línea para proveer mejor acceso a los resultados de sus estudios clínicos. En línea con los Principios sobre Conducción de Ensayos Clínicos y Comunicación de Resultados de los Ensayos Clínicos de la PhRMA 2002, la industria busca incrementar la transparencia de los resultados de los ensayos clínicos. Esto pretende ser un punto de parada de compra para encontrar información sobre productos comercializados.
- Portal de la FIIM/IFPMA: <http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html>. Este portal establece nexos a las páginas web de las compañías miembros de la FIIM/IFPMA así como a otras páginas web patrocinadas con fines comerciales o de gobierno que contienen información sobre ensayos clínicos provistos por compañías farmacéuticas. Esto permite al usuario encontrar resultados de ensayos clínicos conducidos sobre productos medicinales que han sido aprobados para comercialización y redirecciona a otras bases de datos.

Vale la pena mencionar en este contexto que la base de datos **EudraCT** de todos los ensayos clínicos iniciados en la Comunidad Europea desde el 1 de Mayo de 2004 adelante, en conformidad con la Directiva 2001/20/CE, no están disponibles de manera pública.

Solo es posible buscar en los Ensayos Controlados (*mRCT*) de *metaRegister*, por ubicaciones utilizando el nombre de un país como un término de búsqueda de texto libre. Este es un procedimiento que consume demasiado tiempo. En *ClinicalStudyResults.org*, no es posible buscar la base de datos de ubicación del ensayo clínico, incluso no utilizando un término de búsqueda libre tales como el nombre del país. Los reportes del estudio clínico (llamados 'Sinopsis') mencionan los países donde los centros de estudio se encuentran ubicados, pero revisando los reportes esta forma es nuevamente un proceso que toma demasiado tiempo.

³³ La base de datos ClinicalTrials.gov fue actualizada el 10 de Febrero 2008 y tiene 50,918 ensayos con ubicaciones en 153 países.

Cuadro 4: Número de ensayos de fase III en varios países registrados en Clinicaltrials.gov.

País	Total	En marcha/Completado	Reclutamiento
Estados Unidos	4,837	3,076	1,761
Alemania	1,256	737	519
Reino Unido	955	601	354
Holanda	692	431	261
Suecia	430	248	182
Federación Rusa	400	212	188
Brasil	365	198	167
México	360	203	157
Argentina	347	196	151
India	290	126	164
China	220	103	117
Perú	134	79	55
Filipinas	119	63	56
Kenia	16	7	9
Zambia	7	4	3

Fuente: En base a los datos de la base de datos Clinicaltrials.gov, 10 Octubre 2007

Debido a estas importantes limitaciones, el registro de ensayos en ClinicalTrials.gov se torna en la manera más factible de buscar las ubicaciones del ensayo. Sin embargo, esta base de datos parece estar lejos de ser completa. El cuadro debajo ilustra la cobertura de los ensayos en diferentes países en la base de datos ClinicalTrials.gov

La base de datos ClinicalTrials.gov sólo contiene 126 registros de ensayos en ejecución o completados en India y 103 en China. Muchos de estos son ensayos multi – centros ejecutándose en varios países al mismo tiempo, incluyendo los Estados Unidos. De acuerdo a un estudio reciente, India es actualmente casa de 5 a 10 por ciento de todos los ensayos clínicos a nivel mundial.³⁴

Utilizando la estimación de 60.000 ensayos por año mundialmente, esto significa al menos 3.000 ensayos que tienen lugar cada año en India y probablemente una gran parte de estos son ensayos fase III. Por tanto probablemente ClinicalTrials.gov, sólo cubre una fracción del actual número de ensayos llevados a cabo en India y China en años recientes.

³⁴ 'India No. 2 destination for clinical trial outsourcing', The Economic Times, 26 January 2007, <<http://economictimes.indiatimes.com/articleshow/msid-1462872,prtpage-1.cms>> (Octubre 2007).

3.3 Metodología

Después de hacer una selección de los medicamentos, se intentaron dos procedimientos de investigación. Primero, se buscó en las bases de datos con información sobre ensayos clínicos, para un medicamento seleccionado para ensayos fase III en países de bajos y medianos ingresos. Esta aproximación se tornó muy ineficiente. Además, los resultados podrían no ser útiles debido a la cobertura de los ensayos en países de bajos y medianos ingresos en registros públicos están lejos de ser completos. Este estudio originalmente buscó producir una visión confiable de medicamentos más vendidos en el mercado Europeo experimentados en países de bajos y medianos ingresos y de características relevantes de los ensayos en esos países. Sin embargo, debido a las limitaciones de las bases de datos del ensayo clínico como se describió anteriormente, esto no fue posible y los resultados no pueden ser generalizados.

En el segundo procedimiento, para un país de interés específico, todos los ensayos en la base de datos ClinicalTrials.gov, que incluye ese país como una ubicación de estudio fueron recuperados. Esos resultados fueron entonces escaneados para ensayos de los medicamentos seleccionados. Esa segunda aproximación se tornó más eficiente y más útil. A fin de buscar las bases de datos de ensayos ejecutados en países de bajos y medianos ingresos, fue necesario seleccionar unos pocos países y utilizar estos como términos de búsqueda de texto libre. Los siguientes países fueron seleccionados: India, Federación Rusa, México, Argentina, Perú, Filipinas, Kenia, y Zambia.

Para la siguiente selección de medicamentos, los ensayos en países de bajos y medianos ingresos, podrían ser identificados siguiendo ésta aproximación:

- Abilify (aripiprazol) de Bristol Myers Squibb (BMS).
- Seroquel (quetiapine fumarato) de AstraZeneca
- Zyprexa (olanzipina) de Eli Lilly
- Crestor (rosuvastatin) auspiciado por AstraZeneca
- Olmetec (olmesartan) auspiciado por Pfizer/Daiichi Sankyo
- Seretide (salmeterol) de AstraZeneca
- Risperdal (risperidona) de Johnson & Johnson

Claramente, muchos de los ensayos que fueron identificados para países de bajos y medianos ingresos, involucran la experimentación de agentes psicoterapéuticos. Un artículo sobre un estudio sobre ensayos en esquizofrenia en China confirma esto: la investigación identificó un número total de 3.275 registros de los cuales 982 fueron ensayos aleatorios controlados relevantes a la esquizofrenia. Esto es casi 30 %³⁵. La

pregunta como porque muchos de los ensayos que están siendo externalizados a países fuera de Europa Occidental implican agentes psicoterapéuticos está respuesta por AstraZeneca: los ensayos con placebo-controlado para esquizofrenia son aprobados en poco tiempo por la mayoría de los Comités de Investigación Ética de Europa Occidental (CIEs).³⁶

Los medicamentos Abilify (aripiprazole), Seroquel (quetiapine fumarato) y Olmetec (olmesarten medoxomil) fueron seleccionados para ser estudiados en más detalle. Los próximos capítulos presentan caso estudios sobre estos medicamentos. Estos caso estudios examinan la disponibilidad de los protocolos de investigación, el número de ensayos registrados, y a que extensión estos ensayos son conducidos en países de bajos y medianos ingresos. Después de ello, son analizados los aspectos éticos de estos ensayos utilizando la Declaración de Helsinki como referencia. En principio, los caso estudios buscan responder preguntas tales como:

- ¿Cuáles son las consideraciones éticas en éste ensayo?
- ¿Cómo está garantizado en consentimiento informado?
- ¿Cómo se considera el acceso post-ensayo?
- ¿Hay una explicación sobre la participación de pacientes vulnerables?
- ¿Cómo está justificado el uso de placebos?
- ¿Cuál es el beneficio para la población donde la investigación se lleva a cabo?

Para obtener mayor información sobre aspectos éticos, se escogió utilizar las bases de datos públicas de ensayos clínicos como se menciona en el párrafo 3.2 y las páginas web de las compañías y no incluir boletines médicos como fuente de información de ensayo.

³⁵ Chakrabarti A, Adams CE, Rathbone J, Wright J, Xia J, Wong W, Von Reibnitz P, Koenig C, Baier S, Pfeiffer C, Blatter J, M. Mantz M, Kloeckner K. Schizophrenia trials in China: a survey, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Volúmen 116, Número 1, julio de 2007, pp. 6-9(4).

³⁶ Llamada con Mr. Roeland van der Heide, AstraZeneca Netherlands, 15 de febrero, 2008.

4. Caso estudio: Abilify

4.1 Información de respaldo sobre el medicamento

El Abilify (aripiprazole) es un antipsicótico que pertenece a la clase de medicamentos antipsicóticos atípicos. Este es aprobado para el tratamiento de la Esquizofrenia. Este, primero fue aprobado el 17 de Julio de 2002 en México para la esquizofrenia en adultos. Subsecuentemente, el medicamento fue aprobado por la FDA el 15 de Noviembre de 2002 y por la EMEA el 4 de Junio del 2004. Medicamentos comparativos son: Zyprexa (olanzipina), Risperdal (risperidona), and Seroquel (quetiapina fumarato).

4.2 Registros de base de datos con ensayos con Abilify

Se colectaron datos sobre el ensayo clínico con Abilify de las siguientes fuentes. Resulto que las descripciones del ensayo clínico en la página web de la compañía BMS y la base de datos Clinicaltrials.gov suministraron toda la información disponible. Las otras páginas web mayormente reproducen esta información.

Cuadro 5: Información públicamente disponible sobre los ensayos con Abilify.

Fuente	Descripción
Página web de la EMEA ³⁷	El Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR) sobre el Abilify, 13 ensayos fase III mencionados.
Página web de la FDA ³⁸	Información resumida sobre los ensayos de cartas de aprobación, revisión médica, química, estadística, clínica, farmacológica, biofarmacéutica, y documentos administrativos & correspondencia.
Website de la compañía: Registro de Ensayo Clínico de BMS ³⁹	Ensayos clínicos para desordenes psiquiátricos, contiene 38 ensayos con Abilify, alguno de ellos superponiéndose con los resultados del ensayo clínico de la base de datos de BMS.
Website de la compañía: BMS Resultados del ensayo clínico ⁴⁰	La información contenida en esta sección ofrece Resultados del Ensayo Clínico para ensayos intervencionales que fueron conducidos en productos comercializados por los cuales Bristol-Myers Squibb tiene responsabilidad revelada. 30 ensayos con Abilify.

³⁷ Página web de EMEA, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/089304en6.pdf> (Octubre 2007).

³⁸ Página web de FDA, http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-436_Abilify.htm, (Octubre 2007).

³⁹ BMS Clinical Trial Registry, <http://ctr.bms.com/ctd/InitTrialAction.do?linkname=Psychiatric%20Disorders&type=pharma&sortby=default>, (Octubre 2007).

Página web de la Compañía: Sitio del producto Abilify ⁴¹	Sin información o referencia a los ensayos clínicos.
Clinicaltrials.gov	Este registro de los Estados Unidos contiene 39 registros de ensayos fase III con Abilify, reclutando 10 y 27 completados/en ejecución.
Biblioteca Cochrane ⁴²	Una revisión de los estudios con aripiprazole, refiriéndose a diferentes ensayos y artículos en boletines médicos de investigación original. Es difícil igualar los ensayos incluidos en la revisión con los registros de los registradores del ensayo.
Página web Otsuka America farmacéutica, co-patrocinador ⁴³	Sin información sobre ensayos. Esta página web lleva directamente a la 'Información Completa del Producto' incluyendo Advertencias Enmarcadas para el Abilify.
metaRegister de Ensayos Controlados	Todos los 15 ensayos sobre Abilify ligados a la página web ClinicalTrials.Gov.
ClinicalStudyResults.org	Nueve hits sobre el Abilify, todos refiriéndose a los resultados del ensayo, los cuales están disponibles en la página web de la compañía BMS.

Fuentes: Vea notas al pie y el capítulo anterior.

Sin embargo, se debería reconocer que la mayoría de los ensayos identificados con Abilify fueron ejecutados en USA. De los 39 ensayos fase III en el registro ClinicalTrials.gov, seis tuvieron al menos un centro de investigación en países de bajos y medianos ingresos, mientras que 33 tuvieron lugar sólo en USA. La base de datos de ensayos de BMS contiene una selección diferente de los ensayos con Abilify. Fuera de los 27 registros en esta base de datos, siete ensayos fueron llevados a cabo en USA y Europa Occidental, cinco también en países de bajos y medianos ingresos, y 15 no se identificó claramente los países donde los ensayos fueron ejecutados. Un análisis de las descripciones del ensayo no mostró ninguna indicación para diferencias entre el diseño de la investigación considerando ensayos en países de bajos y medianos ingresos y sólo en USA o Europa Occidental.

⁴⁰ BMS Clinical Trial Results, <http://ctr.bms.com/ctd/ClinicalResultAction.do?productid=14&fullname=Otsuka%20Pharmaceutical%20Co.,%20Ltd.&sortby=default>, (October 2007).

⁴¹ Sitio del producto Abilify, <http://www.abilify.com>, (Octubre 2007).

⁴² Página web de la Biblioteca Cochrane, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004578/frame.html>, (Octubre 2007).

⁴³ Página web de Otsuka America Pharmaceutical website, <http://www.otsuka.com/oapi>, (Octubre 2007).

Cuadro 6: 13 ensayos conducidos con Abilify en países de bajos y medianos ingresos.

Identificadores del ensayo	Fuente	Países
NCT00097266 138-162	CT & BMS	USA (17 centros), Bulgaria (7), Croacia (4), México (11), Perú (3), Federación Rusa (17), y Sudáfrica (4).
NCT00095524 138-122	CT & BMS	USA, Brasil y el Reino Unido
NCT00239356 138-112	CT & BMS	Canadá, Croacia, República Checa, Francia, Hungría, Holanda, Polonia, Rumania, Rusia, Sudáfrica y el Reino Unido
NCT00257972 CN138-134	CT & BMS	USA, Bulgaria, República Checa, Estonia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Holanda, Polonia, Rusia, Sudáfrica (8), España, Suiza, Reino Unido
NCT00046384 CN138-077	CT & BMS	USA y Argentina
CN138-008LT	BMS	Canadá y Croacia
CN138-10	BMS	Argentina, México y USA
CN138-002LT 26-52 semanas	BMS	Argentina (4), Brasil (1), Canadá (2) y USA (13)
CN138-002ST Más de 26 semanas	EPAR & BMS	Mismas ubicaciones CN138-002LT 26-52 semanas
CN138-003	BMS	119 centros de estudio en Australia, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Israel, Italia, Holanda, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, y el Reino Unido.
CN138-047 (estudio de extensión) 26-52	BMS	USA (8 centros), República Checa (2), Polonia (3), Rusia (11) y Ucrania (4)
CN138-047ST Más de 26 semanas	EPAR	Mismas ubicaciones como CN138-047 (estudio de extensión) 26-52
31-98-217/304	EPAR	USA, Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica y la otra en Rusia, Estonia, Polonia y, Bulgaria, Francia y Hungría.

Fuentes: CT = ClinicalTrials.gov, BMS = BMS página web de la compañía, EPAR = EPAR de la página web de la EMEA.

4.3 Disponibilidad de información sobre consideraciones éticas

SOMO revisó la información disponible sobre los 13 ensayos con Abilify en países de bajos y medianos ingresos. El EPAR de la EMEA y la Revisión Médica de la FDA resumen los diseños del ensayo de los ensayos clínicos que fueron cruciales para la aplicación de comercialización. Las bases de datos *mCRT*, *ClinicalStudyResults.org*,

ClinicalTrials.gov y las bases de datos de la compañía BMS en general incluyeron los siguientes campos de datos estándar:

- ❑ título del estudio
- ❑ estado: completado, en marcha o reclutando
- ❑ auspiciadores
- ❑ identificador del ensayo clínico
- ❑ propósito del estudio
- ❑ tipo de estudio y diseño (muy resumido, tales como ‘placebo-controlado’ o ‘activo controlado’)
- ❑ resultados primarios y secundarios
- ❑ fecha de inicio
- ❑ involucrados (no. de pacientes, no siempre)
- ❑ criterios de inclusión, tales como edad, género, especificación de los pacientes
- ❑ ubicación (sólo en ClinicalTrial.gov)

Es importante notar que *no* existe registro o página web que suministre el protocolo original del ensayo. Sobre la base de los campos de datos limitados en estas bases de datos, y sin acceso a los protocolos completos, no es posible responder a las preguntas de la investigación listadas al final del capítulo anterior, debido a que no hubo información disponible para *ninguno* de los ensayos con Abilify o información sobre consideraciones éticas en general, explicaciones sobre grupos de pacientes vulnerables, beneficios para la población donde se ejecuto la investigación, o justificación del uso del placebo. Aunque en pocos casos, la información sobre acceso post – ensayo a tratamiento estuvo disponible.⁴⁴ Esto está resumido en el cuadro 7, el cual también presenta pocas características básicas del ensayo.

