

INFORME ESPECIAL SOBRE ÉTICA EN LA EXPERIMENTACIÓN CON HUMANOS Y EL DEBER DEL ESTADO NACIONAL

La nueva ética en salud le quita al ejercicio profesional la dimensión tradicional de ser un compromiso entre dos (médico-paciente) para ampliar el escenario y los actores; de bipersonal se convierte en pluripersonal, pues interviene ahora la comunidad. De ética individual se transforma en ética social.

Asociación Médica Argentina

Código de Ética para el Equipo de Salud

Introducción - Pg. XIX_

INDICE

Sumario	4
Nota Preliminar	5
Prólogo	6
Capítulo I - Ética y Ciencia.	11
I.1) La experimentación en seres humanos.	14
I.2) Después de Nuremberg.	15
I.3) Algunos principios básicos.	18
I.4) Las publicaciones.	20
I.5) Conclusión del capítulo.	21
Bibliografía consultada.	22
Capítulo II - Normativa aplicable.	
II.1) La Disposición ANMAT N° 5330/97	
23	
II.2) El artículo 7 del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos.	45
II.3) El Código de ética para los Equipos de Salud de la Asociación Médica Argentina.	46
II.4) La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y el Código de Nuremberg de 1946.	59
Capítulo III - Casos Investigados.	
III.1) Breve introducción.	65

III.2) Respuesta de ANMAT. Informe preliminar sobre los incumplimientos.	66
III.3) Casos en los que la DAJ no se expidió.	69
III.4) Casos en los que la DAJ se expidió.	92
III.5) Dictamen de la DAJ casos 4 y 8:	103
III.6) La posición de la Asociación Argentina de Oncología. 117	
III.7) La posición de los médicos investigadores.	120
III.8) La posición de los asesores médicos de la ANMAT.	121
III.9) Glosario de incumplimientos.	127
III.10) Breve conclusión del Capítulo.	131

Capítulo IV

Recomendación - Informe al Congreso de la Nación

Traslado al Procurador General de la Nación.

IV.1) Recomendación al Ministerio de Salud de la Nación.	132
IV.2) Informe a la Comisión Bicameral del Congreso de la Nación y a las Comisiones de Salud de ambas Cámaras Legislativas.	133
IV.3) Traslado al Procurador general de la Nación.	135
IV.4) Informe al Secretario de Derechos Humanos de la Nación.	

Sumario

El presente informe trata sobre la falta de control por parte del Estado respecto de la experimentación en farmacología clínica, que se realiza sobre seres humanos, en nuestro país. En particular, se analiza el incumplimiento de los recaudos legales contenidos en la Disposición 5330/97 ANMAT, las responsabilidades de los sujetos intervinientes y, en especial, las anomalías cometidas al respecto por el organismo de aplicación

Nota Preliminar

En el presente documento se mencionan los nombres de los funcionarios y de organismos público involucrados, no así, en cambio, los de hospitales, centros de salud y médicos igualmente involucrados en la presente investigación. Todos los datos completos se reservan en la actuación 11.298/02 de registro en esta Institución.

Asimismo se reservan agregados a la actuación mencionada las copias de los expedientes registrados en la ANMAT y sobre los cuales se ha efectuado este informe especial.

Así también se reserva la reproducción completa de las publicaciones de los estudios clínicos analizados, denominados “abstractos”, en idioma inglés y español.

Se ha elevado copia completa de los datos y expedientes mencionados, al Sr. Procurador General de la Nación a los efectos de dar cumplimiento al artículo 26 de la Ley 24.284 - Hechos Delictivos.

Las traducción y revisión inglés - español de la bibliografía y de los “abstractos” publicados han sido realizadas por traductoras públicas dependientes de esta Institución.

Prólogo

El presente informe especial sobre ética en la experimentación clínica con seres humanos y el deber de contralor del Estado Nacional es el fruto de la tarea investigativa realizada por la Institución a mi cargo de la que, como se apreciará, se desprende claramente que el Estado Nacional, a pesar de contar con instrumentos adecuados y con normativa específica, no ha ejercido debidamente y con eficacia su función de contralor frente a la experimentación con humanos en investigaciones fármaco clínicas oncológicas, tal como es imperativo y propio a su incumbencia.

Así, podrá repararse en el desarrollo circunstanciado de cada uno de los capítulos del presente informe especial que aquellas facultades de control impuestas al órgano público nacional explícitamente creado al efecto, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, no han sido ejecutadas, como se ha dicho, con la idoneidad y diligencia debidas, ordenadas por la correspondiente manda legal.

Para una mejor comprensión del problema entendimos necesario introducir al estudio efectuado algunos breves comentarios sobre la evolución histórica de la “mirada ética” en los ensayos clínicos con humanos, de modo que resulte fácilmente apreciable cuál es el fundamento principal que impulsó la investigación llevada adelante. Y también para destacar de que manera influye el respeto o no a las medidas dictadas en aquel sentido y por qué es tan importante el justo sometimiento a la legislación en la materia.

Porque, como se verá, la suma de lo expresado (el comportamiento ético, el respeto y cumplimiento de la legislación vigente) es la garantía de que todo

proceso de experimentación con humanos tiene el pleno resguardo filosófico que inspirara a la investigación médica desde Nuremberg en adelante.

En nuestro país la Disposición ANMAT N° 5330/97 recoge esos parámetros filosóficos y éticos volcados bajo el título “Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica”

Pues bien, como se ha afirmado anteriormente, en oportunidad de analizar una denuncia bajo identidad reservada traída al conocimiento de esta Defensoría del Pueblo y como consecuencia de la correspondiente investigación, se ha comprobado que el organismo cuestionado no solamente ha incurrido en el incumplimiento de la normativa vigente sino que, lo que es peor, semejante omisión de contralor impide saber a ciencia cierta cuál es el grado de compromiso ético con el que, en nuestro país, se llevan adelante este tipo de estudios y experimentaciones. Quiénes lo asumen y quiénes no.