Cuadro 7: Información públicamente disponible sobre el ensayo con Abilify

Identificadores del Ensayo	Fuente	No. de pacientes	Año	Placebo utilizado	Justificación del Placebo	Info sobre el consentimiento informado	Info sobre el acceso post-ensayo
NCT00097266 138-162	CT & BMS	615	2004	Si	No	No	No
NCT00095524 138-122	CT & BMS	300	2004	No	-	No	No
NCT00239356 138-112	CT & BMS	400	2003	No	-	No	No

⁴⁴ En respuesta a este caso estudio, BMS ofreció suministrar a SOMO con información considerando como el equipo del Aripiprazole ha provisto para el tratamiento continuo de pacientes, algunas veces por muchos años. En países donde el aripiprazole está disponible. Respuesta de BMS, por correo electrónico fechado el 15 de Febrero de 2008, enviado por Ronald Marcus, MD, Director Ejecutivo, Bristol-Myers Squibb.

NCT00257972 CN138-134	CT & BMS	400	2004	Si	No	No	No
NCT00046384 CN138-077	CT & BMS	No	-	No	No
CN138-008LT	BMS	..	2002	No	-	No	No
CN138-10	BMS	578	2003	Si	No	No	No
CN138-003	BMS	Si	No	No	No
CN138-047 (extension study) 26-52	BMS	Si	No	Si ¹	Si ²
CN138-002LT 26-52 wks	BMS	No	-	No	No
CN138-002ST up to 26 wks	BMS & EPAR	No	-	No	No
CN138-047ST up to 26 weeks	EPAR	No	-	No	Si ³
31-98-217/304	EPAR	No	-	No	No

Fuentes: CT = ClinicalTrials.gov, BMS = BMS company website, EPAR = EPAR de la página web de la EMEA.

Notas:

¹ "Ciento cuarenta y siete (69%) pacientes completaron el estudio, 81/110 (74%) en el grupo de la olanzapina y 66/104 (63%) en el grupo del aripiprazole. La razón primaria para la discontinuación fue el retiro del paciente de su consentimiento (18% total)." *Reporte sobre la fase de extensión en la sección de 'Número de Pacientes'*, <<http://ctr.bms.com/pdf/CN138047.pdf>>

² "Duración del tratamiento: Cincuenta y dos semanas de tratamiento de etiqueta abierta. Cinco pacientes en sitios de USA de tratamiento continuado más allá de la semana 52 como por Enmienda 4." *Reporte sobre la fase de extensión*, <http://ctr.bms.com/pdf/CN138047.pdf>.

³ El Addendum del reporte de estudio de ensayos clínico CN138002, el cual concierne a la fase de extensión más allá de las 52 semanas, menciona que en Canadá, Brasil y Argentina los pacientes podrían permanecer en tratamiento extendido hasta que el aripiprazole este comercialmente disponible para su comercialización.

No está claro por qué está disponible tan poca información sobre el procedimiento de consentimiento informado en los registros del ensayo y los reportes de evaluaciones de las autoridades como la FDA y la EMEA. Quizá fue considerado un procedimiento estándar que no necesita ninguna especificación. Sin embargo, varios ejemplos de ensayos no éticos en la literatura muestra que, la obtención ilegal del consentimiento informado es un problema existente. No es posible evaluar, como se maneja el consentimiento informado o si es apropiadamente monitoreado ya que las autoridades de aprobación no mencionan el aspecto en sus evaluaciones.

4.4 Ensayos revisados en el EPAR

Una visión de los ensayos fase III revisados en el EPAR se ofrece en el siguiente cuadro. Hay que notar que la EMEA tuvo serios criticismos sobre varios de los ensayos y algunos fueron simplemente invalidados debido al incumplimiento con las BPC.

Cuadro 8: Nueve estudios cruciales revisados en el EPAR.

Identificadores del Ensayo	En PBIs y PMIs ^a	Duración	Diseño	Comentarios
31-97-201	No (Sólo USA)	Corto Plazo	Corto plazo 4 semanas, placebo controlado y controlado activo con haloperidol 10 mg en comparación al aripiprazole 15 y 30 mg	En este ensayo cerca de 100 pacientes esquizofrénicos agudamente recaídos fueron aleados a un grupo placebo. No. total de retiradas 40 %.
31-97-202	No (Sólo USA)	Corto Plazo	Corto plazo 4 semanas, para comparar 20 mg y 30 mg de aripiprazole en comparación al placebo y en comparación a risperidona 6 mg	400 pacientes quienes tuvieron una recaída aguda fueron reclutados y 78 pacientes con esquizofrenia de fuera del grupo fueron aleados al grupo de placebo. 40 % de un total de 289 pacientes con esquizofrenia se retiraron.
CN138-001	No (USA y Canadá)	Corto Plazo	Estudio controlado multi – centro, aleatorio, doble ciego de tres dosis fijas de aripiprazole en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia aguda	También en éste ensayo cerca de 100 pacientes esquizofrénicos agudamente recaídos fueron aleados a un grupo placebo. El No. total de retiradas fue 66 %.
31-98-217 and 31-98-304-01	Si	Largo Plazo	Dos estudios de largo plazo, doble ciego, activo – controlados, 52 semanas valorando el mantenimiento de la eficacia versus haloperidol	Estos dos ensayos tienen el mismo diseño y son considerados como 1 ensayo. La inspección de las BPC descubrió serios defectos pero en última instancia se aceptó el estudio para registro.
CN138-047	Si	Largo Plazo	Estudio de 26 semanas, doble – ciego, placebo – controlado suministrando información sobre	Serías críticas sobre el ensayo en el EPAR. El estudio fue aceptado por la FDA por demanda de mantenimiento.

			el mantenimiento del tratamiento a largo plazo	
CN138-002	Si	Largo Plazo	Ensayo de 26 semanas, doble – ciego, activo – controlado para comparar la seguridad y tolerabilidad de aripiprazole y olanzapine como evidencia por ganancia de peso durante el tratamiento	-
31-98-202	Datos no disponibles	Largo Plazo	Datos no disponibles	Invalidado debido a incumplimiento de las BPC.
31-98-213	Datos no disponibles	Largo Plazo	Diseño de etiqueta abierta	Excluido para el proceso de aprobación debido a su diseño de etiqueta abierta.
31-97-301	(sin info)	Largo Plazo	(sin info)	Excluido para el proceso de aprobación debido a la ausencia de calidad. Este ensayo fue concluido tempranamente debido a los experimentos de disolución insatisfactorios sobre tabletas encapsuladas (ciegas) de haloperidol.

Fuente: EPAR Abilify. Nota: ^a PBIs y PMIs = Países de Bajos Ingresos y Países de Medianos Ingresos.

Los tres ensayos de corto plazo fueron anteriormente sometidos a la FDA para su aprobación en USA y pueden ser encontradas en la revisión Médica de la FDA. En estos ensayos, cerca de 300 pacientes con esquizofrenia en un estado de recaída aguda fueron asignados a placebo y por tanto se les negó el mejor diagnóstico probado y tratamiento terapéutico. De acuerdo a la Declaración de Helsinki, esto es no ético. También considerando la guía CIH así como la directriz de la EMEA (ver página 17 de este reporte) el uso de placebo es no ético cuando los cambios son irreversibles. En caso de recaídas en pacientes esquizofrénicos (lo cual es provocado en los ensayos con placebo) algunos profesionales de la práctica afirman que cada recaída causa daño irreversible, ver también el comentario en el cuadro siguiente.

Comentario sobre la experimentación de nuevos medicamentos contra la esquizofrenia en comparación con placebos

Rimke, una enfermera en una sala psiquiátrica tratando pacientes con psicosis psiquiátricas agudas, reacciona sorprendida cuando escucha sobre los experimentos con placebo con pacientes esquizofrénicos: ella no puede imaginar que esto realmente ocurre debido a que cada recaída puede causar daño permanente: “De acuerdo a Rimke esto involucra daño médico en primer lugar, significando daño cerebral: “Frecuentemente veo que los pacientes no retornan a su antiguo nivel después de una recaída psiquiátrica”. En segundo lugar involucra daño social y Rimke explica que el daño social es frecuentemente siempre más destructivo: “Una recaída tiene un gran impacto sobre la frecuente pequeña vida social de los esquizofrénicos y cada psicosis puede perturbar sus relaciones sociales e incluso más.” De sus 8 años de experiencia como enfermera ella dice: “Mientras más rápidamente intervienes con un tratamiento, lo mejor la prognosis para el desarrollo de la enfermedad.” Así el haber dado a los pacientes con esquizofrenia aguda un placebo fue algo inconcebible para ella.

Fuente: Entrevista telefónica con Rimke van der Geest, Octubre 2007.

De los seis estudios de largo plazo, tres fueron excluidos por la EMEA, y el diseño de los otros tres estudios fue criticado por la EMEA. Para comenzar con, en los últimos tres estudios el aspecto de encontrar la mejor dosis recomendada no fue considerado apropiadamente y dosis diferentes fueron utilizadas en el ensayo. Se levantaron preocupaciones en relación a las diferencias en las definiciones de falla para mantener respuesta. Además, se notó que la definición incluida ‘empeorando la esquizofrenia’ como un Evento Adverso; existieron dudas tales como fue descrito en el análisis actual. Otra preocupación: No había un espacio de tiempo para la ocurrencia de una respuesta definida a fin de permitir la significancia al punto-final primario (tiempo para el mantenimiento de la falla o respuesta). Y sólo pacientes estables fueron reclutados en el estudio CN138-047, lo cual hace al estudio menos relevante para la población esquizofrénica general.⁴⁵ Estos son serios defectos en el diseño del ensayo lo cual afecta los resultados en términos de eficacia. Seguidamente, se discutirán dos estudios validados para el proceso de aprobación de comercialización en gran detalle.

CN138-047

El primer es el estudio CN138-047, llamado ‘estudio de dosis fija de aripiprazole (15 mg), multi – centro, aleatorio, doble ciego, placebo - controlado de 26 semanas en el tratamiento de pacientes *estabilizados con esquizofrenia crónica*’. El objetivo primario de este estudio fue comparar el tiempo de recaída de pacientes aleados recibiendo 15 mg de aripiprazole versus placebo sobre un mínimo de 26 semanas en el tratamiento de pacientes estabilizados con esquizofrenia crónica. 54 % del grupo del aripiprazole y 71 % del grupo placebo tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a la carencia de eficacia o eventos adversos, incluyendo el empeoramiento de la esquizofrenia. De estos

⁴⁵ EPAR Abilify, p. 22.

pacientes no se retiraron del estudio, 63 % del grupo del aripiprazole no tuvieron recaída versus 39 % del grupo placebo.⁴⁶ El aripiprazole fue además asociado con un 50 % de reducción en el riesgo por recaída comparado con el placebo, pero después de excluir esos pacientes quienes experimentaron empeoramiento de la esquizofrenia. Estos datos también implican que fuera de los 149 pacientes con esquizofrenia estabilizados en el grupo placebo, sólo 17 pacientes (39 % de 29 %) no experimentaron empeoramiento de la esquizofrenia, recaída u otros problemas.

31-98-217 / 31-98-304-01

El segundo es el estudio 31-98-217/31-98-304-01. Un protocolo fue conducido en USA y el otro en Europa, Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica. El estudio duró entre dos y 52 semanas y se usó haloperidol 10 mg como un comparador activo del medicamento. La variable de eficacia primaria fue 'el tiempo para fallar para mantener respuesta' en los pacientes. No hubo diferencia estadística entre el aripiprazole y el haloperidol.

El EPAR establece lo siguiente: *'El protocolo que no se condujo en USA fue conducido en un gran número de centros, 80 % de los cuales estuvieron localizados en Europa (Oeste y Occidente). De hecho la mayoría de los centros Europeos Occidentales (la excepción fue Francia) fallaron al reclutar un número significativo de pacientes y la contribución Europea vino mayormente de Rusia, Polonia, Bulgaria y Hungría. El CPPM (Comité para la Propiedad de Productos Medicinales, un cuerpo científico de la EMEA) solicitó una inspección de BPC, ya que ese estudio concierne una población psiquiátrica vulnerable y muchos de los datos vienen de países donde las inspecciones de BPC para aplicaciones de Procedimiento Centralizado no han sido llevadas a cabo. Un número de inspecciones se llevaron a cabo en sitios de investigación clínica, primeramente en Estonia y Bulgaria'*.⁴⁷

La primera inspección de la EMEA encontró problemas críticos que amenazaron la validez de los datos, tales como dosis, enmiendas y monitoreo:

- Los ajustes de las dosis durante el ensayo fueron pobremente documentadas en uno de los sitios inspeccionados, las fallas relacionadas al diseño pobre de las etiquetas recortables del estudio e hizo imposible administrar el dosis verdaderas retrospectivamente.
- La EMEA anota: "La definición de la respuesta fue enmendada tres veces durante el ensayo siempre para suavizar este criterio. La última vez fue sólo a mes para el fin del estudio. Una de las enmiendas propuso la introducción de 'empeorando la esquizofrenia' como un evento adverso."⁴⁸
- El monitoreo del ensayo por el patrocinador fue inadecuado: este fallo en detectar y resolver los problemas en particular relacionados a la dosis administrada.

⁴⁶ EPAR Abilify.

⁴⁷ EPAR Abilify.

⁴⁸ EPAR Abilify, p. 23.

Una re-inspección por el CPPM confirmó los problemas y definió algunos problemas adicionales sobre el entrenamiento de los investigadores y la estandarización de la herramienta de evaluación (utilizando los así llamados resultados PANSS) incluyendo el uso de lenguaje local en esta consideración. Aunque las respuestas de la BMS no resolvieron del todo las preocupaciones, la EMEA no obstante aceptó los resultados del estudio *“para apoyar la eficacia a largo plazo, cuando se consideran en conjunción con otros ensayos clínicos.”*⁴⁹

4.5 Análisis del Caso Estudio

La información disponible sobre los aspectos éticos de ensayos con Abilify fase III es muy limitada. Se encontraron dos referencias en los arreglos sobre acceso post-ensayo para los participantes del ensayo y se encontró una breve referencia para el consentimiento informado. Información adicional no se podría encontrar en el EPAR, en los registros de ensayos clínicos o en la base de datos de resultados de ensayos clínicos de la BMS. En respuesta a esto, la BMS dijo que no es cierto que no se le prestó atención a la ética, y se refirió al protocolo; sin embargo esta información no está disponible para actores externos tales como para los investigadores de SOMO.⁵⁰

Además, no se dieron justificaciones metodológicas para la experimentación en contra de placebo en esta investigación.⁵¹ Como el aripiprazole no es el primer medicamento para la esquizofrenia en el mercado, y como la esquizofrenia no es una condición menor, y los pacientes que reciben placebo pueden ser sujetos de riesgo adicional a daño serio o irreversible, estos ensayos pueden ser considerados como no éticos tomando como referencia la Declaración de Helsinki.

Uno de los seis estudios de largo plazo (31-98-202) fue invalidado después, debido al incumplimiento con BPC. Sin embargo, como esta es la única información disponible sobre este estudio, permanece desconocida porque este ensayo fue considerado incumplido, lo cual es algo de valor conocido. No sólo en el contexto de ayudar a otros evitando cometer los mismos errores sino también de esta manera se ignoran las obligaciones éticas fundamentales para los participantes de la investigación. Los riesgos potenciales de su participación voluntaria, los cuales existen en cualquier tipo de ensayo, están justificados primariamente por el presunto buen resultado social de la creación de conocimiento públicamente accesible, lo cual está totalmente ausente ahora.

⁴⁹ EPAR Abilify, p. 23.

⁵⁰ Respuesta de BMS al caso estudio de Abilify, por correo electrónico fechado el 15 de Febrero 2008, enviado por Ronald Marcus, MD, Director Ejecutivo, Bristol-Myers Squibb.

⁵¹ BMS respondió a esto que el proceso regulatorio requiere estudios placebo – controlados para probar que los medicamentos tales como los antipsicóticos son efectivos en pacientes (página 8 de la guía de la EMEA). El diseño del estudio 047 provino de una revisión cuidados de la guía de la EMEA (Sección 6.4.2 página 10) y fue aceptado por la FDA para el mantenimiento de una demanda en USA. Fuente: correo electrónico fechado el 15 de Febrero 2008, enviado por Ronald Marcus, MD, Director Ejecutivo, Bristol-Myers Squibb.

El ensayo con el número 31-98-217/31-98-304-01 es problemático no sólo desde una perspectiva ética sino también desde la perspectiva científica: el ensayo tuvo serios defectos en términos de prueba de eficacia, la conducción del ensayo mostró serios defectos, el ensayo fue monitoreado inadecuadamente por el patrocinador, y los investigadores trataron de manipular los resultados dejando fuera 'el empeoramiento de la esquizofrenia' de los resultados del estudio. La aceptación de tales resultados del estudio para la autorización de comercialización levantó serias interrogantes.

Está claro que el ensayo 31-98-217 / 31-98-304-01 falló al reclutar los pacientes en Europa Occidental (excepto por Francia) así los pacientes vinieron mayormente de Rusia, Polonia, Bulgaria y Hungría. Esto es en línea con lo que se conoce como 'ensayos rescate': cuando el reclutamiento falla en USA o Europa Occidental y un ensayo está cerca de fallar completamente el ensayo es 'rescatado' en países de Europa del este donde aparentemente suficientes pacientes están disponibles. Esto alarmó a la EMEA, debido a que algunos de los países involucrados no han tenido inspecciones de BPC para aplicaciones de Procedimiento Centralizado. Se identificaron serios problemas, pero aparentemente el enfoque de las investigaciones fue solo sobre la validación de los resultados del estudio; la ética del uso de placebo no fue evaluada durante las inspecciones. La inspección mencionó la posición vulnerable del grupo de pacientes antes de iniciada la inspección, pero eventualmente no adjunto ninguna conclusión sobre esto. En ambos ensayos se provocaron problemas de salud, tales como el empeoramiento de la esquizofrenia y recaídas psiquiátricas los cuales pueden causar daño irreversible.

Se debería notar sin embargo que no existió diferencia entre los ensayos en los Estados Unidos y aquellos en países de bajos y medianos ingresos, y que la mayoría de los ensayos identificados en este caso estudio fueron conducidos sólo en los Estados Unidos.

Este caso estudio sobre Abilify resalta el hecho de que las autoridades Europeas ofrecen poca atención a los aspectos éticos de los ensayos clínicos, lo que conlleva a medicamentos experimentados no éticamente que son aprobados para el mercado de la UE. Sin embargo, otra causa de preocupación en éste caso estudio es que la calidad general de los ensayos sometidos fue realmente pobre: de los seis ensayos de largo plazo sometidos a la EMEA, dos fueron excluidos debido a la falta de calidad, uno fue invalidado debido al incumplimiento con las BPC y otros dos son seriamente criticados por la inspección pero fueron no obstante aceptados por la EMEA para sostener la eficacia de largo plazo.

5. Caso estudio: Olmetec

5.1 Información de respaldo sobre el medicamento

Existen dos productos con Olmetec:

- Tabletas recubiertas de 10, 20 o 40 mg. Olmetec con el ingrediente activo olmesartan medoxomil
- Olmetec Plus, el ingrediente activo es el mismo pero esta es una 'concentración/forma adicional' y es conocida como hidrochlorothiazida.

Las combinaciones Olmesartan medoxomil y la de olmesartan medoxomil/hidrochlorothiazida, están ambas indicadas para el tratamiento de la hipertensión y actualmente disponibles en muchos países, incluyendo los Estados Unidos.⁵² El Olmesartan medoxomil está en una clase de medicamentos anti – hipertensivos llamados angiotensina II, bloqueadores de receptores (ARB). El segundo componente de la combinación del producto, hydrochlorothiazida, está en una clase de medicamentos llamados diuréticos Tiazídicos. Medicamentos comparables: valsartan, losartan, y candesartan.⁵³

- Para el Olmetec, el aplicante inició el “Procedimiento de Reconocimiento Mutuo” (PRM) para obtener la autorización de comercialización para los Estados Miembros de la UE. En Europa el titular de la AC (autorización para comercialización) es Sankyo Pharma GmbH, Munchen, Alemania. La REM (Referencia de Estado Miembro) es Alemania, fue aprobado por la autoridad alemana de aprobación, El Instituto de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM)⁵⁴ el 30 de Marzo, 2003.
- Olmesartan medoxomil fue anteriormente aprobado por la FDA para el Mercado de los Estados Unidos el 4/5/2002 bajo el nombre de marca Benicar.

⁵² La base de datos ClinicalStudyResults.org de alguna manera establece que olmesartan no está aprobado en los Estados Unidos. Sin embargo, olmesartan medoxomil sólo fue aprobado en Mayo de 2002 y olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide fue aprobado por la FDA en Mayo 2003.

⁵³ La Revisión Médica de la FDA declara en la página 19: “Existe un bonito y buen argumento que el olmesartan medoxomil no es demostrablemente diferente de otros miembros de esta clase, entonces debería compartir la misma demanda para su uso en hipertensión media a moderada, como cualquiera de ellos lo hace’. Basados en esta declaración está lejano el hecho de decir que el olmesartan es un ‘yo-también.’”

⁵⁴ Página web Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM <http://www.bfarm.de/>

Olmetec alias Benicar es desarrollado por Daiichi Sankyo pero es también comercializado por Pfizer en varios países. Y en Abril del 2005, Sankyo otorgó a Schering-Plough derechos exclusivos para comercializar olmesartan en Bolivia, Perú, Chile, Argentina, Paraguay y Uruguay. Adicionalmente, Schering-Plough y Sankyo co – comercializarán el producto en México, Venezuela, Panama, Costa Rica, Honduras, El Salvador, Guatemala, Nicaragua y República Dominicana.⁵⁵

5.2 Registro de base de datos con ensayos con Olmetec

Cuadro 9: Información gratuita disponible sobre los ensayos con Olmetec en internet.

Páginas web	Descripción	URL
Webiste de la EMEA	Sin relevancia (procedimiento no centralizado)	
Webiste de BfArM	Información no disponible	
Website de la FDA	Cartas de aprobación, revisión médica, revisión química, revisión estadística, revisión farmacológica biofarmacéutica, y documentos administrativos correspondencia.	⁵⁶
Página web de la compañía	Sin Registro del ensayo clínico o resultados del ensayo en la página web de Daiichi Sankyo	
Página web de la compañía	Para el registro del ensayo clínico Pfizer refiere a www.ClinicalTrials.gov y para los resultados del ensayo se refiere a ClinicalStudyResults.org	
Página web Clinicaltrials.Gov	Este registro de USA contiene 20 registros de ensayos fase III con olmesartan, reclutando (8) y completados/en ejecución (12).	⁵⁷
Biblioteca de Cochrane	Tres registros, no disponible gratis para el público en general.	⁵⁸
<i>meta</i> Register de ensayos controlados	Todos los 28 ensayos con olmesartan conectan a la página web ClinicalTrials.Gov (algunos dobles).	⁵⁹
ClinicalStudyResults.org	Dos hits sobre olmesartan, y la declaración que 'el olmesartan no está aprobado en los Estados Unidos'	⁶⁰

⁵⁵ News release Schering-Plough, 8 de abril de 2005, 'Schering-Plough and Sankyo Enter License Agreement for Olmesartan in Select Latin American Territories', http://www.schering-plough.com/schering_plough/news/release.jsp?releaseID=740164

⁵⁶ Página web de la FDA, <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>

⁵⁷ Página web Clinicaltrials.Gov, <http://clinicaltrials.gov/ct/screen/SimpleSearch>.

⁵⁸ Biblioteca Cochrane, http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html?mode=startsearch&products=all&unitstatus=none&opt1=OR&Query2=&zones2=article-title&opt2=AND&Query3=&zones3=author&opt3=AND&Query4=&zones4=abstract&opt4=AND&Query5=&zones5=tables&FromYear=&ToYear=&Query1=aripiprazole&zones1=%28article-title%2Cabstract%2Ckeywords%29&submit_go.x=21&submit_go.y=1

⁵⁹ Página web *meta*Register de ensayos controlados, <http://www.controlled-trials.com/mrct/search.html>.

⁶⁰ website ClinicalStudyResults.org, <http://www.clinicalstudyresults.org>

Es importante notar que no está disponible, el Informe Nacional Pública de Evaluación (NPAR, sus siglas en inglés) sobre el Olmetec. La autoridad Alemana de aprobación BfArM no tiene la obligación de publicar el NPAR sobre el Olmetec. De acuerdo al artículo 34 (1ª) de la Ley Alemana para productos medicinales (Arzneimittelgesetz/AMG) no se ha provisto de un NPAR para las aplicaciones para autorización de comercialización que fueron sometidas antes del 6 de septiembre del 2006. Los NPARs después de ésta fecha fueron publicados ¿en el sistema de reporte de parte abierta AMIS'.⁶² Eso significa que no hay información disponible sobre ensayos clínicos de todos los medicamentos aprobados por la BfArM antes de Septiembre de 2006, lo cual es una seria ausencia de transparencia. La fecha de Septiembre 2006 no está en concordancia con la Directiva de la UE 2004/27/CE, que enmienda la Directiva 2001/83/CE. Artículo 21(4) de la enmendada Directiva requiere que todos los NPARs sean hechos públicos por las autoridades nacionales y la fecha límite para la implementación de la Directiva a nivel nacional fue el 30 de Octubre de 2005.

Existe también ausencia de información sobre los resultados de los ensayos clínicos para olmesartan en las páginas web de las compañías. Para los resultados de sus ensayos clínicos, Pfizer refiere a la página web ClinicalStudyResults.org, sin embargo sólo se pueden encontrar dos referencias sobre el olmesartan, una referida a un enlace a la página web Clinicaltrials.Gov y una que lleva a la Sinopsis del Estudio Clínico A0021001, un ensayos conducido en Las Filipinas. Esta es muy poca información de la compañía sobre los resultados del estudio, especialmente cuando se compara con la página web de BMS, donde se pueden encontrar 38 resultados de ensayos con Abilify.

Daiichi Sankyo es el patrocinador de muchos de los ensayos, pero la compañía no está revelando resultados del ensayos con olmesartan del todo. En el caso del olmesartan, la iniciativa voluntaria de la industria claramente no está trabajando ('Posición Conjunta en el Revelado de Información de Ensayos Clínicos vía Registros de Ensayos Clínicos y Base de datos'⁶³ la cual dice que "Los resultados de todos los ensayos clínicos, otros que sean ensayos exploratorios, conducidos sobre un medicamento que es aprobado para comercialización y está comercialmente disponible en al menos un país debería estar públicamente revelado, en una base de datos gratuita, públicamente accesible, de resultados de ensayos clínicos, a pesar del resultado."

⁶¹ Página web Centerwatch, <http://www.centerwatch.com>

⁶² Correspondencia por correo electrónico el 31 de octubre de 2007, con Dr. Birka Lehmann, Director y Profesor, Jefe de la División Licencias 3, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

⁶³ http://clinicaltrials.ifpma.org/wps/PA_1_1_12E/Final_Joint%20PositionPortal_3.pdf.

Para este caso estudio sobre Olmetec, sólo la revisión médica de la FDA ofrece información sobre los resultados del ensayo y los ensayos completados en Clinicaltrials.gov.

5.3 Ensayos con Olmetec en países de bajos y medianos ingresos

Cuadro 10: ¿En qué países de bajos y medianos ingresos el olmesarten es experimentado?

Identificación del ensayo	Fuente, estado y ubicación	Título, auspiciador, diseño y ubicación de los ensayos
NCT00151775	CT.gov	Evaluación de eficacia y seguridad de olmesartan medoxomil en niños y adolescentes pacientes con presión sanguínea elevada.
	Reclutando	Daiichi Sankyo, placebo-controlado, acceso post ensayo por un año, niños entre 1-16 años
	ubicación	USA, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, India, Kenia, Perú, Sudáfrica, Uganda, y Zambia (reclutando)
NCT00139698	CT.gov	Olmesartan solo o en combinación con hydrochlorothiazide en sujetos con hipertensión esencial media a moderada (OSCAR)
	completado	Pfizer, Etiqueta abierta, tratamiento de hipertensión media a moderada.
	ubicación	Colombia (5 Pfizer centros), Ecuador (2), Hong Kong, Indonesia (4), Malasia (2), Filipinas (2), Singapur (2), Taiwán (4), Tailandia (5), Turquía (5).
NCT00141453	CT.gov	Olmesartan Reductor de Incidencia de Estadio Terminal de Enfermedad Renal en Ensayo de Nefropatía Diabética
	ongoing	Daiichi Sankyo, placebo-controlado.
	location	China y Japón
NCT00362960	CT.gov	Olmesartan medoxomil y nefropatía diabética.
	completed	Daiichi Sankyo, control activo es Losartan.
	location	República Checa (3), Estonia (1), Alemania (3), Holanda (1), Polonia (10), Eslovaquia (7) y España (2),
NCT00430508	CT.gov	Uso de la combinación de olmesartan e hidrochlorothiazida en hipertensión esencial.
	upcoming	Daiichi Sankyo Europa.
	ubicación	El reclutamiento probablemente tuvo lugar en Alemania, Bulgaria, Francia, España, Ucrania, República Checa, y Polonia.
NCT00382213	CT.gov	Un estudio aleatorio, doble – ciego para comparar los efectos del olmesartan medoxomil versus placebo en pacientes con aterosclerosis establecida.

	completado	Daiichi Sankyo, placebo-controlado, los pacientes serán aleados para recibir ya sea olmesartan medoxomil o placebo por un año.
	ubicación	Ubicación desconocida.
A0021001	Clinicalstudy.org	Un estudio de 8 semanas, multi – céntrico, etiqueta – abierta, evaluación de dosis, para evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad del olmesartan medoxomil 20 mg y 40 mg en sujetos Filipinos con hipertensión media a moderada.
	completado	Pfizer, etiqueta abierta, Septiembre 2004 hasta 13 Enero 2005.
	ubicación	7 centros en Filipinas
SE-866-10-01 1 año	Revisión médica FDA para aprobación	Un estudio de largo plazo sobre seguridad, eficacia y tolerabilidad, multi – céntrico, doble – ciego de la angiotensina oral II – antagonista CS 866 en pacientes con hipertensión esencial media a moderada (prolongación del estudio SE – 866 – 10)
	completado	Sankyo Pharma,
	ubicación	Alemania y Polonia
SE-866-10-01 2 años	Revisión médica FDA para aprobación	Un estudio de largo plazo sobre seguridad, eficacia y tolerabilidad, multi – céntrico, doble – ciego de la angiotensina oral II – antagonista CS 866 en pacientes con hipertensión esencial media a moderada (prolongación del estudio SE-866-10-01)
	completado	Sankyo Pharma, placebo – controlado, estudio de largo plazo de 52 semanas, sujetos de ensayo recibieron 5, o 10, o 20 mg de olmesartan u olmesartan + HCTZ o un placebo sólo.
	ubicación	42 sitios en Alemania y Polonia con un total de 462 pacientes.
866-09	Revisión médica FDA	Estudios aleatorios, doble – ciego, placebo – controlado, mono – terapia, sobre seguridad y eficacia con pacientes con hipertensión esencial.
	ubicación	UE: Alemania, República Checa y Polonia
866-17	Revisión medica FDA	Aleatorio, doble-ciego, placebo-controlado estudios de seguridad y eficacia con pacientes con hipertensión esencial.
	ubicación	UE: 12 sitios en Alemania y la República Checa

Cuadro 11: Ensayos clínicos sometidos para aprobación de la FDA

Estudio	Placebo utilizado	Región	No. de pacientes recibiendo olmesartan (desde el inicio)	No. de pacientes recibiendo placebo	Duración
866-204	Si	USA	286	48	8 semanas
866-305 extensión plus	Si	USA	435	91	En total 1 año
866-306 extensión plus	Si	USA	341	116	8 semanas plus 4 meses extensión etiqueta abierta
866-06	Si	UE*	50	26	6 semanas
866-09	Si	UE: Alemania, República Checa y Polonia	682	110	12 semanas
866-10 Extensión plus de largo plazo	Si	EU: Alemania y Polonia	526	93	12 semanas, plus 40 semanas
866-11	Si	UE*	221	71	12 semanas
866-17	Si	UE, Alemania y República Checa	164	164	12 semanas
866-18	Si	UE*	165	161	12 semanas
866-19	Si	UE*	160	156	12 semanas
866-20	Si	UE*	148	143	12 semanas

* La UE es la única indicación para estos ensayos, pero como los otros ensayos en esas series son conducidos en Alemania y en países de Europa del Este es probable que estos sean conducidos en Europa del Este.