Aunque pueda parecer de perogrullo, es necesario aclarar en este punto que, mientras la medicina busca curar, las investigaciones médicas proporcionan el conocimiento necesario que posteriormente ayudará a curar. Ambos procesos persiguen, como se sabe, aliviar las dolencias humanas pero entre uno y otro existe una diferencia substancial. En el primero, los sujetos pasivos de la medicina -los pacientes- no se encuentran sometidos más que a la aplicación medicamentosa de fármacos indicados prospectivamente para su dolencia o de otros que le son recetados bajo la exclusiva responsabilidad del propio médico tratante, que busca aliviar el dolor y curar la enfermedad. En tanto que en el segundo caso, estos sujetos pasivos se encuentran expuestos a la experimentación en sus cuerpos con nuevas drogas o bien con drogas que, aunque ya aprobadas e incluso largamente experimentadas, les son aplicadas para nuevas indicaciones no previstas cuando fueron originalmente autorizadas.

Y justamente de esto es de lo que se trata.

La Disposición ANMAT N° 5330/97 ha establecido un régimen especial que prevé todos los resguardos éticos y científicos que los investigadores deberán tener en cuenta al realizar sus valiosos estudios. Y le ordena al mismo Estado controlar, autorizando o no, aprobando o rechazando tales ensayos y experimentaciones.

En el capítulo correspondiente se podrá advertir con la descripción de cada uno de los casos estudiados, que tales resguardos no han sido cumplidos, o por lo menos que ello no surge de la documentación acopiada por esta Institución y traída desde el organismo de control.

De la lectura de lo actuado se podrá comprobar que ni los investigadores notificaron sus estudios o solicitaron la correspondiente autorización en tiempo y forma, ni tampoco la administración pública intervino sino hasta el momento en que un particular pidió la intervención de la ANMAT. Así, se verá que de 26 casos expuestos al análisis se han detectado 9 que cumplieron con la normativa y fueron aprobados por la administración y 17 que no lo hicieron así. Todo a pesar de que los resultados de tales ensayos fármaco-clínicos oncológicos fueron expuestos y divulgados en congresos y publicaciones científicas. Entonces, sin incurrir en afirmaciones temerarias, ¿cómo saber, probadamente, si los estudios realizados por los investigadores científicos han sido elaborados de acuerdo a la normativa vigente si la autoridad sanitaria no interviene tal como manda la Ley o sólo lo hace frente a la denuncia concreta?

También podrá advertirse que, puesto frente a la obligación de expedirse, en el organismo de control han surgido divergencias sobre los casos tratados; y mientras médicos y científicos de la ANMAT nucleados en la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines (CEMA) sostienen el evidente incumplimiento de la normativa por parte de los centros de salud, hospitales y médicos investigadores, la Dirección de Asuntos Jurídicos (DAJ) del organismo

sostiene una llamativa interpretación (¿justificativa?) restrictiva de la norma. Pero, más allá de estas divergencias, se podrá corroborar así mismo un notable manejo, por lo menos indolente, de los expedientes estudiados y también una aparente y despreocupada renuncia al obligado ejercicio de control. Y todo esto parece ser la razón de que, hasta la fecha -tégase en cuenta que algunos de los ensayos cuestionados tienen más de dos años desde que fueron realizados- las autoridades no hayan tomado las medidas y sanciones previstas para estas situaciones. Aún más, miembros de dicho servicio jurídico manifestaron expresamente a funcionarios de esta Institución que el Ministerio de Salud y, más concretamente, el señor Ministro, desconocen la situación planteada a pesar de que la norma regulatoria obliga a la ANMAT a comunicar a la autoridad superior hechos como los aquí tratados.

En ese sentido, ambas tesis podrán confrontarse con el examen de los “abstractos” publicados y/o presentados en congresos y publicaciones especializadas, agregados a la actuación caso por caso. Y por añadidura, si las drogas suministradas a los pacientes, aprobadas para una determinada indicación, constituyeron, por ejemplo, el empleo de un medicamento de uso compasivo o incluso meramente terapéutico o, si en cambio fue concretamente un ensayo experimental con humanos en la búsqueda de una nueva indicación y posología.

También podrá repasarse la postura de los médicos e investigadores y de las Asociaciones que los nuclea, por la que se consideran ¿legítimamente? fuera del alcance de la norma regulatoria. De tal modo lo han discutido, seguramente muchos entre ellos de buena fe, poniendo en tela de juicio si sus investigaciones necesitaban la aprobación o no de la autoridad sanitaria.

Se podrá, finalmente, comprender por qué la conclusión del trabajo ejecutado por esta Defensoría del Pueblo de la Nación impone, entre otras

medidas, llevar estos actuados ante la Justicia Criminal para que sea ésta la que determine con precisa exactitud el grado de responsabilidad que le cupo a cada uno de los actores involucrados en el asunto bajo análisis, así como la legitimidad y legalidad de las experimentaciones cuestionadas.

Estimo necesario en la parte final de esta introducción resaltar que los funcionarios actuantes en la presente investigación pudieron confirmar la más alta consideración que la Disposición 5330/97 reúne entre quienes, por su actividad, se encuentran alcanzados por su regulación. Tanto los mismos funcionarios de la ANMAT, como los médicos y asociaciones profesionales (por ejemplo: Asociación Médica Argentina) se expresaron en este sentido. Y es por eso que el principal objetivo que tiene el presente informe es conseguir que dicha normativa sea efectivamente cumplida, garantizando de este modo que los postulados de Nuremberg, Helsinki y Tokio dejen de ser en nuestro país la fría letra de una reglamentación y se transformen en el paradigma de las garantías individuales de aquellos sujetos que, admirablemente, prestan su cuerpo para experimentaciones que luego redundarán en el beneficio colectivo.