Los estudios en el cuadro 11 fueron cruciales para la aprobación de la FDA, aunque no fueron conducidos en países en vías de desarrollo. Todos ellos involucraron estudios sobre seguridad y eficacia, aleatorios, doble – ciego, placebo – controlado, monoterapia, con pacientes con hipertensión esencial.

5.4 Disponibilidad de información sobre consideraciones éticas

Los registros disponibles sobre ensayos conducidos en países de bajos y medianos ingresos son utilizados para responder las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las consideraciones éticas en esos ensayos?
- ¿Cómo se garantiza el consentimiento informado?
- ¿Cómo se maneja el acceso post – ensayo?
- ¿Existe una explicación para el uso de pacientes vulnerables?
- ¿Cómo se puede justificar el uso de un placebo?
- ¿Cuál es el beneficio para la población y si tienen más peso que los riesgos?

Cuadro 12: Olmesartan experimentado en ensayo en países de bajos y medianos ingresos y la información disponible sobre consideraciones éticas.

Identificación del ensayo	Fuente	Info sobre consideraciones éticas	Info sobre consentimiento informado	Info sobre acceso post-ensayo	Pacientes vulnerables/ Explicación	Uso de Placebo/ justificación	Info sobre beneficios para la población	No. Pacientes /Año de inicio del ensayo
NCT00151775	Ct.gov	No	No	Si, hasta 1 año	Si/No (niños de 1-16)	Si/no ¹	No	240, 2005
NCT00139698	Ct.gov	No	No	No	No	No/no	No	410 2005
NCT00141453	Ct.gov	No	No	No	No	Si/no ¹	No	400 2003
NCT00362960	Ct.gov	No	No	No	No	No/no	No	300 2003
NCT00430508	Ct.gov	No	No	No	No	No/no	No	-
NCT00382213	Ct.gov	No	No	No	No	Si/no ¹	No	210 2000
A0021001	Clinical study.org	No	No	No	No	No/no	No	67 2004
866-09	FDA	No	No	No	No	Si/no	No	992
866-17	FDA	No	No	No	No	Si/No	No	368

¹ El ensayo es placebo – controlado, pero no se justificó el uso de placebo.

En el cuadro 12 es claro que un aspecto ético es sólo cubierto en la descripción de un ensayo; es decir que los niños participantes del ensayo NCT00151775 ‘pueden continuar tomando olmesartan medoxomil hasta por un año en el estudio’.

Además, no se ofreció justificación en ninguno de los reportes del ensayo para el uso de placebo, mientras cinco de los nueve ensayos son placebo – controlados.

Adicionalmente, ninguno de los reportes mencionan procedimientos de consentimiento informado, si se incluyen pacientes vulnerables o cual es el beneficio para la población.

5.5 Ensayos revisados con Olmetec sobre aspectos éticos

El uso de placebo en los ensayos

El Olmesartan aparece efectivo para tratar hipertensión media a moderada, y en ese campo fue aprobado por la FDA. No fue experimentado con la intención de probar que es mejor que los tratamientos ya existentes. Los ensayos cruciales para la FDA son todos mono – terapia, placebo – controlado siendo que en esos ensayos no se experimenta medicamentos comparativos, aunque el hecho de que la Declaración de Helsinki específicamente establece que la efectividad de un nuevo método debería ser experimentado en comparación a aquellos mejores métodos actuales, al menos que exista una muy buena razón para no hacerlo así. En el caso de los ensayos con olmesartan, no se dio justificación para el uso de placebos. En algunos ensayos de largo plazo, los pacientes con hipertensión arterial son tratados con placebos por hasta un año. Como existen muchos tratamientos efectivos, tales como el valsartan, losartan, y candesartan, esos pacientes están siendo deliberadamente negados al tratamiento estándar requerido por su condición. Esto conduce a la pregunta: ¿todos los participantes realmente saben que existe un 37%⁶⁴ de probabilidad de que ellos no recibirán tratamiento apropiado? Para evitar riesgos innecesarios para los pacientes participantes en ensayos clínicos, las autoridades de aprobación deberían requerir que la eficacia de un medicamento debe ser probada experimentado éste en comparación a un tratamiento activo con un medicamento comparable relevante.

No existe diferencia detectada en el uso del placebo en ensayos relacionados a la ubicación del ensayo: los ensayos con placebo es una práctica común en países de ingresos elevados y en países de bajos y medianos ingresos.

Los niños como grupo vulnerable

En el ensayo NCT00151775 para verificar la eficacia y seguridad del olmesartan medoxomil en niños y adolescents, la vulnerabilidad de éste grupo de pacientes debería haber sido considerada cuidadosamente.

- Cuando los ensayos incluyen pacientes vulnerables, tales como niños muy jóvenes como en éste caso (entre 1 – 16), el patrocinador del ensayo debería especificar las razones para involucrar sujetos vulnerables de estudio con una condición que los inutiliza para dar consentimiento informado. Y esa razón debe contrarrestar el riesgo de los ensayos externalizados con grupos de pacientes vulnerables a países donde las condiciones para conducir ensayos no son las ideales. Esto incluye los países donde fueron conducidos estos ensayos: USA, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, India, Kenia, Perú, Sudáfrica, Uganda y Zambia.
- El tema del consentimiento informado es muy sensible en éste caso ya que existe un relativo gran cambio que los sujetos de ensayo pueden ser pobres, y su razón

⁶⁴ Vea el cuadro con los estudios cruciales en la página de la FDA.

para sumarse recae en el hecho de que esa es su única esperanza para tratamiento (o ellos pueden ser motivados por el incentivo financiero). Los niños no pueden dar consentimiento por sí mismos y existe la probabilidad que los sujetos de ensayo y/o los padres sean analfabetos o no puedan hablar el idioma del investigador. La pregunta se mantiene sin respuesta: ¿existió un proceso cuidadoso para informar completamente a los padres o guardianes de los niños en este ensayo en base al hecho de que éste fue un ensayo placebo-controlado? ¿De que hubo un medicamento autorizado disponible el cual pudo haber sido utilizado como medicamento comparable?

Acceso post-ensayo

El ensayo clínico NCT001517755 contiene una referencia de tratamiento post-ensayo, en éste ensayo a los sujetos de ensayo se les ofreció tratamiento continuo hasta de un año. La pregunta aquí también es: ¿el medicamento será accesible para los sujetos de ensayo después de éste año? Ver también el párrafo sobre el caso patente.

¿Cuáles son los beneficios para la población?

Una pregunta ética relevante en el caso de los ensayos en países en vías de desarrollo, tales como el ensayo NCT00151775, es si los riesgos del ensayo pesan más que los beneficios para la población. ¿Es relevante experimentar un medicamento para tratar hipertensión en niños muy jóvenes, tales como de un año de edad, en un país en vías de desarrollo? ¿Es la hipertensión una condición que ocurre en niños en países en vías de desarrollo tanto como en países desarrollados? ¿Existe necesidad de éste medicamento en países en vías de desarrollo? La hipertensión es una condición más frecuente asociada con adultos, y entre niños está estrechamente relacionada a su actual peso. Asia y África Subsahariana tienen las tasas más bajas de obesidad en el mundo.⁶⁵ En otras palabras, ¿cuál es la justificación para experimentar un tratamiento para la hipertensión en niños entre 1 – 16 años en países en vías de desarrollo?

Aunque el diseño del ensayo es cuestionable: existe probablemente una muy buena justificación para ello, pero el hecho es que no se ofrece ninguna explicación. Para evitar especulaciones y malentendidos, es muy importante que esas consideraciones éticas sean hechas por el patrocinados y estén públicamente disponibles, así los actores pueden discutir tal diseño de ensayo de manera bien informada.

5.6 Caso de Patente del olmesartan

En Diciembre de 2006, algunos artículos fueron publicados sobre Pfizer, quien estuvo amenazando a Orient Euro Pharma (OEP) Filipinas, una subsidiaria de EOP Taiwán, con acción legal para prevenir la comercialización de la versión genérica del Olmetec.

⁶⁵ Reynaldo Martorell, Health and Nutrition Emerging and Reemerging Issues in Developing Countries), Brief 7 of 11, Febrero 2001 http://www.ifpri.org/2020/focus/focus05/focus05_07.htm

OEP Filipinas recientemente (2006) lanzó una versión genérica de olmesartan Medoxomil, conocido como olmezar. El Olmetec, la versión del olmesartan medoxomil combinada con hidroklorotiazida, es comercializada por Pfizer en las Filipinas. No existe actualmente patente para el olmesartan medoxomil sobre si mismo en las Filipinas, Sankyo tiene una aplicación pendiente para la patente.

Precios de Pfizer (bajo nombre de marca Olmetec):

20mg concentración PHP 47.20 por tableta (0.75 Euro a Noviembre 2007)

Precios de OEP (bajo nombre de marca Olmezar):

20mg concentración PHP 18.53 por tableta (0.29 Euro a Noviembre 2007)

Pfizer demanda que:

- Tienen cinco años de exclusividad de datos desde que el Olmetec fue lanzado en la Filipinas (Enero 2005) bajo el artículo 39.3 del Acuerdo ADPIC y el Código de Propiedad Intelectual de Filipinas (Acto de la República No. 8293).
- OEP confió en el test de datos no revelado de Pfizer para registrar su versión genérica. Sin embargo, algunos especialistas quienes estudiaron ese aspecto arribaron a la siguiente conclusión: *En conclusión, no existe régimen de exclusividad de test de datos/comercialización en las Filipinas. La obligación del Artículo 39.3 del acuerdo ADPIC fue implementado en las Filipinas con un test de datos de régimen de pura protección que está en cumplimiento con el Acuerdo ADPIC. Por tanto que Pfizer demande que ellos tienen 5 años de exclusividad de datos desde que el Olmetec fue lanzado en las Filipinas, es una mala interpretación del régimen legal actual como manda el Acuerdo ADPIC y está implementado en Las Filipinas y en muchos de los países del mundo.*⁶⁶

No son sólo académicos, asociaciones de la social civil y compañías de genéricos quienes defienden la proposición de que las Filipinas no tiene que otorgar 'exclusividad de datos/comercialización' en test de datos farmacéuticos cuando implemente sus obligaciones bajo el artículo 39.3 de los Acuerdos ADPICs, la negociación histórica del

⁶⁶ "Pfizer amenaza a otra compañía Filipina de genéricos, con una demanda para parar competencia legal: Pfizer golpea la industria Filipina de genéricos nuevamente", Segunda vista, 19 Diciembre 2006, <http://secondview.blogspot.com/2006/12/pfizer-threatens-another-philippine.html>

ADPIC también apoya esto.⁶⁷ En otras palabras, Pfizer está mal utilizando el acuerdo ADPIC para prevenir que una compañía filipina, introduciendo una versión genérica en el mercado filipino, de éste provea acceso a medicamentos más accesibles.

Los precios cargados por Pfizer para el Olmetec son ciertamente inaccesibles. El Olmetec tiene que ser tomado diariamente para ser efectivo, y la dosis más común es 20 mg. Si se tiene en mente que el salario mínimo de un trabajador filipino es actualmente 4.50 euros por día,⁶⁸ es claro ver que una dosis diaria de 20 mg, que cuesta 0.75 euros, es sumamente costosa para los Filipinos. Adicionalmente al tema de la relevancia (ver el párrafo sobre el beneficio para la población previo) esto plantea el tema de accesibilidad/disponibilidad para la población. Pfizer condujo un ensayo clínico en siete sitios en las Filipinas (protocolo A0021001) entre Septiembre 2004 y Enero 2005. La información disponible sobre el ensayo no incluye una referencia sobre el acceso post – ensayo para los participantes del ensayo.

El tema de experimentar medicamentos en países donde la mayoría de la población no tendrá acceso a esos medicamentos debería ser considerado como una de las consideraciones éticas en el protocolo original del ensayo de ese ensayo por Pfizer.

5.7 Análisis del caso estudio

No existe información hecha disponible sobre los ensayos clínicos los cuales fueron cruciales para la aprobación por los países Europeos por la autoridad de aprobación Alemana a través de la publicación de un NPAR. La razón para esto yace en el hecho que está obligación sólo cuenta para medicamentos aprobados por las autoridades Alemanas después de Septiembre de 2006.

El reporte de revisión Médica de la FDA, se alinea en el contexto de la aprobación del olmesartan medoxomil en el 2002, contiene información sobre los ensayos clínicos cruciales. Sin embargo, la información sobre las ubicaciones de los ensayos es muy limitada: la región 'Europa' es frecuentemente no especificada, por ejemplo.

⁶⁷ El reporte 2006 de la Comisión sobre Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (CIPIH) es claro sobre esto:

"Article 39.3, unlike the case of patents, does not require the provision of specific forms of rights. But it does oblige Members to protect undisclosed test or other data against unfair commercial use. It does not create property rights, nor a right to prevent others from relying on the data for the marketing approval of the same product by a third party, or from using the data except where unfair (dishonest) commercial practices are involved."

⁶⁸ Por Carlos Conde Publicado: 3 Enero 2007, International Herald Tribune, 'Philippine business groups denounce minimum wage increase Higher minimum pay would be 'disastrous'', <http://www.ihrt.com/articles/2007/01/03/business/PESO.php>

La información provista en las páginas web de la compañía es inexistente. Daiichi Sankyo, la compañía que desarrolló el Olmetec, no ofrece ningún dato sobre los ensayos clínicos sin ninguna razón y Pfizer, el co – patrocinador, se refiere a dos otras páginas web que contienen dos y 20 registros sobre el olmesartan respectivamente: es importante notar que los ensayos clínicos cruciales para la aprobación de la FDA no están entre ellos.

El objetivo de este estudio es evaluar la extensión en la cual las consideraciones éticas relevantes, son consideradas en los protocolos de los ensayos clínicos que son trasladados a países de bajo costo. Sin embargo, los protocolos originales no están disponibles, y estudiando los resúmenes de los protocolos, principalmente disponibles a través de la página web Clinicaltrial.Gov, no se pudo encontrar información sin ningún motivo en relación a las consideraciones éticas. Lo mismo se aplica a los reportes de evaluación de la FDA concernientes al Olmetec:

- Nada sobre los procedimientos de consentimiento informado, tampoco incluso en el ensayo con sujetos de 1 a 16 años de edad;
- Sólo en un ensayo (de nueve) fue asegurado por un año el acceso post – ensayo.
- Aunque se incluyeron pacientes vulnerables, no se ofrece explicación.
- Aunque 37 % de los pacientes en los estudios cruciales para la aprobación de la FDA recibieron un placebo en lugar de un tratamiento activo, el uso de placebos no está justificado.
- En algunos ensayos los beneficios para la población se mantienen poco claros y cuestionables, así no se puede hacer ningún juicio si ellos pesan más que los riesgos.

Aunque la autoridad de aprobación Alemana no hizo disponible información sobre los ensayos cruciales para la autorización de comercialización para el mercado Europeo, la información de otras fuentes levantó interrogantes sobre la ética de los ensayos clínicos conducidos en países en vías de desarrollo. Y levantó la pregunta: ¿el Olmetec fue aprobado en base a estos ensayos? Este es un serio defecto que monitoreando la adherencia a principios éticos de actores externos, tales como los académicos u organizaciones de la sociedad civil, es imposible en el contexto del Olmetec.

6. Caso estudio: Seroquel

6.1. Información de respaldo del medicamento

Seroquel (quetiapina fumarato)⁶⁹ es un antipsicótico perteneciente a la clase de medicamentos antipsicóticos atípicos. Este fue aprobado primero por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos en 1997 para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos, y desde el 2003 ha sido también aprobado para la manía asociada con desorden bipolar. Fue desarrollado por Zeneca, ahora AstraZeneca.⁷⁰ En octubre de 2006, la FDA aprobó el Seroquel para el tratamiento de pacientes con episodios depresivos asociados con desorden bipolar.

El Seroquel trabaja seleccionando las áreas específicas del cerebro (corteza pre-frontal, cuerpo estriado, sistema límbico y pituitaria anterior) que son afectadas por la enfermedad, y ayuda a regular las acciones de los neurotransmisores – dopamina y serotonina – los cuales juegan un rol importante en el funcionamiento del cerebro.⁷¹ Medicamentos similares son: Zyprexa (olanzipina, Risperdal (risperidona), y Abilify (aripiprazole).

En Mayo de 2007, el Seroquel XR, tabletas de uso diario de liberación extendida, fue aprobado para el tratamiento *agudo* de la esquizofrenia en pacientes adultos en USA. En Noviembre de 2007, la FDA aprobó el Seroquel XR para el mantenimiento de tratamiento de esquizofrenia en pacientes adultos. Más allá de la esquizofrenia, existen en ejecución estudios clínicos de Seroquel XR cubriendo el desorden bipolar, desorden depresivo mayor y desorden de ansiedad generalizada (DAG).

En Agosto 2007, la autoridad regulatoria Holandesa CBG (Comité de Evaluación de Medicamentos) aprobó el Seroquel XR para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos y otorgó la autorización para comercialización vía el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo a través de Europa.

Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), indican que la esquizofrenia afecta cerca de 24 millones de personas alrededor del mundo, pero el Instituto Nacional de Salud Mental (INSM) estima que la cifra real es más del doble de eso: 1.1 % de la población sobre los 18 años, lo cual significa 51 millones de personas

⁶⁹ También llamado Seroquel (R) o Seroquel IR, la cual es la formulación original. Seroquel XR es algunas veces referido como Seroquel "SR" o "Sustained Release – Liberación Sostenida".

⁷⁰ AstraZeneca se formó el 6 Abril 1999 como resultado de la fusión de Astra AB de Suecia y Zeneca Group PLC del Reino Unido. La oficina corporativa esta localizada en Londres, Reino Unido.

⁷¹ Descripción del producto por AstraZeneca en la página web:
http://www.astrazeneca.com/productbrowse/4_77.aspx

alrededor del mundo.⁷² Estas personas son sujeto de aislamiento social, pobre calidad de vida y mortalidad elevada (la posibilidad de intento de suicidio es inherente en la esquizofrenia, y supervisión cercana de pacientes de alto riesgo debería acompañar la terapia con medicamentos). Este es un desorden mental severo, caracterizado por profundo entorpecimiento en el pensamiento, afectando el lenguaje, la percepción (alucinaciones y delirios), y el sentido mismo. Se estima que el Seroquel ha sido utilizado para tratar más de 19 millones de pacientes alrededor del mundo desde su lanzamiento en 1997. El Seroquel es el antipsicótico número uno prescrito en los Estados Unidos y las ventas mundiales del Seroquel alcanzaron 3.4 billones de Dólares el 2006.⁷³

6.2. Registro en las bases de datos con ensayos con Seroquel

Los datos sobre los ensayos con Seroquel fueron colectados de las fuentes mencionadas en el cuadro siguiente. Esto demostró que las descripciones del ensayo clínico en la base de datos Clinicaltrials.gov ofrece la mejor información sobre la *ubicación* del ensayo y ofrece el *mayor número* de ensayos clínicos incluyendo ensayos fase I,II, III y IV (164 ensayos con Seroquel, de los cuales 54 ensayos fase III fueron patrocinados por AstraZeneca). Incluso se ha rediseñado esta base de datos desde Octubre 2007 y ahora muestra las ubicaciones del ensayo en un mapa altamente informativo.

En éste caso, la segunda mejor fuente es la base de datos ClinicalStudyResults.org, debido a que contiene ligeramente pocos ensayos (15) que la base de datos de ensayos clínicos de la Compañía por si misma (20), los reportes del ensayo clínicos ofrecen muchas más información, tal como las ubicaciones del ensayo. Sin embargo, algunas veces sólo se menciona la región, por ejemplo 'Europa' sin especificar los países, o incluso no existe ninguna indicación como si estuvieran involucrados países de Europa Occidental, Central o del Este. Los reportes no mencionan tampoco si los ensayos descritos son cruciales para la autorización de comercialización.

En este caso, la Autoridad Regulatoria Holandesa Comité de Evaluación de Medicamentos (CBG) *no cumplió* con la Directiva 2004/27/CE (enmendando la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos humanos artículo 21 (3) y (4) en Marzo 2004) lo cual implica que los Informes Nacionales Públicas de Evaluación (NPARs) tienen que ser

⁷² De acuerdo a estimaciones hechas por el Instituto Holandés Trimbo existen entre 60,000 y 80,000 pacientes en Holanda.

http://www.astrazeneca.nl/organisatie/persberichten/bericht_14.asp?strMenuPath=%2Fmenu

⁷³ AstraZeneca, SEROQUEL XR(TM) Tabletas Una – Diariamente de Liberación Extendida Aprobado en Holanda para el Tratamiento agudo y de largo plazo de la esquizofrenia, 29 Agosto 2007 <http://www.presseecho.de/wirtschaft/NA3731040035.htm> (Febrero 2008)

hechos públicos por las autoridades nacionales. La legislación holandesa que implemento esta directiva establece que el CBG está obligado a hacer los NPARs públicamente disponibles para las aprobaciones de la autorización de comercialización sometidas después del 30 de Mayo del 2005. En respuesta a esta pregunta como es que el NPAR del Seroquel XR (aprobado en 2007) no está disponible, el CBG respondió que 'que desafortunadamente no está disponible ahora, pero estará disponible en un corto plazo: probablemente en Enero o Febrero 2008'.⁷⁴

La Revisión Médica de la FDA para la aprobación del Seroquel en 1997 lista todos los ensayos clínicos y describe cuatro estudios en más detalle, debido a que ellos fueron considerados capaces por diseño de ofrecer datos significativos para la eficacia de la quetiapina para pacientes esquizofrénicos agudamente enfermos: estudios 0006, 0012 y 0013. La propuesta incluye datos de 14 ensayos. La FDA no sólo lista todos los ensayos, sino también todos los investigadores por nombre, el nombre del centro investigador, dirección y el número de los ensayos ejecutados.. Estos ensayos son casi exclusivamente conducidos en países de ingreso elevados en Europa Occidental y Norte América. Con respecto a esto, la FDA es mucho más transparente que la EMEA o las autoridades nacionales en Europa.

Sin embargo, no se pudieron identificar ensayos clínicos para la aprobación de las tabletas de una al día de suministro extendido: Seroquel XR. La página web de la FDA sólo provee información etiqueta sobre el Seroquel XR aprobado en Mayo de 2007.⁷⁵ La etiqueta menciona que 'ensayos clínicos de seis semanas placebo – controlado para el tratamiento de esquizofrenia' son las bases para la aprobación y que 951 pacientes recibieron Seroquel XR y 319 placebo, Pero no se mencionan códigos de identificación del ensayo y no se ofrece mayor información sobre los ensayos, lo cual es un defecto serio. Como un resultado, ninguna de las autoridades reguladores responsables de la aprobación del Seroquel XR, la FDA y el CBG holandés, ofrecen información sobre los ensayos clínicos mencionados.

⁷⁴ Correo electrónico Els Verbeek, Comité de Evaluación de Medicamentos (CBG), recibido el 17 Diciembre 2007.

⁷⁵ La página web de la FDA solo hace disponible información de etiqueta del Seroquel XR aprobado en Mayo de 2007, ver <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022047lbl.pdf> . Esta menciona que los Ensayos Clínicos de 6 semanas, Placebo – controlados para el tratamiento de la esquizofrenia, son las bases para la aprobación y que 951 pacientes recibieron Seroquel XR y 319 un placebo. Pero no se mencionan códigos de identificación, lo cual es una omisión seria.

Cuadro 13: Información públicamente disponible en el internet sobre los ensayos con Seroquel

Fuente	Descripción
Página web EMEA /Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR)	No relevante (procedimiento no centralizado para Seroquel)
La página web de la autoridad reguladora holandesa CBG (Comité de Evaluación de Medicamentos ⁷⁶)/NPAR	Relevante debido a que el CBG es la autoridad responsable para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo sobre el Seroquel R en el 2001 y Seroquel XR en Agosto 2007. Ellos están legalmente obligados a publicar el Informe Europeo Público de Evaluación (NPAR) sobre el Seroquel XR.
El Índice Europeo del Producto	Sin información o referencia de los ensayos clínicos.
Página web de la FDA ⁷⁷	Información resumida sobre los ensayos de Cartas de Aprobación, Revisión médica, revisión química, revisión estadística y documentos administrativos. La revisión médica sobre el Seroquel está basada sobre 14 ensayos todos conducidos antes del 30 de Junio de 1996. No existe revisión médica disponible para el Seroquel XR.
Página web de la compañía: Base de datos de ensayos clínicos de AstraZeneca ⁷⁸	Esta base de datos contiene 20 Resúmenes de Reportes de Ensayos Clínicos completados, no se mencionan ubicaciones, 13 ensayos son estudios placebo – controlados. Se mencionan también seis números de identificación (no títulos o mayor información) de los resultados de los ensayos los cuales están esperando mayor análisis. Cerca de la mitad de los ensayos pueden también ser encontrados en Clinicaltrials.gov.
Página web de la compañía: Sitio de productos de AstraZeneca ⁷⁹	Sin información o referencia sobre los ensayos clínicos.
Página web de la compañía: Sitio de ensayos clínicos sólo para residentes de USA ⁸⁰	Sin información sobre los resultados del ensayo o reclutamiento para el Seroquel.

⁷⁶ El 'College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)', en holandés. Los Informes Nacionales Públicos de Evaluación (NPARs) deben ser publicados en el *Geneesmiddelen Informatiebank*.

<http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/people/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>

⁷⁷ <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/97/20639_seroquel_toc.htm> (Febrero 2008).

⁷⁸ <<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/511070.aspx>> (2 Febrero 2008)

⁷⁹ <<http://www.seroquel.info>> (2 Febrero 2008)

⁸⁰ <<http://www.az-trials.com>> (2 Febrero 2008)

Clinicaltrials.gov ⁸¹	La base de datos Clinicaltrial.gov contiene 54 ensayos fase III ⁸² con Seroquel como medicamento de experimentación y como patrocinados AstraZeneca. 37 de estos estudios son placebo – controlados. Ocho de los 54 estudios en esta base de datos están todavía reclutando. Las descripciones del ensayo en esta base de datos mencionan países como ubicaciones del ensayo.
Biblioteca de Cochrane ⁸³	Tres revisiones de estudio de quetiapina, refieren a diferentes ensayos y artículos originales de investigación en revistas médicas. Esto dificulta al comparar los ensayos incluidos en la revisión con los registros de los registradores del ensayo, sin embargo.
metaRegister de Ensayos Controlados	Diez descripciones del ensayo con quetiapina, parcialmente se solapan con otras fuentes.
ClinicalStudyResults.org	15 hits sobre Seroquel, esto se solapa con los resultados del ensayo en la base de datos de AstraZeneca de ensayos clínicos, sin embargo los Reportes de Estudio Clínico en esta base de datos son más extensos e incluyen ubicaciones (aunque algunas veces no especifican más allá de ‘Europa’. Un hit sobre quetiapina para tratar desordenes de la conducta en pacientes con demencia de Alzheimer, el patrocinados de este estudio es Astellas Pharma Inc. No se mencionan ubicaciones. Lo que si se menciona, sin embargo, es que un total de 58 centros están incluidos en el estudio. ⁸⁴

Fuentes: Ver notas de pie y el capítulo anterior.

6.3 Ensayos con Seroquel en países de bajos y medianos ingresos

El cuadro 14 lista todos los ensayos clínicos que podrían ser identificados en las diferentes bases de datos y páginas web en los cuales Seroquel fue experimentado en ensayos fase III patrocinados por AstraZeneca. Sin borrar la superposición, adicionando todos los resultados de los ensayos en un total de 113 ensayos. Sin borrar una superposición estimada, cerca de 70 diferentes ensayos pueden ser identificados (los 14 ensayos para la primera aprobación por la FDA no están incluidos en este dato). Muchos ensayos fueron conducidos después del 2000.⁸⁵ De estos 70 ensayos, 20 son

⁸¹ <<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=seroquel&spons=AstraZeneca&phase=2&pg=2>> (2 Febrero 2008)

⁸² Incluyendo ensayos fase I, II y IV, esta base de datos contiene 164 ensayos con Seroquel.

⁸³ <<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/>>

⁸⁴ <http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1337_0.pdf> (3 Febrero 2008)

⁸⁵ Es dificultoso remover los ensayos superpuestos debido a que se usan diferentes números de identificación para algunos ensayos. Por ejemplo, los números de ensayo en la base de datos Clinicaltrials.gov difieren de los códigos usados por AstraZeneca, pero se puede a menudo encontrar el otro código en el texto. Esto consume mucho tiempo, así que se tomaron algunos ejemplos y se estimó la superposición. El número de ensayos 70 a 75 no toma en cuenta los 14 ensayos mencionados en la revisión de la FDA, debido a que se condujeron antes de Junio de 1996, y el traslado de los ensayos clínicos no fue una práctica común antes de 1997.

ensayos multi-centricos o completamente conducidos en países de bajo o mediano ingreso.

El cuadro seguido lista 20 ensayos con Seroquel fase III conducidos en sitios de investigación en países de bajos y medianos ingresos, frecuente y simultáneamente con sitios de investigación en los Estados Unidos o Países de Europa Occidental.

Cuadro 14: Ensayos con Seroquel fase III en países de bajos y medianos ingresos

Identificadores del Ensayo	Fuente	Países (No. de sitios)	Título
NCT00228462	CT	Bulgaria (3), Polonia (2).	Prevención de la recaída, RoW: estudio para evaluar la prevención de la recaída en pacientes en pacientes en esquizofrenia crónica estable, recibiendo ya sea Seroquel o <u>Placebo</u> .
NCT00227395	CT	USA (18 Estados), India (1), Malasia (2), Filipinas (4), Polonia (2), Rusia (2), Serbia & Montenegro (2), Sudáfrica (1) y Ucrania (3).	Quetiapina fumarato (SEROQUEL) en el tratamiento de pacientes adolescentes con esquizofrenia y desorden bipolar I (etiqueta abierta, tratamiento activo, no placebo)
NCT00090324	CT	USA (24), Alemania (1), India (4), Filipinas (4), Polonia (2), Rusia (2), Serbia & Montenegro (2), Sudáfrica (1), Ucrania (3).	Quetiapina fumarato (SEROQUEL) comparado a placebo en el tratamiento de pacientes adolescentes con esquizofrenia
NCT00206128	CT	USA (18), Australia (1), Bulgaria (3), Canadá (9), Estonia (3), Finlandia (3), Alemania (7), Hungría (6), Italia (7), Latvia (3), Lituania (1), España (6).	Liberación inmediata (LI) a liberación sostenida (LS) estudio de acentuación; estudio de acentuación de EI Seroquel a ES Seroquel en pacientes ambulatorios con esquizofrenia (no placebo)
NCT00351910	CT	Australia (7), Bélgica (7), Canadá (5), República Checa (9), Finlandia (4), France (10), Alemania (4), Noruega (7), Polonia (6), Rumania (2), Sudáfrica (3), Suecia (8).	Estudio, multi – céntrico, doble – ciego, aleatorio, grupo paralelo, placebo – controlado fase III sobre la eficacia y seguridad de la quetiapina fumarato de liberación sostenida (Seroquel ESTM) en combinación con un antidepresivo en el tratamiento de pacientes con desorden depresivo mayor con respuesta inadecuada a un tratamiento antidepresivo. (<i>no esquizofrenia y en combinación con un antidepresivo</i>)

NCT00278941	CT	US (144), (Bulgaria (1), Canadá (10), Puerto Rico (1), Rumania (3), Rusia 2), Eslovaquia (4), Reino Unido (3)	Estudio multi – céntrico, doble – ciego, aleatorio-abstencio, grupo – paralelo, placebo – controlado fase III sobre la eficacia y seguridad de la quetiapina fumarato de liberación sostenida (SEROQUEL SR™) como monoterapia en el mantenimiento del tratamiento de pacientes con desorden depresivo mayor. (<i>no esquizofrenia</i>)
NCT00206141	CT	Canadá (9), Croacia (4), Estonia (3), Alemania (2), Indonesia (3), República de Corea (2), Latvia (2), Lituania (3), Malasia (3), Noruega (5), Filipinas (4), Polonia (8), Rusia (12), Serbia & Montenegro (5), Taiwán (2), Ucrania (8).	Estudio multi – céntrico, doble – ciego, aleatorio, grupo – paralelo, placebo – controlado, fase III sobre la eficacia y seguridad de la quetiapina fumarato & Litio como monoterapia en pacientes adultos con depresiones bipolares por ocho semanas & Quetiapina en continuación (Abreviado). (<i>no esquizofrenia</i>)
NCT00206115 También conocido como 'estudio 132' o D1444C00132	CT CSR.org	Bulgaria (4), Grecia (4), India (4), Indonesia (3), Filipinas (5), Rumania (3), Rusia (2), Sudáfrica (7).	Estudio de seis semanas, multi – céntrico, doble – ciego, doble – simulado, aleatorio de comparación de la eficacia & seguridad de la formulación de liberación sostenida de quetiapina fumarato (SEROQUEL) & placebo en el tratamiento de pacientes agudamente enfermos con esquizofrenia
NCT00119652	CT	USA (30), Australia (6), Chile (2), Colombia (1), Costa Rica (1), Grecia (3), México (2), Perú, (2), Rumania (4), Sudáfrica (4), Turquía (3).	Estudio multi – céntrico, doble – ciego, aleatorio, grupo – paralelo, placebo-controlado, fase III sobre la eficacia & seguridad de la quetiapina fumarato & la paroxetina como monoterapia en pacientes adultos con depresión bipolar por ocho semanas & quetiapina en continuación (Abreviado) (<i>no esquizofrenia</i>)
NCT00322595	CT	Argentina (7), Bulgaria (6), Canadá (15), República Checa (10), Dinamarca (3), Finlandia (4), Francia (9), Alemania (7), México (3), Noruega (3), Rumania (3), Eslovaquia (6), Sudáfrica (4), España (5), Suecia (5).	Estudio internacional, multi – centro, aleatorio, doble – ciego, grupo – paralelo, placebo controlado, activo – controlado sobre la eficacia & seguridad de la liberación sostenida de quetiapina fumarato (Seroquel SR™) en el tratamiento de desorden de ansiedad generalizado (SILVER) (<i>no esquizofrenia</i>)