Vale una última salvedad: al efecto de este informe especial sólo se han investigado experimentaciones oncológicas porque estas han sido la causa de la denuncia. Obviamente a partir de aquí corresponderá a la autoridad sanitaria superior avanzar sobre todas las demás prácticas médico experimentales con humanos que, en la actualidad, se estén llevando adelante.

Eduardo Mondino
Defensor del Pueblo de la Nación

Capítulo I

ETICA Y CIENCIA.

Como se sabe, desde muy antiguo ha existido una tensión entre ética y ciencia. Esta tensión ha sido y es la expresión de una preocupación perenne del ser humano, entre la obediencia y el desafío a la naturaleza, en la prosecución de su propio desarrollo histórico. La permanencia del mito del pecado original, presente de diversas formas en muchas culturas y religiones -el pecado de comer del árbol del conocimiento- demuestra hasta dónde dicha inquietud es inherente a la naturaleza humana.

En efecto: esa condición humana de ser un producto del medio y a la vez hacer del medio un producto suyo, impulsa al hombre a abrir caminos nuevos, a explorar todo el globo terráqueo, los planetas y el universo mismo en forma infinita. Sin embargo, este afán explorador del hombre cobra un sentido radicalmente distinto cuando dirige la exploración hacia sí mismo. No se trata ya de cosas y animales sino de riesgos para su propia integridad y hasta su existencia. Ello se agrava cuando, como en el caso que nos ocupa, se trata de hombres actuando sobre otros hombres y, además, con harta frecuencia, en asimétricas posiciones de poder, sea éste económico, social o de quien tiene el monopolio del conocimiento. Asimismo, por lo menos en la cultura occidental, ya desde el enfrentamiento entre Esparta y Atenas, se plantea la supuesta antinomia entre el hombre como persona por un lado y por el otro, la comunidad, el espíritu absoluto, la Nación o la humanidad. En este sentido, el nazismo ha sido sólo una de las expresiones más extremas de esta “antinomia”, pero no es la única. La absolutización de la ciencia como bien supremo lo es también.

A propósito, Antonio Hortelano, de la Universidad de Salamanca, preocupado por esta contradicción afirma: *“El problema es sumamente complejo y son frecuentes las ocasiones en que parece que debemos escoger entre el individuo o la humanidad, la ciencia o los valores personales, las generaciones futuras o la generación actual. El científico tiene que hacernos ver las posibilidades que ofrece la experimentación y el moralista ayudarnos a tomar conciencia hasta dónde podemos ir teniendo en cuenta simultáneamente el bien del individuo y de la humanidad”*

En el momento del apogeo absoluto de la ciencia, resultante del prestigio de la Ilustración, se negó la necesidad del moralista que reclama Hortelano. Así, el padre de la sociología, Max Weber, afirmó que la investigación científica debe prescindir de los valores en pos de la “objetividad”. Esta afirmación por parte de una alta autoridad en el conocimiento excluyó, para muchos, los juicios morales del ámbito de la ciencia. Con ello se puso en duda la “eticidad de la ciencia y la científicidad de la ética”. Tal postulado se basaba en una epistemología que separaba el sujeto investigador del objeto investigado. Se suponía que la racionalidad del investigador lo armaba de una objetividad absoluta, capaz de imponerse a su subjetividad. A su vez, la ética era restringida al terreno de la moral ontológica.

Sin embargo, en la actualidad, después del nazismo e Hiroshima y de diversas catástrofes en la aplicación no ética de la ciencia, esta postura es insostenible. Son muchos los estudiosos que la condenaron; la más conocida quizás es la actitud ética de Albert Einstein, paradigma del científico, y su compromiso irreductible con la defensa de los derechos humanos, que le costaron no sólo la expulsión de su patria, sino la persecución por parte del macartismo en los Estados Unidos, donde se había exiliado. Esta polémica recorrió todo el siglo XX en medio de un progreso científico sin precedentes, para

arribar a la afirmación de que *existe una fundamentación racional para una postura ética que permite afirmar que la ciencia no puede considerarse éticamente neutra.*

Entre nosotros, Enrique Loffreda, médico psiquiatra y psicoanalista del Hospital Evita de Lanús y del Hospital Italiano de Buenos Aires, apunta que: *“El conocimiento científico nos ha familiarizado con la idea de que alguien puede llegar a saber, sin involucrarse en ese saber como sujeto. La vida, la pasión, las ilusiones de quien se asoma al conocimiento de la ciencia moderna, no cuentan a la hora de adquirir o de volcar una erudición que sólo requiere de una epistemología racional y coherente. Quizás en esta marginación del sujeto deseante radique el secreto de la tremenda eficacia desplegada por la ciencia de nuestro tiempo y su manifiesta y lamentable carencia de ética.*

Toda la modernidad y su promesa de progreso indefinido, se ha sostenido en la idea de que el sujeto puede actuar sobre la verdad con la impunidad propia de quien se siente ajeno a la operación, respaldado por una moral científica que con lógica inexorable impone las asépticas razones de eficiencia.”

En el mismo sentido reflexiona el estadounidense Carl Rogers al afirmar que: *“en cualquier trabajo científico “puro” o aplicado hay una elección subjetiva previa del propósito o valor a cuyo servicio se destinará la tarea”.*

Desde este punto de vista, el discurso ético no interviene sólo cuando llega la aplicación del conocimiento científico, sino que forma parte del propio discurso científico. La división tajante entre “hecho” y “valor” supone una racionalidad dicotómica. Por el contrario, la ética pertenece al campo significativo de la ciencia, por cuanto ésta contiene una implicación antropológica toda vez que la presencia de científicos implica sujetos responsables con su propio sistema ético que influye en su actividad. Todo proceso científico conlleva

decisiones humanas y sobre humanos. Asimismo, el objeto de la ciencia siempre involucra a individuos humanos y a la sociedad.

I.1) La experimentación en seres humanos.

Como se ha expresado más arriba, la experimentación acompaña la historia humana. El hombre es un ser esencialmente inquieto, siempre dispuesto a ensayar nuevos caminos. De este modo se pretende poner a la ética en la opción entre individuo y humanidad. Sin embargo, a lo largo del siglo XX se han ido estableciendo pautas y acuerdos que permiten superar este falso dilema.

Ya el Papa Pío XII había hecho varias alusiones en diversos eventos científicos estableciendo la conveniencia de algunos principios esenciales, a saber: *“la ciencia no es un valor absoluto” “todo experimento precisa en primer lugar el consentimiento del paciente” ... “el bien personal del individuo no puede ser subordinado a la utilidad de la sociedad”*. Frente a los casos dudosos o situaciones singulares de emergencia, el jefe de la Iglesia Católica afirmaba: *“Puede ocurrir que en casos dudosos, cuando fracasan los medios ya conocidos, un método nuevo todavía no suficientemente probado ofrezca, junto a elementos muy peligrosos, probabilidades apreciables de éxito. Si el paciente da su consentimiento, la aplicación del procedimiento en cuestión es lícita. Pero esta manera de obrar no puede erigirse en línea de conducta para los casos normales”*

A partir de esos debates en los ámbitos de la ciencia, la moral y la filosofía, se han ido estableciendo diversos códigos y directrices sobre experimentación humana, ya sea en ámbitos nacionales, ya sea en el orden mundial. Entre ellos se pueden mencionar: Código de Nuremberg en 1946; Responsabilidad en las investigaciones realizadas en sujetos humanos - Consejo

de investigación Médica, Gran Bretaña, 1963; Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial)1964, revisada en 1966; Directrices para la investigación clínica. Asociación Médica Americana. 1966; Directrices para la investigación experimental en el hombre. Academia suiza de ciencias médicas. 1970; Directrices sobre la experimentación humana en los Estados Unidos. 1971; Disposición ANMAT N° 5330/97 - Argentina publicado en el Boletín Oficial el 21 de Setiembre de 1997; Código de Ética para el Equipo de Salud - Asociación Médica Argentina (AMA) - Año 2001

I.2) Después de Nuremberg.

Los siguientes casos denunciados en el proceso de Nuremberg bastan para recordar la referencia más terrible y conocida: experimentos en las cámaras de descompresión, estudios sobre los efectos del frío, colección de esqueletos, resistencia a la toxicidad del cianuro, investigaciones sobre la médula, sobre el tifus, el paludismo y sus correspondientes vacunas.

En todos ellos se producían centenares de muertes entre atroces sufrimientos. Sin embargo, al denunciarse esos horrores como provenientes de una particular perversidad del nazismo -y sin dudas que lo fue- se mantenía, no obstante, el criterio de la prescindencia de la ética en la ciencia. Pero además, la experimentación no ética sobre seres humanos no se redujo sólo al nazismo. Al respecto, la investigadora estadounidense Marcia Angell es elocuente: *“El fin de la Alemania nazi no significó el fin de la investigación no ética. Henry Beecher en un artículo difundido en 1966 publicado en el New England Journal of Medicine, describió violaciones a los derechos de los seres humanos tal como lo detalla el Código de Nuremberg, ocurridos en los Estados Unidos después de la II Guerra Mundial. Un ejemplo fue el Estudio de la Hepatitis on Willowbrook, New York, en*

el cual la hepatitis fue estudiada infectando deliberadamente con el virus a niños retardados de asilo. Por cierto, ello se realizó con autorización de los padres de los niños. Un segundo ejemplo, no mencionado por Beecher, fue el Estudio de Sífilis on Tuskegee, en 1932, en los Estados Unidos, cuatrocientos negros que habían contraído sífilis fueron aislados de tratamiento, incluso después del descubrimiento de la penicilina, para estudiar el curso natural de la enfermedad. La investigación duró hasta 1969.”

Por su parte, Javier Gafo en “Nuevas Perspectivas en la Moral Médica” señala que: “esta mancha sobre la historia de la humanidad no se limita a los campos de concentración nazi”. Después de citar el caso de los hombres con sífilis que hemos mencionado, nos informa también que: “En el campo de la cirugía los datos son aterradores. En EE.UU de cada seis operaciones quirúrgicas una es inútil. En cada año son intervenidos sin necesidad tres millones de norteamericanos, de los cuales diez mil mueren. En Francia se sostiene que el 25 por ciento de la intervenciones son inútiles”.... “En la neurología se llega a los casos más aberrantes: Un psiquiatra ha llegado a denunciar que los neurocirujanos norteamericanos realizan entre 400 o 500 mutilaciones cerebrales al año con el propósito de estudiar el comportamiento del cerebro humano”.

Volviendo a Marcia Angell, esta autora considera que a partir de estas escandalosas denuncias, aunque han disminuido las investigaciones no éticas y ciertamente son menos notorias, se han acrecentado las urgencias en la obtención de “resultados” rápidos que permitan la recuperación de la inversión realizada, “En los últimos veinte años hemos luchado a brazo partido con el tema de la investigación no ética más expresamente tratando de definirla y de adoptar medidas para prevenirla. Además de los códigos y normas federales e internacionales, muchas instituciones han desarrollado sus propios códigos. No

obstante alguna investigación no ética continúa. Creo que ello se debe, con frecuencia al deseo de obtener, lo antes posible, respuestas no ambiguas a preguntas científicas en un ambiente de investigación altamente competitivo. Es importante comprender el ambiente que puede dar lugar a violaciones éticas en los grupos humanos. En la investigación biomédica, la competencia por el suministro de fondos es cada vez más intensa. Un criterio importante para el financiamiento es la prueba de productividad de los investigadores solicitantes en el pasado (...) En este clima, hay un deseo entendible de realizar estudios que no sólo sean científicamente rigurosos sino capaces de ser completados rápidamente. Lamentablemente, con frecuencia, es más fácil y más eficiente conseguir respuestas a preguntas científicas si se violan los derechos de los sujetos humanos. Un ejemplo es el estudio Willowbrook. ¿Qué mejor modo puede haber de estudiar la hepatitis que infectar humanos con el virus?" .