NCT00600756	CT	Bélgica, Brasil, Bulgaria, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Italia, México, Portugal, Rumania, Rusia, España, Suiza, Turquía.	Estudio de un año aleatorio, prospectivo, paralelo, comparación abierta de bienestar subjetivo en pacientes ambulatorios tratados con quetiapina XR (SEROQUEL XR™) o risperidona oral a dosis flexible en escenario flexible. <i>Etiqueta abierta, comparador.</i>
NCT00107731	CT	USA (45), Bélgica (7), Bulgaria (4), República Checa (8), Finlandia (5), Francia (9), Alemania (8), Hungría (6), Italia (15), Noruega (7), Polonia (17), Rusia (3), Sudáfrica (5), España (13), Suecia (7), Turquía (4), Reino Unido (7).	Estudio multi – centro, aleatorio, grupo paralelo, doble – ciego, fase III de comparación de la eficacia & seguridad de quetiapina fumarato <u>a placebo</u> Cuando es usado como complemento a estabilizadores del humor (litio o valproato) en el mantenimiento del tratamiento de desorden bipolar I en pacientes adultos (Abreviado) (<i>No esquizofrenia</i>)
NCT00389064	CT	US (17), República Checa, (5), Estonia (3), Polonia (9), Rusia (10), Ucrania (8),	Estudio fase III, multi – centro, doble – ciego, aleatorio, grupo – paralelo, <u>placebo – controlado</u> sobre la eficacia y seguridad de la quetiapina fumarato de liberación extendida (Seroquel SR) en el tratamiento de pacientes ancianos con desorden de ansiedad generalizado.
NCT00388973	CT	USA (14), Argentina (6), Estonia (3), Finlandia (7), Rusia (8), Ucrania (8),	Estudio fase III multi – centro, doble – ciego, aleatorio, grupo – paralelo, placebo – controlado sobre la eficacia & seguridad de la quetiapina fumarato de liberación sostenida (Seroquel SR) en el tratamiento de pacientes ancianos con desorden depresivo mayor
NCT00314184	CT	USA (30), Argentina (6), Bulgaria (3), Colombia (4), India (10), Lituania (3), Malaysia (2), México (3), Perú 1), Filipinas (5), Rumania (12), Rusia (3), Taiwán (4), Tailandia (1), Ucrania (8).	Estudio fase III, multi – centro, aleatorio, grupo – paralelo, doble – ciego, <u>placebo – controlado</u> de la eficacia & seguridad de la quetiapina fumarato y litio como monoterapia por hasta 104 semanas para el mantenimiento del tratamiento de desorden bipolar I en pacientes adultos
NCT00314210	CT	USA (57), Australia (5), Canadá (9), Finlandia (7), Alemania (9), Hungría (6),	Estudio fase III, multi – centro, doble – ciego, aleatorio – abstemio, grupo – paralelo, <u>placebo – controlado</u> , de la

		Indonesia (2), Corea (1), Filipinas (5), Rusia (3), UK (11).	eficacia y seguridad de la quetiapina SR como monoterapia en el mantenimiento del tratamiento de pacientes con DAG siguiendo un periodo de estabilización etiqueta – abierta (<i>no esquizofrenia</i>)
D1444C0004 También referido como 'estudio 004'.	CSR.org	26 centros en Europa (no se especifica más) e India.	Estudio internacional de un año, multi – centro, aleatorio, doble – ciego, grupo – paralelo, <u>placebo – controlado</u> , fase III para evaluar la prevención de la recaída en pacientes en condición estable con esquizofrenia crónica recibiendo quetiapina fumarato de emisión sostenida (SEROQUEL) o placebo.
5077IL/0105	CSR.org AZ	38 sitios clínicos en Bulgaria (6), China (2), Croacia (2), Grecia (4), India (6), Rumania (5), Rusia (10), and Turquía (3).	Estudio internacional, multi – centro, doble – ciego, aleatorio, placebo – controlado sobre la eficacia & seguridad del Seroquel™ (quetiapina fumarato) y litio como monoterapia en el tratamiento de la manía aguda
5077IL/0104	CSR.org AZ	49 sitios clínicos en Argentina (12), Chile (3), China(2), Croacia (3), Estonia (3), Indonesia (4), Latvia (3), Lituania (5), Filipinas (4), Polonia (6), y Taiwán (4).	Estudio internacional, multi – centro, doble – ciego, aleatorio, <u>placebo – controlado</u> sobre la eficacia & seguridad de seroquel™ (quetiapina fumarato) y haloperidol como monoterapia en el tratamiento de la manía aguda .
5077IL/0100	CSR.org AZ	44 centros clínicos en Bélgica (4), Bulgaria (1), Canadá (10), Alemania (6), India (1), Rumania (2), Sudáfrica (8), España (7) y el Reino Unido (5).	Estudio internacional, multi-centro, doble – ciego, aleatorio, <u>placebo-controlado</u> sobre la seguridad & eficacia del Seroquel™ (quetiapina fumarato) como añadido a la terapia con litio o divalproex en el tratamiento de la manía aguda .

Fuentes: CT = ClinicalTrials.gov, CSR.org = ClinicalStudyResults.org, AZ = Clinical Trial Database of AstraZeneca

Negrilla = desordenes mentales severos para los cuales los ensayos placebo – controlados son no éticos.

Itálica= añadido por SOMO

Del cuadro anterior queda claro que casi todos los ensayos clínicos son ensayos multi – centro con sitios de investigación en países de ingreso elevado así como en países de bajos y medianos ingresos. En particular, son incluidos, un número elevado de sitios de investigación en los Estados Unidos. EL protocolo de investigación en un ensayo multi – centro es idéntico, así no se esperan diferencias entre países. No se conoce como se divide el número de participantes del ensayo entre los países, sólo se conoce el número de sitios de investigación. En respuesta a este caso estudio, AstraZeneca ha añadido a

esta información que casi la mitad de los pacientes reclutados fueron ciertamente ubicados en USA y Canadá; sólo más de un cuarto fueron en Europa del Este; y el cuarto restante fueron distribuidos en aproximadamente números iguales a través de Europa Occidental, el Lejano Este, Sudáfrica, India y Sudamérica.⁸⁶

Un análisis de la descripción del ensayo no muestra un punto destacable, sin embargo: los ensayos con placebo incluyendo pacientes con esquizofrenia, en particular, tiene lugar en países de bajos y medianos ingresos. Los ensayos con placebo en países de ingresos elevados cubren desorden depresivo mayor, depresión bipolar, desorden de ansiedad generalizada, y desorden bipolar I. Estos son también desordenes mentales severos pero esta distinción justifica la pregunta porque los ensayos con placebo con pacientes con esquizofrenia son predominantemente conducidos en países de bajos y medianos ingresos y los otros desordenes no. Esta pregunta también se aplica a la 'manía aguda', ya que esos ensayos son ejecutados sólo en países de bajos y medianos ingresos. Un portavoz de AstraZeneca explicó en respuesta a esto que casi todos los Comités Éticos de Investigación de Europa Occidental (CEIs) no siempre aprueban este tipo de ensayos debido a las preocupaciones éticas y AstraZeneca es por tanto convincente para identificar ubicaciones fuera de Europa Occidental, como tales estudios placebo – controlados están todavía requeridos por la EMEA y la FDA para autorización de comercialización.⁸⁷

Otro punto destacable es que los dos ensayos con pacientes ancianos no incluyen a países de ingreso elevado (excepto por USA). Esto puede estar relacionado al hecho que Seroquel tiene una advertencia de Caja Negra para gente anciana, como es el caso con otros medicamentos antipsicóticos atípicos: *'Incrementada mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia. Pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos atípicos están en un riesgo incrementado de muerte comparado a placebo. (...) etc'*⁸⁸ Los ensayos con pacientes ancianos claramente tienen un perfil de alto riesgo. Esto justifica la observación que los ensayos con este perfil de alto riesgo están predominantemente localizados en países de bajos y medianos ingresos. La respuesta de AstraZeneca a esto es que en los estudios con pacientes ancianos, aquellos con demencia fueron específicamente excluidos en cada país donde la investigación tuvo lugar.⁸⁹

Un comunicado de prensa de AstraZeneca del 18 de Mayo de 2007, dice que en base en los datos del estudio '132' y el estudio '004' y los datos de otros ensayos, registros

⁸⁶ Dr Martin Brecher MD DMSc, Director Ejecutivo, Ciencia Médica, AstraZeneca. En un correo electrónico fechado el 13 de Febrero 2008.

⁸⁷ Portavoz de AstraZeneca Roeland van der Heide, por teléfono 15 Febrero 2008.

⁸⁸ Página web de la FDA, <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/quetiapineHCP.htm> and <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm> (4 Febrero 2008).

⁸⁹ Dr Martin Brecher MD DMSc, Director Ejecutivo, Ciencia Médica, AstraZeneca. En un correo electrónico fechado el 13 de Febrero 2008.

regulatorios para el tratamiento de la esquizofrenia con Seroquel formulación XR fueron sometidos a las autoridades en USA, la UE y otros mercados en el 2006.⁹⁰ Esos dos estudios pueden por tanto ser entonces considerados como cruciales para la autorización de comercialización. El estudio 132 es también conocido como 'D1444C00132'⁹¹ o NCT00206115, y el estudio 004, es en completo 'D1444C0004'.⁹² Estos estudios serán discutidos más en éste capítulo.

6.4 Disponibilidad de información sobre consideraciones éticas

Hasta ahora, hemos visto la disponibilidad de los registros en las bases de datos sobre los ensayos con Seroquel (cerca 70) y las ubicaciones de estos ensayos (20 en países de bajos y medianos ingresos). Ahora analizaremos los aspectos éticos de estos ensayos, enfocando sobre las siguientes preguntas:

- ¿Contenía la información del ensayo una declaración de las consideraciones éticas?
- ¿Cómo está garantizado el consentimiento informado?
- ¿Cómo se maneja el acceso post – ensayo?
- ¿Se da especial atención o protección a la participación de pacientes vulnerables?
- ¿Cómo se justifica el uso de placebos?
- ¿Cuál es el beneficio para la población donde se ejecuto la investigación?

Sin hacer un cuadro como fue el caso en los otros dos caso estudio, las preguntas pueden ser respondidas perfectamente de forma corta: se determina que no se pueden encontrar consideraciones sobre las consideraciones éticas como se lista anteriormente en los registros de las bases de datos o reportes del estudio clínico de ensayos fase III con Seroquel.

Los reportes de Estudio Clínico encontrados en la página web ClinicalStudyResults.org ofrecen la información más extensa en el caso estudio del Seroquel. Pero nuevamente, los reportes de Estudio Clínico no contienen los protocolos originales del ensayo; estos no están disponibles para el público.

⁹⁰ Comunicado de prensa de AstraZeneca, Mayo 18, 2007, 'SEROQUEL ® Liberación Sostenida Datos sobre esquizofrenia presentados en el Congreso ECP en Madrid', <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5310.aspx> (4 Febrero 2008)

⁹¹ Website FDA, http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2637_0.pdf (4 Febrero 2008)

⁹² Website clinicalstudyresults.org, http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3348_0.pdf (4 Febrero 2008)

La página título de cada reporte de estudio contiene la declaración: "Este estudio fue ejecutado en cumplimiento con Buenas Prácticas Clínicas". Pero se debe mantener en mente que este documento es un documento de propuesta y que esta declaración es por tanto realizada por el patrocinador del ensayo por sí mismo y no por las autoridades.

Buscando por ejemplo en el Reporte de Estudio Clínico 132⁹³, no se pueden asumir consideraciones éticas del reporte. Esto es preocupante debido a que los sujetos del ensayo son un grupo de pacientes vulnerables; sufriendo de esquizofrenia en un estado de enfermedad agudo. Estos pacientes son adicionalmente vulnerables, debido a que los derechos de los sujetos de ensayo son menos seguros en países pobres⁹⁴, en éste caso Filipinas, India e Indonesia, los cuales son países en vías de desarrollo. Pero los derechos son también menos seguros en países de Europa del Este y Central como Rumania y Bulgaria, donde esos ensayos también tienen lugar. Los grupos de pacientes vulnerables necesitan protección especial (§ 8, Declaración de Helsinki (DoH)). Desafortunadamente el reporte del estudio 132 es ejemplar para todos los otros reportes o registros de las bases de datos sobre los ensayos con Seroquel: no se presta atención a la posición vulnerable de los pacientes con esquizofrenia, especialmente aquellos en países pobres.

Ninguna de las bases de datos o reportes explica, como se diseña el procedimiento de consentimiento informado. Esto debe dificultar la obtención del consentimiento informado de pacientes agudamente enfermos y que sufren de esquizofrenia y explicarles que tienen un 20 % de probabilidad de recibir un placebo, como fue el caso en este ensayo. Otros aspectos los cuales también dificultan un procedimiento correcto de consentimiento informado en los países en vías de desarrollo incluyen pobreza, analfabetismo y la injusta posición dominante entre médico y paciente. Se encontraron, algunas referencias en el contexto del consentimiento informado: algunas veces se menciona que los pacientes retiran su consentimiento durante el ensayos. Así los procedimientos deben estar en su lugar pero ellos se mantienen sin revelarse. También ninguno de los reportes o registros de las bases de datos consideran el acceso post – ensayo: el derecho al tratamiento continuó una vez que el ensayo concluya. No es claro si los pacientes con esquizofrenia tienen asegurado el acceso al mejor método probado que sea identificado por el estudio (ver § 30 de la DoH).

En promedio, los sujetos de ensayo en los ensayos identificados como placebo – controlados tienen un 20 a 30 por ciento de probabilidad de recibir un placebo. 75 % de

⁹³ Página web [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org),

http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2637_0.pdf (4 Febrero 2008)

⁹⁴ Ver por ejemplo las publicaciones: Keya Acharya, 'HEALTH-INDIA: Prime Destination for Unethical Clinical Trials', <http://www.ipsnews.net/news.asp?idnews=40472> o: SOMO Briefing paper on ethics in clinical trials, part 1, Examples of unethical trials, Diciembre 2006, http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_dec_2006_NL.pdf

los ensayos identificados por SOMO en este caso estudio son ensayos placebo – controlados. En el caso de los pacientes con esquizofrenia, en particular, existe un gran debate en las revistas médicas sobre el uso de placebo en los ensayos y el daño irreversible que puede hacerse por la retención de tratamiento activo de los pacientes: en la esquizofrenia, los clínicos creen que cada recaída contribuye al deterioro a largo plazo y por tanto que los pacientes expuestos a ya sea placebo o a un inactivo nuevo tratamiento pueden ser puestos en desventaja en la larga carrera si el ensayo conduce a una recaída adicional. Sin embargo, alguno dice que los riesgos del uso de placebo están limitados al período durante el cual los sujetos están participando en el protocolo y no incluye discapacidad a largo plazo o evolución de la patología subyacente. Pero existe acuerdo en que el uso de placebos en investigaciones de la esquizofrenia presenta varios riesgos. Diversos autores subrayan la propuesta que el uso de placebo debe estar justificada: 'los investigadores deberían rutinariamente ser requeridos por las agencias regulatorias, comités de revisión institucional, y agencias de financiamiento a justificar por escrito el uso de placebos en cualquier estudio que utiliza estos. Esta explicación debería ser parte de todas las propuestas, protocolos y documentos publicados. (...) El cambio más necesitado es la aplicación de guías éticas en las agencias regulatorias, tales como la FDA, de la cual la revisión de la investigación puede ser que nunca sea publicada. La FDA debería conducir una revisión ética de cada estudio sometido a esta. Cualquier estudio que propone el uso de placebos en lugar de tratamientos efectivos sin hacer una justificación ética persuasiva debería ser desaprobado. Los estudios que involucran el uso no ético de placebos deberían ser ignorados en el proceso de aprobación del medicamento.'⁹⁵ Hay que notar que esta cita es de 1994 y que desde ahí aparentemente nada ha cambiado. En ninguna de las descripciones del ensayo para el Seroquel pudo encontrarse una justificación para el uso de placebo.