Siguiendo este razonamiento, también se expresa así el Código de Ética para los Equipos de Salud de la Asociación Médica Argentina al referirse a los condicionamientos a los que se hallan sometidos médicos e investigadores, *"Difícil de dirimir para el Equipo de Salud los caminos entre lo cotidiano existencial del plano trascendente. Tal es así que comienza el Siglo XXI no comprendiendo qué ha pasado; ha perdido capacidad en la toma de decisiones; se encuentra atrapado por la "industria de la salud", donde es un ejecutor de lineamientos políticos o empresariales; se ha convertido en un vector, situación que a pesar de todo asume con responsabilidad técnica y legal, para que "alguien" obtenga beneficios".*

A ello hay que agregarle la cuestión del azar, cuyo ocultamiento constituye una forma más sutil de violación de la ética. Siendo condición de la investigación, (la incertidumbre, por algo se investiga) los pacientes se

desalientan y prefieren que se les asegure el tratamiento. Ocurre que, a fin de evitar esta situación, y ante la necesidad de convencer a los pacientes de la condición del azar, aparece la tentación de comentar disimuladamente este aspecto o plantear formas de eludir el dilema. En suma todo esto redundaría en una información incompleta al paciente. Continúa la autora: *“Otra violación ética frecuente en los juicios clínicos es el uso inapropiado de grupos placebo o grupos recibiendo tratamiento que se sabe que es inferior al tratamiento experimental. Una condición ética para realizar estudios clínicos es que los investigadores no tengan razón para creer que un grupo de sujetos en una de las ramas del estudio prosperará mucho mejor que el otro o los otros grupos. En una palabra, los investigadores deberán tener una duda cierta acerca de cual tratamiento es el mejor. Si no existe esa duda cierta los investigadores tendrían que dar a los paciente, a sabiendas un tratamiento inferior y esto no es ético” ... “Muchos investigadores hacen concesiones en lo que hace a este requerimiento ético. A veces llegan al autoengaño por medio del cual los investigadores se convencen a sí mismos de que no saben lo que verdaderamente saben. A veces llegan a métodos ingeniosos de negarse así mismos el acceso a la información que haría al ensayo éticamente imposible de continuar. Así en algún punto de juicio el tratamiento clínico podría parecer mejor que otro, pero no con la estadística aceptable”. ... “De ahí que el espectro de la investigación no ética se extiende de lo claramente humano, a violaciones más sutiles y también cuestionables”.*

I.3) Algunos principios básicos.

Ciertamente, como lo sostiene Marcia Angell, los actuales abusos de la ética investigativa son claramente menos monstruosos que aquellos de la

Alemania nazi, pero ésta es una débil justificación. Como se ha visto, cubren una amplia gama de delitos, algunos obvios y otros cuestionables. No puede negarse tampoco que existe una tensión permanente entre el imperativo ético de hacer lo mejor para el paciente y a la vez reunir información científica que se aplicará a otros; fundamentalmente para no caer en aquella forma de manipulación que claramente definía la Escuela de Frankfurt “la manipulación es la incapacidad del hombre de desarrollar la función crítica”. Sin embargo, practicar lo mejor de uno (o lo que uno cree lo mejor) en cada paciente es sumamente subjetivo.

No habiendo forma de eliminar totalmente esta tensión (contradicción) es obligatorio, por ello, luchar sin descanso para afirmar y mejorar los principios y los mecanismos de control, estatal, académico, de las publicaciones científicas y del público en general realmente informado. Al menos los siguientes tres principios generales, remarcados por la autora consultada, son insoslayables: a) ***El fin no justifica los medios: No se debe ver a los humanos meramente como herramientas;*** b) ***Contar con el consentimiento expreso de los sujetos humanos. El cumplimiento de este precepto es más complejo que su simple enunciado, toda vez que existe una asimetría entre el investigador y el paciente. Asimetría que se agiganta cuando el investigador es médico y el sujeto un paciente que se siente dependiente de la buena voluntad del profesional. Por esto el sólo consentimiento expreso no transforma un experimento no ético en ético.*** c) ***No valorar la investigación por el rigor científico y el impacto social: por ejemplo, si los sujetos están expuestos a riesgos moderados sin posibilidad de beneficio, pero la investigación rinde resultados que beneficiarían a otros pacientes. Al hacerlo se estaría usando a los sujetos como medios por tanto los juicios sobre el resultado de la investigación vendrían a reemplazar los juicios sobre la ética seguida en el proceso;*** la “Guía de Principios para los Estudios Humanos del Hospital General de Massachusetts de 1981” declara: “Un estudio

es ético o no desde el principio. No se convertirá en ético porque tenga éxito en obtener información valiosa". Al respecto, no es exagerado comparar con la tortura. Los defensores de la tortura aducen que la información obtenida del detenido podría salvar vidas en peligro.

En definitiva, como se vio, la violación a estos preceptos básicos importaría formas de manipulación no ética quitándole a los sujetos pasivos su condición humana o al decir de Marcuse: "la manipulación surge de reducir al hombre a una sola dimensión".

I.4) Las publicaciones.

De acuerdo con lo que se ha dicho sobre la importancia de los *curriculum* para obtener fondos, las publicaciones especializadas se transforman en una cuestión fundamental. La responsabilidad de los editores es evidente y fue discutida por ellos mismos en el seno de sus organizaciones

La declaración de Helsinki es clara al respecto: "*Los informes sobre experimentación que no estén de acuerdo a los principios enumerados en la presente declaración no deberían aceptarse para su publicación*". No obstante, los editores -según Marcia Angell- han sido renuentes a invocar este principio y hasta es probable que la mayoría de los mismos no lo conozca. Esto también ha sido corroborado por personal de esta Institución en la entrevista a la Asociación Médica Argentina. Es claro que se trata de una no aceptación de responsabilidad, basada en el criterio tácito de que ésta es función exclusiva de los investigadores.

Sin embargo, en la última década ha comenzado a surgir un consenso entre los editores en el sentido de asumir la responsabilidad de no publicar trabajos sospechados de falta de ética.

Huelga decir la importancia que tiene una actitud de rechazo a publicar investigaciones no éticas. Primero: impediría la realización de trabajos no éticos dado que la publicación es una de las recompensas básicas. Segundo: les libraría del desgaste del principio de la primacía del sujeto de investigación. Tercero: se informaría a la sociedad en su conjunto de que ni siquiera los científicos consideran a la ciencia como un valor absoluto.

I.5) Conclusión.

Nuestra sensibilidad para las cuestiones éticas está en pleno desarrollo. Por lo tanto, la línea entre lo ético y lo no ético será cada vez más sutil, creándose no pocos debates al respecto.

Es fundamental que el conjunto de la sociedad participe en este proceso de delimitación cada vez más delicado y en el control del cumplimiento de lo trazado. En tal sentido, entre muchos otros, el Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki o la Disposición ANMAT 5330/97 no son el punto de llegada sino, por lo contrario, el de partida.

Bibliografía Consultada

Tony Mifsud: *El respeto por la vida humana (bioética) Tomo II Moral y discernimiento*. Ediciones Paulinas-cide. Buenos Aires 1992

C.J. Willams: *Introducing new treatments for cancer. Practical, ethical and legal problems*. John Wiley & Sons, West Sussex, 1992

Paul M. Mc Neill: *The ethics and politics of human experimentation*. Cambridge University Press 1993.

Marcia Angell: *Editorial responsibility: Protecting human rights by restricting*. New England, Journal of Medicine, 1988.

Carl Roger: *El proceso de convertirse en persona*. Paidós, Buenos Aires 1977.

Enrique Loffreda: *Ética y psicoanálisis*. Buenos Aires 1999

A. Hortelano: *Problemas actuales de la moral*. Salamanca 1980.

J. Gafo: *Nuevas perspectivas de la moral médica*. Madrid, IEE, 1978.

Herbert Marcuse: *El hombre unidimensional*. Sopena, Buenos Aires, 1984.

Max Weber: *Obras*

Hegel: *Filosofía del espíritu; Filosofía del derecho*. Claridad, Buenos Aires

Capítulo II

Normativa Aplicable

II.1) La Disposición ANMAT N° 5330/97

La Disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica vino a completar las regulaciones que hasta el momento de su sanción existía en la materia. Esta norma ha recogido, como se adelantara en la Introducción, la aceptación teórica general de todos aquellos que por una razón u otra se encuentran alcanzados por su imperio.

De tal modo, y por presunto incumplimiento de aquella, es que se convino realizar la presente investigación. En el capítulo siguiente se analizará caso por caso en qué consistieron esos incumplimientos, entre tanto y en lo atinente a lo que aquí tratamos, podemos adelantar que se realizaron investigaciones clínicas que no cumplieron con los procedimientos de contralor correspondientes ni con las normas allí impuestas. Por cierto, esto resulta, como se ha dicho, de la respuesta brindada por la ANMAT, que habla de un alto porcentaje de investigaciones ejecutadas en condiciones de inobservancia con lo dispuesto por la Disposición N° 5330/97 en cuanto, por ejemplo, a la obligatoriedad de la autorización previa establecida por la disposición. Ésta tiene un fin tutelar dirigido a la protección de los derechos de la persona humana y, muy especialmente, de su integridad y su autonomía. Para comprender mejor lo dicho, téngase presente lo establecido en el Capítulo I (Principios Generales) de la Disp. 5330/97 que más abajo se transcribe.

También se incurrió en ilegalidades en cuanto a las amplias facultades de contralor que tiene la ANMAT, ya que ésta debió formular una evaluación

concomitante y exhaustiva y aplicar las sanciones correspondientes en los casos en que hubiera detectado irregularidades y sin embargo, hasta la fecha, no lo hizo. Véase en tal sentido lo dispuesto por el Capítulo III de la Disp. 5330/97

Además de lo dicho, de la prosecución de las actuaciones surgieron importantes interrogantes respecto al cumplimiento de lo que la norma dispone en relación a los procedimientos empleados para la selección de las personas que participaron en calidad de pacientes; a la obtención de los fondos para la investigación; si se respetó la gratuidad para el paciente y la obra social o entidad de medicina prepaga; si el requisito de consentimiento informado fue debidamente cumplimentado en todos sus aspectos; si se produjeron muertes o lesiones en los pacientes por causas relativas a la investigación; etc. Todo ello de acuerdo a lo establecido por la Disposición analizada.

Nos encontramos entonces ante hechos que evidencian una gravísima falla en el ejercicio de las funciones administrativas de fiscalización sobre las investigaciones clínicas, muchas de las cuales fueron iniciadas y llevadas a cabo enteramente sin autorización del organismo administrativo de aplicación, quedando, de esta forma, los bienes que la norma tiende a tutelar, huérfanos de toda protección.

El Estado tiene la obligación de aplicar la legislación vigente en la materia analizada, formular las evaluaciones a su cargo, aplicar las sanciones administrativas vigentes y formular las denuncias penales correspondientes en caso de que hubiere lugar. Dichas competencias resultan obligatorias e indeclinables. Así, al problema planteado en cuanto al Poder sancionatorio no ejercido deben agregarse, principalmente, las implicancias de estas prácticas no controladas y no aprobadas por la autoridad creada a estos efectos en seres humanos.

Como se verá en el siguiente capítulo, nos encontramos no sólo ante la efectiva violación de la Disposición analizada sino, además, ante el riesgo cierto de que fuera del conocimiento del Estado se vulneren derechos humanos básicos, protegidos por la Constitución Nacional y el Derecho internacional de los Derechos Humanos.