La esquizofrenia ocurre en todas las sociedades, sin considerar la región, color o cultura, etcétera, entonces experimentar para mejores tratamientos beneficia a todas las poblaciones alrededor del mundo.

En respuesta a éste caso estudio, AstraZeneca suministró a SOMO una referencia a un artículo en una revista científica en la cual se consideran un número de aspectos éticos del estudio 004, tales como una precaución para proteger a grupos de pacientes vulnerables e información sobre el procedimiento de consentimiento informado. Incluso más interesante que esto, sin embargo, es que este artículo concluye con una evaluación de la ética de ese ensayo: *Una consideración importante para ensayos de recaída futuros es que aunque el uso de un placebo es importante para demostrar la eficacia o falta de eficacia para cualquier tratamiento, su uso en ensayos clínicos para esquizofrenia está siendo cuestionado debido a naturaleza severa de la condición y el*

⁹⁵ 'The Continuing Unethical Use of Placebo-controls', The New England Journal of Medicine, Volume 331:394-398, 11 Agosto 1994, número 6. Kenneth J. Rothman, Karin B. Michels.

*considerable impacto negativo de la recaída sobre la severidad de la enfermedad y el futuro tratamiento. Sin embargo, es destacable que las autoridades regulatorias en los países en los cuales el estudio fue conducido requirieron el uso de un placebo en ese estudio para determinar la eficacia absoluta de la quetiapina XR al reducir el riesgo de recaída. (...) Para futuros estudios, esto podría, por tanto, ser apropiado para investigar las diferencias entre las formulaciones del mismo antipsicótico o versus un comparador activo.*⁹⁶ Los investigadores responsables de los ensayos por tanto también cuestionan la pertinencia del uso del placebo, debido esto es de hecho innecesario.

6.5 Aspectos éticos de los ensayos cruciales identificados

Esta sección analizará en gran detalle los aspectos éticos de dos ensayos cruciales sometidos para autorización de comercialización por AstraZeneca en el 2006. En base a estos ensayos (y otros datos) el Comité Holandés de Evaluación Médica aprobó Seroquel XR (liberación extendida) y otorgó autorización para comercialización a través del Procedimiento de Mutuo Reconocimiento para varios países europeos. La pregunta es: ¿la aprobación estuvo basada en ensayos éticos o no?

Cuadro 15: Dos estudios cruciales sometidos para aprobación

Identificadores del ensayo	Fuente	Países (no. De sitios)	Título
NCT00206115 but also known as 'study 132' or D1444C00132	CT CSR.org	Bulgaria (4), Grecia (4), India (4), Indonesia (3), Filipinas (5), Rumania (3), Rusia (2), Sudáfrica (7).	Estudio de seis semanas, multi – centro, doble – ciego, doble – ficticio, aleatorio para comparación de la eficacia & seguridad de la formulación de liberación sostenida de quetiapina fumarato (SEROQUEL) & placebo en el tratamiento de pacientes agudamente enfermos con esquizofrenia
D1444C0004, but also referred to as 'study 004'.	CSR.org	26 centres in Europe (not further specified) and India.	Estudio internacional fase III, multi – centro, aleatorio, doble – ciego, grupo – paralelo, placebo – controlado para evaluar la prevención de recaída en pacientes en condición estable con esquizofrenia crónica recibiendo ya se quetiapina fumarato (SEROQUEL) de liberación sostenida o placebo

⁹⁶ Prevention of Schizophrenia Relapse with Extended Release Quetiapine Fumarate Dosed Once Daily: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Clinically Stable Patients. Peuskens J et al. Psychiatry (Edgemont) 2007 4(11):34-50. It can be viewed online using the following link:
<http://www.psychiatrymmc.com/prevention-of-schizophrenia-relapse-with-extended-release-quetiapine-fumarate-dosed-once-daily-a-randomized-placebo-controlled-trial-in-clinically-stable-patients/#more-176>

Estudio 132 (o NCT00206115 o D1444C00132)

El primer paciente reclutado en Noviembre 2004 y el último paciente completaron el estudio el 12 de Diciembre de 2005. El oficial médico del patrocinador responsable fue Martín Brecher. Este estudio fue conducido en 39 centros en Sudáfrica, Rusia, Rumania, Bulgaria, Grecia, India, Indonesia y las Filipinas. La distribución de los pacientes en los países es desconocida.

El objetivo primario de este estudio fue demostrar la eficacia superior del Seroquel XR para tres dosis, (400, 600 o 800 mg/día) comparado a placebo en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. La eficacia superior es probada cuando cada una de las dosis demuestra una tasa de respuesta elevada comparada al placebo.⁹⁷ Debería tenerse en mente que este ensayo no fue para un medicamento experimental nuevo, fue para experimentar una ligera formulación diferentes de Seroquel (fórmula de una al día con liberación extendida).

*Principios éticos actuales de conducta para investigación biomédica específicamente prohíben diseños que retienen o niegan el mejor diagnóstico probado y tratamiento terapéutico a cualquier participante en un estudio clínico, incluyendo aquellos individuos quienes consintieron ser aleados en un grupo control.*⁹⁸

El grupo consistió de pacientes varones y mujeres entre 18 y 65 años de edad con esquizofrenia aguda. 115 pacientes fueron reclutados en el grupo placebo, 11 en grupo de los 400 mg/día, 111 en el grupo e los 600 mg/día, 117 en el grupo de los 800 mg/día y 119 en el grupo Seroquel IR de los 40 mg/día. Los pacientes recibieron un tratamiento doble – ciego por hasta seis semanas, al final del tratamiento al día 42, se mide el cambio en la 'puntuación CGI de severidad de la enfermedad'.

Está claro que el diseño del ensayo está en conflicto con principios éticos actuales: en este ensayo a 115 pacientes se les negó el mejor diagnóstico probado y tratamiento terapéutico. Parece innecesario exponer 115 pacientes a riesgos sólo para experimentar una formulación diferente de un medicamento ya probado. No se dio justificación para el uso de placebo.

Estudio 004 (o D1444C0004)

El primer paciente reclutado el 15 de Marzo de 2005 y el último paciente una vez completado el estudio en Abril 6 de 2006.

⁹⁷ Definición de placebo de Wikipedia: un tratamiento sin valor terapéutico intrínseco, pero administrado como si este fuera una terapia, ya sea en tratamiento medico o en ensayos clínicos.

⁹⁸ Theodore J. La Vaque y Thomas Rossiter, 'The Ethical Use of Placebo-controls in Clinical Research: The Declaration of Helsinki', in: Applied Psychophysiology and Biofeedback, 23-37, Subject Collection Behavioral Science, 3 Noviembre 2004. <http://www.springerlink.com/content/v351387828ij33w4/>

El ensayo fue diseñado como un ensayo de un año (ese es un tratamiento de largo plazo) pero fue detenido prematuramente después de 45 recaídas. Se habían reclutado 327 pacientes cuando el estudio fue detenido. 26 centros en Europa e India participaron. El reclutamiento fue competitivo entre países y centros. En contraste con otros reportes de Estudios Clínicos los países Europeos no están especificados en gran detalle. En respuesta a esto, AstraZeneca añadió que próximos a los pacientes de la India de centros en Bulgaria, Polonia, Rusia y Ucrania fueron reclutados.⁹⁹

El objetivo primario de este estudio fue demostrar la eficacia superior del Seroquel XR al placebo midiendo simplemente el tiempo a la primera recaída psiquiátrica. En otras palabras, para probar la eficacia los pacientes en el grupo del placebo deben experimentar recaídas en sus condiciones psiquiátricas más frecuentemente y en un corto plazo que los pacientes en el grupo del Seroquel XR.

Los pacientes en este ensayo fueron pacientes con esquizofrenia crónica en condición estable. Los pacientes fueron programados para ser tratados por un año o hasta su recaída. El estudio fue terminado por recomendación del Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (CMDSD) después de 45 recaídas observadas. La razón ofrecida fue que en esta etapa del estudio, la diferencia entre el Seroquel XR y el placebo había logrado ya significancia estadística.

Después del período de estabilización de etiqueta abierta 171 pacientes fueron aleados: 87 recibieron placebo y 84 pacientes recibieron Seroquel XR. Los pacientes fueron predominantemente diagnosticados como esquizofrénicos paranoides. 36 pacientes en el grupo de placebo experimentaron una recaída psiquiátrica 84.4 % en cuatro a siete meses) y nueve recaídas (10.7 %) en el grupo del Seroquel XR. Recalculado para un período de seis meses: el riesgo estimado de recaída a los seis meses fue de 68.2 % para el grupo de placebo y 14.3 % para el grupo del Seroquel XR, lo cual prueba la eficacia del Seroquel XR.

Sin embargo, durante la fase aleatoria, un paciente murió. Un hombre de 25 años de edad casi se suicida después de 173 días de tratamiento con placebo. Se requirió la hospitalización debido al deterioro de la esquizofrenia de 8.3 % de los pacientes con placebo.

Los riesgos de poner pacientes esquizofrénicos en placebo fueron demostrados de manera dura en este ensayo. Pero incluso en este caso, no se dedicó palabra evaluativa alguna en el Reporte de Estudio Clínico a la ética o a la justificación del uso del placebo.

¹⁰⁰ ¹⁰¹

⁹⁹ Dr. Martin Brecher MD DMSc, Director Ejecutivo, Ciencia Médica, AstraZeneca. En un correo electrónico fechado el 13 Febrero 2008.

¹⁰⁰ Página web clinicalstudyresults.org, http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3348_0.pdf (4 Febrero 2008)

6.6 Análisis de un caso estudio

Leyendo entre líneas el reporte de Estudio Clínico del ensayo No. D1444C0004 se ve un ensayo completamente dramático y no ético. Sin embargo, se le otorgó la autorización de comercialización en base a este ensayo. El estudio 132 fue también no ético, tomando como referencia la Declaración de Helsinki.¹⁰² Los dos ensayos cruciales descritos subrayan el hecho de que la ética de la experimentación de medicamentos no es un tema prioritario cuando se otorga la autorización de comercialización en la UE y USA. Adicionalmente, el Informe Nacional Pública de Evaluación para éste caso estudio no está disponible, incluso aunque este sea requerido por ley. Este es un defecto serio de la autoridad Regulatoria Holandesa que aprobó el Seroquel XR para el mercado europeo. En el caso del Seroquel XR, ninguna de las autoridades regulatorias suministro datos sobre los ensayos cruciales.

SOMO identificó 20 ensayos con Seroquel (incluyendo el Seroquel de liberación inmediata así como del de liberación extendida) los cuales fueron conducidos en países de bajos y medianos ingresos. Existe una notable diferencia entre los ensayos parcialmente conducidos en países de ingresos elevados y los ensayos los cuales son exclusivamente conducidos en países de bajos y medianos ingresos.

Lo último tiene claramente un perfil altamente riesgoso: los ensayos con placebo con pacientes esquizofrénicos o tratando manía aguda son casi exclusivamente localizados en países de bajos y medianos ingresos.¹⁰³ AstraZeneca explica esto diciendo que casi todos los Comités de Investigación Ética de Europa Occidental (CIEs) no aprueban este tipo de ensayos debido a las preocupaciones éticas y AstraZeneca está por tanto urgida de buscar ubicaciones fuera de Europa Occidental, así estos estudios placebo – controlados son aún necesarios por la EMEA y la FDA para autorizar su comercialización.¹⁰⁴

No se pudieron encontrar reflexiones sobre consideraciones éticas en los registros de la base de datos sobre ensayos con Seroquel, lo cual es un serio defecto. Pueden encontrarse consideraciones éticas en revistas médicas.

¹⁰¹ Comunicado de prensa de AstraZeneca, 18 Mayo 2007, 'SEROQUEL® Liberación Sostenida datos sobre esquizofrenia presentado en el Congreso ECP en Madrid', <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5310.aspx> (4 Febrero 2008)

¹⁰² Astrazeneca refers in this respect to the EMEA Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Schizophrenia and the International Conference on Harmonisation (ICH) Topic E10, Choice of Control Group in Clinical Trials, EMEA. Dr. Martin Brecher MD DMSc, Director Ejecutivo, Ciencia Médica, AstraZeneca. Vía correo electrónico fechado el 13 Febrero 2008.

¹⁰³ Excepto por USA.

¹⁰⁴ Portavoz de AstraZeneca Roeland van der Heide, por teléfono el 15 de Febrero 2008.

7. Resultados de una reunión de expertos

El 6 de Noviembre del 2007, tuvo lugar una reunión de expertos en el Parlamento Europeo para discutir los problemas y riesgos de efectuar ensayos clínicos en países de bajos y medianos ingresos y las medidas que pueden tomarse a nivel de la UE para combatir ensayos no éticos. La reunión de expertos fue organizada por la Sra. Dorette Corbey, Miembro del Parlamento de la UE por el Partido Laboral Holandés, en colaboración con la organización de la sociedad civil holandesa Wemos. Los participantes incluyeron representantes de la EMEA y autoridades nacionales de medicamentos de los Estados Miembros de la UE, la industria farmacéutica, organizaciones de la sociedad civil, instituciones de investigación y otros expertos.

Se discutieron varios aspectos y se realizaron algunas sugerencias concretas por algunos de los participantes. Esas sugerencias incluyen:

1. La ética debería resultar un tema más prioritario cuando se otorga la autorización para comercialización de la UE a los medicamentos. Se requiere soporte político y financiero para priorizar la ética en los ensayos clínicos por toda la UE en una manera coordinada.
2. La última versión de la DoH debería ser más operativizada. En consulta con expertos de los países de bajos y medianos ingresos, se debería desarrollar herramientas para evaluar mejor los aspectos éticos de los ensayos clínicos cuando se otorga la autorización de comercialización de un medicamento.
3. Los arreglos de tratamiento post – ensayo son muy complejos, pero éste es un aspecto clave de la DoH que necesita ser operativizado en cooperación con los países involucrados también.
4. Los reguladores en la UE y en los países de bajos y medianos ingresos deberían cooperar y mutuamente reforzar su capacidad sobre la ética de los ensayos clínicos.
5. Es improbable que los reguladores de la UE tengan suficiente información para evaluar si un medicamento ha sido experimentado de acuerdo con guías éticas, ya que no buscan tener rutinariamente acceso a reportes de auditoría o no tienen suficientes recursos humanos o financieros para controlar los aspectos éticos del archivo de registro de un medicamento que busca la autorización para su comercialización.
6. Se requieren sanciones para combatir la investigación no ética. Si la investigación no cumple estándares éticos, usualmente tampoco cumple estándares científicos. El marco legal para la imposición de sanciones en el caso de ensayos clínicos no éticos ejecutado en países que no pertenecen a la

UE es confuso. Se necesita desarrollar legislación y herramientas para implementar ésta legislación.¹⁰⁵

En relación al uso de placebos, un representante de la industria farmacéutica comentó que la industria no está particularmente feliz, con el uso de ensayos placebo – controlados para medicamentos para la esquizofrenia, sin embargo estos son requeridos por la EMEA para la autorización de comercialización. Los representantes de la EMEA, por el otro lado, declararon que para los medicamentos para la esquizofrenia el uso de controles – placebo pueden necesitar ser re – considerados.

La EMEA realizó cerca de 40 inspecciones GCMP, fuera de Europa Occidental el último año.

¹⁰⁵ Resultados copiados de: 'Reporte Final de la reunión de expertos ?Ensayos Clínicos y protección de sujetos de ensayo en países de bajos y medianos ingresos', Diciembre 2007, por WEMOS.