A continuación se reproduce la Disposición N° 5330/97:

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

SALUD PUBLICA

Disposición 5330/97

Apruébase el nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica. Modificación de la Disposición N° 4854/96.

Bs. As., 24/9/97

B.O: 21/10/97

VISTO la Disposición N° 4854/96 de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por la Disposición N° 4854/96 se aprobó el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios Farmacología Clínica.

Que el artículo 6° de la mencionada norma estableció un plazo de 60 días para que los sectores involucrados pudieran efectuar las observaciones y propuestas de modificaciones.

Que habiendo sido evaluadas las sugerencias recibidas y teniendo en cuenta las propuestas de las áreas técnicas competentes, se considera necesario introducir modificaciones al Régimen aprobado como Anexo I de la norma en cuestión.

Que asimismo deviene necesario prever un mecanismo adecuado en caso de que la Autoridad Sanitaria no se pronuncie sobre la admisibilidad o rechazo del estudio dentro de los 90 días previstos en la Disposición N° 4854/96.

Que en tal sentido resulta conveniente establecer un plazo de 10 días para que una vez concluido el plazo aludido en el considerando anterior, la Autoridad Sanitaria se expida de modo expreso, previa intimación por escrito por parte del interesado.

Que por otra parte la Autoridad Sanitaria, en virtud de la Disposición N° 4854/96, tiene facultades para inspeccionar el progreso de los ensayos clínicos, constatando que los mismos están conducidos de acuerdo con los estándares de buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorios vigentes.

Que de acuerdo a lo expresado en el Considerando anterior, se considera necesario contar con una planilla de inspecciones de la Autoridad Sanitaria que contemple los aludidos recaudos.

Que a fin de dotar al procedimiento de una mayor eficiencia, predictibilidad y transparencia, resulta conveniente establecer mediante una guía de trámite los requisitos de información y documentación a aportar por el recurrente.

Que como corolario de lo expuesto, corresponde efectuar un nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica aprobado por Disposición N° 4854/96 a fin de evitar dudas en su interpretación.

Que la Coordinación de Evaluación de Medicamentos, el Departamento de Estudios y Proyectos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92.

Por ello,

EL DIRECTOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

Artículo 1º-Sustitúyense el Capítulo II, el punto 4 y 5 del Capítulo III, el punto 10 del apartado A) del Capítulo IV, el Capítulo V y la definición de Comunicación Periódica del Anexo II, del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, aprobado por Disposición N° 4854/96.

Art. 2º-Apruébase el nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, con las modificaciones introducidas por el presente, que fuera aprobado por Disposición N° 4854/96, y como Anexo I forma parte de esta Disposición.

Art. 3º-Modifícase el artículo 4º de la Disposición N° 4854/96, el que quedará redactado como sigue: "ARTICULO 4º: Establécese que una vez presentada la documentación a que se hace referencia en el Régimen aprobado por el artículo 1º de la presente Disposición esta Administración deberá expedirse en el término

de 90 (noventa) días hábiles a contar de la fecha de iniciación del trámite. Dicho plazo podrá ser suspendido toda vez que se realicen objeciones y hasta tanto el interesado haga entrega del total de la documentación y/o cumplimente todas las observaciones y/o aclaraciones solicitadas. Habiendo acompañado la interesada la documentación que le fuera requerida, y no mediando corte de plazo alguno, si transcurridos 90 días desde la iniciación del trámite esta Administración Nacional no se hubiera expedido respecto de su admisibilidad o rechazo, la interesada podrá intimar por escrito a la Autoridad Sanitaria (A.N.M.A.T.) a que se expida de manera expresa dentro de los 10 días subsiguientes a la presentación efectuada en tal sentido".

Art. 4º-Incorpóranse como Anexos III y IV de la Disposición N° 4854/96 la planilla de inspecciones de la Autoridad Sanitaria (A.N.M.A.T.) y la Guía de trámite para Estudios de Farmacología Clínica, respectivamente.

Art. 5º-Regístrese, comuníquese a quien corresponda, a CILFA, CAEMe, COOPERALA y CAPEMVel. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese.-Pablo M. Bazerque.

ANEXO I

TEXTO ORDENADO DEL REGIMEN DE BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION EN ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

CONTENIDO

TITULO I

PRINCIPIOS GENERALES, AMBITO DE APLICACION Y ALCANCES

CAPITULO I: Principios Generales.

CAPITULO II: Del ámbito de aplicación y alcances.

TITULO II

OBLIGACIONES E INCUMPLIMIENTOS

CAPITULO III: De la autorización, seguimiento y contralor del estudio por parte de la Autoridad Sanitaria.

CAPITULO IV: De los requisitos de los investigadores y de los patrocinantes.

CAPITULO V: Del incumplimiento de la presente normativa.

TITULO III

REQUERIMIENTOS Y DOCUMENTOS

CAPITULO VI: De los requisitos básicos.

CAPITULO VII: De la información preclínica.

CAPITULO VIII: De la información clínica.

CAPITULO IX: De la documentación general a ser presentada.

CAPITULO X: De los centros donde se llevará a cabo la investigación.

CAPITULO XI: De los requerimientos éticos.

CAPITULO XII: De la participación de auditorías independientes.

CAPITULO XIII: De los estudios clínicos con psicofármacos.

TITULO I

PRINCIPIOS GENERALES, AMBITO DE APLICACION Y ALCANCES

CAPITULO I. PRINCIPIOS GENERALES

En toda investigación en Farmacología Clínica deberá prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

La realización de ensayos de investigación en Farmacología Clínica debe llevarse a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y con escrupuloso respeto por la integridad física y psíquica de los individuos involucrados.