8. Conclusiones y recomendaciones

Las autoridades europeas que otorgan las autorizaciones para comercialización de medicamentos, requieren, en principio, que las compañías farmacéuticas conduzcan estudios placebo – controlados (también para tratamientos de la esquizofrenia); sin embargo, los Comités de Investigación Ética (CIEs) en muchos países de Europa Occidental no aprueban este tipo de ensayos debido a los aspectos no éticos involucrados. Como resultado, la industria se siente urgida de buscar fuera de Europa Occidental, ya que estos estudios son aún requeridos por la EMEA y la FDA para la autorización de comercialización. Siendo así, las autoridades Europeas no sólo otorgan autorización de comercialización basadas en ensayos clínico no éticos, sino que actualmente inducen al traslado de ensayos no éticos a países fuera de Europa Occidental, llamados países de bajos y medianos ingresos en Europa Central y del Este, Latino América y Asia (India y China). El estudio de SOMO revela que esto es ciertamente el caso con estudios placebo – controlados que involucran pacientes estables y pacientes agudamente enfermos con esquizofrenia y manía aguda.

→ Recomendaciones

- No deberían haber discrepancias entre los requerimientos de las autoridades Europeas y los criterios éticos de los Comités Nacionales de Investigación Ética. Las discrepancias conducen al diseño de ensayos no éticos, siendo necesario trasladarlos, por las compañías farmacéuticas a países fuera de Europa Occidental, incluyendo países en vías de desarrollo.
- Además, no debe haber discrepancias entre los criterios éticos utilizados para aprobar protocolos de investigación en Europa Occidental y países de bajos y medianos ingresos para evitar la creación de ‘países fáciles’. Para lograr estos es necesario que los CIEs y los reguladores en la UE y en los países de bajos y medianos ingresos cooperen y se mantengan informados acerca de los criterios utilizados.

Al incluir la última versión de la Declaración de Helsinki, la legislación Europea para ensayos clínicos establece que los estudios placebo – controlados pueden sólo ser conducidos si no existe terapia alternativa probada o en otras circunstancias especiales.

Esto también se aplica a ensayos clínicos conducidos fuera e la Comunidad Europea en productos médicos destinados a ser autorizados dentro de la CE. Ahora mismo, la ‘Nota para la orientación en la Investigación clínica de Productos Medicinales en el Tratamiento de la Esquizofrenia’ y la guía ICH sobre la ‘Elección del Grupo de Control en Ensayos Clínicos’ de la EMEA, establecen que en principio, los estudios placebo – controlados son requeridos aunque se reconoce que se deben desarrollar diseños alternativos convenientes. En breve, la legislación de la UE dice: “No ensayos con

placebo al menos...”, y la EMEA dice: “en principio se requieren los ensayos con placebo...”. Está inherente contradicción significa que la legislación Europea como se establece en las directivas de la UE no está siendo completamente implementada. Las compañías refieren a la Nota mencionada arriba de la EMEA y la guía ICH como justificación y explicación para el uso de placebos, quejándose que ellos están forzados a conducir tales pruebas incluso si ellos no quieren hacerlo.

→ **Recomendaciones**

- Las directivas Europeas para la conducción ética de ensayos clínicos para medicamentos destinados para autorización dentro de la Comunidad deben ser implementadas en las guías y orientaciones de apoyo de la EMEA y deben estar en línea con la Declaración de Helsinki. Las autoridades europeas deberían específicamente solicitar justificación para el uso de placebos, y sin una sólida justificación, las solicitudes no deberían ser tomadas en consideración.
- Las compañías farmacéuticas deberían tomar más responsabilidad y pro – activamente desarrollar métodos de investigación alternativos para reemplazar los ensayos placebo – controlados en lugar de ocultarse tras los requerimientos de la EMEA y la FDA. Algunas compañías dicen que quieren hacer las cosas de diferente manera, pero deberían demostrar esto sometiendo estudios alternativos a la EMEA como casos de experimentación. En esta etapa, la EMEA ha destrabado la puerta, pero depende de las compañías abrirla.
- Las compañías farmacéuticas deberían, por propia iniciativa, considerar la situación ambigua de las autoridades Europeas. Deberían buscar una solución a nivel Europeo antes que resolver el problema por si mismos, trasladando los ensayos a otros países, que no están aprobados por Comités de Ética de Europa Occidental.

La externalización de ensayos clínicos fuera de Europa Occidental para medicamentos destinados para el mercado de la UE ha experimentado un significativo aumento en los últimos años. Estudios recientes en Latino América e India muestran que las autoridades regulatorias locales y los Comités de Investigación Ética no han sido fortalecidos para hacer frente al incremento; un cuarto de los protocolos de investigación no están aprobados por un CIE, y ninguno de los CIE investigados en Latino América monitorea la implementación de ensayos aprobados. La EMEA sólo ejecuta cerca de 40 inspecciones GCMP por año fuera de Europa Occidental.

→ **Recomendaciones**

- Las autoridades Europeas no pueden ciegamente confiar en las autoridades locales, como sucede actualmente.

- Las autoridades Europeas así como las compañías farmacéuticas deberían realizar esfuerzos para fortalecer la capacidad local para asegurar ética en el ensayo clínico en países donde el aumento ha tenido lugar; se requiere mayor cooperación e información.
- La EMEA debería conducir más inspecciones GCMP fuera de Europa.

La transparencia sobre los ensayos clínicos en países de bajos y medianos ingresos es insuficiente, en relación a la cantidad de ensayos cubiertos en bases de datos públicas y con relación a la cantidad de información sobre consideraciones éticas para cada ensayo. Los registros de ensayo en línea son lejanamente completos, interpretando esto como imposible encontrar información sobre los ensayos conducidos en países de bajos y medianos ingresos para los principales medicamentos en el mercado de la UE. Las iniciativas voluntarias de la industria farmacéutica para incrementar la transparencia han caído claramente en este sentido. Es también limitada, la información de las agencias nacionales de medicamentos en los estados miembros de la UE, a pesar del hecho que la actual legislación de la UE requiere que todos los reportes de evaluación sean publicados sin demora. Además, que no está disponible al público una base de datos importante de la UE, EudraCT, con información del ensayo clínico.

→ **Recomendaciones**

- Se debería requerir legalmente, el registro de todos los ensayos clínicos en registros públicos.
- Los registros de datos del ensayo deberían incluir las ubicaciones del mismo.
- Se debería determinar un cronograma para publicar los Informes Europeos Públicos de Evaluación (NPARs).

No es actualmente posible para actores externos tales como SOMO y Wemos y sus socios en los países de bajos ingresos monitorear las consideraciones éticas hechas por las compañías. Los registros de datos de los ensayos así como los reportes de evaluación pública de las autoridades reguladoras incluyen poca o información irrelevante, tal como la ubicación de los ensayos clínicos o un número único de identificación del ensayo. Las bases de datos no tienen campos de datos separados para los aspectos éticos. En pocos casos, la información sobre las provisiones del acceso post – ensayo fue incluido en las descripciones del ensayo. No hay explicación para la inclusión de grupos de pacientes vulnerables, mención de medidas especiales de protección, justificación del uso de placebo o evaluación de los beneficios para la población podrían ser encontrados en cualquiera de las descripciones de los ensayos, incluso aunque la naturaleza de algunos ensayos levantan serias interrogantes sobre estos aspectos. La mayoría de los Informes Europeos Públicos de Evaluación (EPARs), si están disponibles, no contienen la información sobre conducta ética, otra que no sea una declaración por el aplicante que fue observada la Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

Las compañías farmacéuticas demandan que las consideraciones éticas sean incluidas en los protocolos originales del ensayo, pero estas no están públicamente disponibles.

→ **Recomendaciones**

- Los patrocinadores de los ensayos deberían hacer posible, a actores externos, verificar las consideraciones éticas y precauciones tomadas para proteger sujetos de ensayo vulnerables.
- Las consideraciones éticas deberían estar incluidas en los registros y en todas las comunicaciones sobre los ensayos, tales como los reportes de evaluación pública.

La actual legislación de la UE requiere que los resultados de ensayos clínicos no éticos que no han sido conducidos de acuerdo con la Declaración de Helsinki no sean aceptados para autorización de comercialización. Los caso estudios en éste reporte revelan que este principio está siendo transgredido. De acuerdo a la Declaración de Helsinki, tales estudios deberían ser sólo conducidos si no existe terapia alternativa probada o en otras circunstancias especiales. Sin embargo, los ensayos placebo – controlados no fueron cuestionados en ninguno de los casos descritos en éste reporte. Más generalmente, los hallazgos confirman que la atención a la ética en el ensayo clínico en las evaluaciones para la autorización de comercialización de la UE es extremadamente limitada. Esto no sólo se aplica a ensayos conducidos en países de bajos y medianos ingresos, sino también a ensayos conducidos en la UE en si. (Para un resumen de los caso estudios en este estudio, por favor ver el resumen ejecutivo).

9. Anexo 1: Legislación de la UE sobre ensayos clínicos

Directiva 2001/20/CE de 4 de Abril de 2001 establece estándares para la conducción de ensayos clínicos en la UE en si. El preámbulo menciona la siguiente consideración:

(2) Los principios de base aceptados para la realización de ensayos clínicos con seres humanos son la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, tal y como se menciona, por ejemplo, en la versión de 1996 de la Declaración de Helsinki.

Hay que notar que la Directiva refiere a la versión de 1996 de la DoH y no a la versión del 2000, ya que la Directiva fue esbozada antes de que la revisión fuera completada. La referencia no es exclusiva, aunque, y al presente la revisión del 2000 de la DoH, con las clarificaciones añadidas a este en el 2002 y el 2004, puede ser considerada la base más aceptada para la conducción de ensayos clínicos.

Aunque la Directiva 2001/20/CE se enfoca sobre la conducción de ensayos clínicos en la UE, el artículo 15 también ofrece para inspecciones en otros países:

'4. Dentro del respeto de los acuerdos que se puedan haber celebrado entre la Comunidad y terceros países, tanto la Comisión, previa solicitud motivada de un Estado miembro o por propia iniciativa, como un Estado miembro, podrán proponer que se someta a inspección el centro de ensayo y/o las instalaciones del promotor y/o del fabricante establecidos en un tercer país. La inspección será realizada por inspectores de la Comunidad debidamente cualificados.'

La Directiva 2001/83/CE de 6 de Noviembre de 2001 regula la autorización para comercialización de productos medicinales en la UE. Esta Directiva ofrece fuertes requerimientos legales para la conducción ética de ensayos clínicos fuera de la UE. Artículo 8 (3) especifica la información y documentación que debe acompañar la aplicación para la autorización de comercialización en la UE, la cual necesita ser *'sometida de acuerdo con el Anexo I'*. La versión original del artículo 8 (3) no menciona directamente la información sobre conducción ética de ensayos clínicos. Sin embargo, los estándares generales para la conducción de ensayos éticos y para documentación clínica se establecen en el Anexo I. En la parte cuatro del Anexo I, sección B1 sobre 'Buenas Prácticas Clínicas' se incluye los siguientes párrafos:

'1.2. Todos los ensayos clínicos deberán realizarse de conformidad con los principios éticos establecidos en la actual revisión de la Declaración de Helsinki. En principio, deberá obtenerse y documentarse el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, consentimiento que éstos deberán dar voluntariamente.

El promotor o el investigador remitirá el protocolo del ensayo (incluido el diseño estadístico), los procedimientos de aplicación y la documentación al comité de ética pertinente para que éste emita su dictamen. Los ensayos no deberán iniciarse hasta que no se haya recibido por escrito el dictamen de este comité.'

Hay que notar que éste párrafo explícitamente se refiere a la actual revisión de la DoH y no a la versión de 1996. Los estándares requeridos por el Anexo I se aplican a todos los ensayos clínicos para medicamentos que son aprobados para el mercado de UE, incluyendo ensayos conducidos en países de bajos y medianos ingresos.

La Directiva 2003/63/CE de 25 de Junio de 2003 enmienda la Directiva 2001/83/CE. Esta reemplaza el Anexo I, pero no cambia el texto de los artículos de la Directiva por si misma. La sección 'Introducción y principios generales' del nuevo Anexo I incluye el siguiente párrafo:

'8) Todos los ensayos clínicos que se realicen en la Comunidad Europea deberán ajustarse a los requisitos que figuran en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano(3). Para poder ser tenidos en cuenta durante la evaluación de una solicitud, los ensayos clínicos realizados fuera de la Comunidad Europea relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la misma deberán concebirse, realizarse y notificarse, por lo que respecta a las prácticas clínicas y principios éticos, con arreglo a principios equivalentes a los expuestos en la Directiva 2001/20/CE. Deberán llevarse a cabo con arreglo a los principios éticos que se recogen, por ejemplo, en la Declaración de Helsinki.'

En otras palabras, la Directiva explícitamente requiere que los ensayos clínicos conducidos en cualquier lugar del mundo deben ser ejecutados de acuerdo con la DoH si serán tomados en cuenta para aplicaciones para autorización de comercialización en la UE.

La Directiva 2004/27/CE de 31 de Marzo de 2004 más enmiendas a la Directiva 2001/83/CE. Esta complementa la enmienda previa modificando el texto de los artículos de la Directiva sin renovar el Anexo I. Todos los Estados Miembros de la UE deberían implementar la Directiva antes del 31 de Octubre de 2005. En el preámbulo, la Directiva considera:

'(13) Es necesario establecer que los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (2), se apliquen a todos los medicamentos autorizados en la Comunidad. En particular, con respecto a los ensayos clínicos realizados fuera de la Comunidad sobre medicamentos que vayan a autorizarse en la Comunidad, en el momento de evaluar la solicitud de autorización se verificará si en la realización de dichos ensayos clínicos se respetaron los principios de buenas prácticas clínicas y requisitos éticos equivalentes a los establecidos en dicha Directiva.'

La Directiva adiciona el siguiente párrafo en el artículo 8(3) a la lista de información que debe ser sometida con la aplicación:

'i ter) una declaración según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE.'

Así, esta explícitamente requiere que los ensayos clínicos conducidos fuera de la UE, mencionados en las aplicaciones de autorización para comercialización, reúnan los mismos estándares para conducta ética como los ensayos en la UE. En suma, en el artículo 21, la Directiva adiciona un requerimiento para las autoridades nacionales de medicamentos para la publicación del reporte de evaluación:

'4. Las autoridades competentes elaborarán un informe de evaluación y comentarios sobre el expediente, por lo que se refiere a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas del medicamento de que se trate. (...) Las autoridades competentes pondrán a disposición del público sin dilación el informe de evaluación y los motivos del dictamen, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial. Se facilitará una justificación por separado para cada una de las indicaciones solicitadas.'

Finalmente, la Regulación (CE) No. 726/2004 de 31 de Marzo de 2004 establece un Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CPMUH) como parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En el preámbulo, esta considera:

'(16) Procede prever también que los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE, de 4 de abril de 2001, del Parlamento Europeo y el Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (1), se apliquen a los medicamentos autorizados por la Comunidad. En particular, en lo que respecta a los ensayos clínicos realizados fuera de la Comunidad de medicamentos destinados a ser autorizados en la Comunidad, debe comprobarse, en la evaluación de la solicitud de autorización, que estos ensayos se han

efectuado con arreglo a los principios de buenas prácticas clínicas y requisitos éticos equivalentes a las disposiciones de la mencionada Directiva.'

La Regulación también establece estándares para el procedimiento centralizado para autorización de comercialización. El artículo 6 establece:

'1. Cada solicitud de autorización de un medicamento de uso humano deberá incluir de forma específica y completa los artículo 8, los artículos 10, 10 bis, 10 ter y 11, y el anexo I de la Directiva 2001/83/CE. Los documentos deberán contener una certificación de que los ensayos clínicos efectuados fuera de la Unión Europea se ajustan a los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE.'

Las Directivas 2001/83/CE y 2003/63/CE también menciona consideraciones éticas considerando el uso de placebos. En la Directiva 2001/83/CE, parte cuatro del Anexo I, sección F sobre 'Eficacia y Seguridad Clínicas' se incluye el siguiente párrafo:

'1. En general, los ensayos clínicos se efectuarán bajo la forma de ensayos clínicos controlados, aleatorizados siempre que sea posible; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.'

Como se menciona anteriormente, a la Directiva 2003/63//CE se le reemplazo el Anexo I. El texto sobre uso de placebo se mantuvo similar, aunque. En la parte I de el nuevo texto del Anexo I, sección 5.2.5.1. establece:

'En general, los ensayos clínicos se efectuarán en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.'

Hay que notar que estas Directivas de la UE requieren que los nuevos medicamentos sean normalmente experimentados en ensayos controlados, pero no necesariamente en ensayos con placebo-controlados. Al contrario, las Directivas establecen que el diseño apropiado del ensayo dependerá de las consideraciones éticas y explícitamente

menciona que experimentar en comparación de una medicina existente puede ser a veces preferible.