Los estudios clínicos deberán estar precedidos por estudios de investigación preclínica, pudiendo comenzarse los ensayos de investigación en Farmacología Clínica, en el momento que los resultados de tales estudios, permitan inferir que los riesgos para la salud de los sujetos en estudio son previsibles y no significativos. Los ensayos de investigación en Farmacología Clínica podrán incluir sujetos sanos o enfermos.

Los costos provenientes de la investigación clínica, serán afrontados por el patrocinante, si lo hubiere, o por el grupo investigador.

La institución patrocinadora del estudio, o el grupo investigador, podrán, cuando se trate de drogas provenientes del exterior, ingresar las mismas al país, sin otro requisito que los aduaneros pertinentes.

CAPITULO II. DEL AMBITO DE APLICACION Y DE LOS ALCANCES

Para llevar a cabo investigaciones de Farmacología Clínica tanto en sus Fases I, II y III los sujetos de existencia física o ideal deberán solicitar autorización a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, dando cumplimiento previamente a los requisitos que se detallan a continuación, no estando contemplados por la presente Disposición los estudios realizados en seres humanos sin fines farmacoclinicos y/o terapéuticos. Con respecto a los

estudios de Fase IV requerirán aprobación por parte de esta Administración los siguientes:

- Estudios para una nueva indicación.
- Estudios para una nueva posología.
- Estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia y otros estudios de farmacocinética.
- Estudios de incidencia específica de efectos adversos.
- Estudios que utilizan grupo placebo como control.
- Estudios en poblaciones especiales tales como neonatos, infantes, adolescentes, ancianos.

Quedan exentos de la presente norma de solicitud de aprobación los siguientes:

- Estudios abiertos, controlados, con otra droga activa (comparativo) con drogas ya aprobadas para la indicación que se desee estudiar y con similar posología a la estudiada.
- Estudios abiertos para comparar la actividad terapéutica de dos formas farmacéuticas ya aprobadas.
- Estudios farmacoeconómicos.
- Estudios que cuantifican parámetros bioquímicos con drogas ya aprobadas en esa indicación y esa posología y cuyo objetivo no es el estudio de la eficacia de la droga.

Los estudios que no requieran aprobación de la A.N.M.A.T., deberán contar con las aprobaciones de un Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del centro en donde será efectuado el estudio. En estos casos, se notificará a la A.N.M.A.T. de la iniciación del estudio mediante nota que tendrá carácter de declaración jurada.

TITULO II

OBLIGACIONES E INCUMPLIMIENTOS

CAPITULO III: DE LA AUTORIZACION, SEGUIMIENTO Y CONTRALOR DEL ESTUDIO

La autoridad de aplicación para la autorización, seguimiento y contralor de las investigaciones de Farmacología Clínica será esta Administración Nacional, la que evaluará la información presentada, controlará el cumplimiento de lo establecido en la presente Disposición durante el transcurso de la investigación y realizara un análisis de los resultados obtenidos.

A tal efecto procederá a:

- 1.-Evaluar la información contenida en los Capítulos VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII del presente Anexo, pudiendo aprobarla, objetarla, o rechazarla, en todos los casos por razones debidamente fundamentadas.
- 2.-Concurrir a los centros donde se estén llevando a cabo investigaciones de Farmacología Clínica, con el objeto de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.
- 3.-Examinar el formulario de Registro Clínico Individual que forme parte del protocolo autorizado.
- 4.-Reunir, examinar y/o interrogar a los sujetos incluidos en el estudio cuando exista información de Farmacovigilancia Nacional o Internacional que indique peligro para la salud de los sujetos, o que existan elementos que arrojen dudas en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.
- 5.-Aconsejar la modificación del diseño del estudio durante su curso, o la interrupción toda vez que se ponga en riesgo la salud de los sujetos.
- 6.-Aprobar, objetar o rechazar la selección del/los centro/s propuestos para llevar a cabo el estudio, mediante informe debidamente fundado.
- 7.-Registrar los estudios de Farmacología Clínica. En dicho registro deberá realizarse el seguimiento detallado y el grado de avance de los mismos.
- 8.-Analizar y evaluar las comunicaciones periódicas y la comunicación final de los investigadores, pudiendo ser aprobadas, rechazadas u objetadas, mediante la indicación de modificaciones y/o solicitud de aclaraciones.
- 9.-interrumpir la continuidad del estudio en el o los centro/s infractores, cuando mediaren causas debidamente fundadas (reacciones adversas graves, ineficacia violaciones al protocolo, incumplimiento parcial o total del consentimiento informado y firmado, falseamiento de la información o violación de la presente Disposición).

CAPITULO IV. DE LOS REQUISITOS DE LOS INVESTIGADORES y DE LOS PATROCINANTES

A-De los investigadores:

El investigador principal deberá:

- 1.-Responsabilizarse por la realización del estudio clínico en conformidad con el Protocolo autorizado.
- 2.-Respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

3.-Informar a los pacientes con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado.

4.-Proponer y comunicar a esta Administración Nacional, a los comités de ética, de docencia e investigación y al patrocinante (si lo hubiere), cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada, la que deberá ser previamente autorizada.

5.-Archivar la información registrada antes, durante y después del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

6.-Asegurar el volcado riguroso de toda la información en el Formulario de Registro Clínico Individual.

7.-Poner a disposición de esta Administración Nacional de los comités de ética, de docencia e investigación, del patrocinante (si lo hubiere) y del monitor toda la información que le sea requerida por los mismos.

8.-Asegurar la confidencialidad de la información en las etapas de preparación, ejecución y finalización del estudio, así como de la identidad de las personas incorporadas al mismo.

9.-Tomar las medidas adecuadas en caso de reacciones adversas graves o inesperadas y poner inmediatamente en conocimiento de las mismas a esta Administración Nacional, a los comités de ética, de docencia e investigación, al patrocinante (si lo hubiere) y al monitor, así como a las autoridades del establecimiento de salud en el cual se lleva a cabo el estudio.

10.-Presentar una comunicación final (en un plazo no mayor de 180 días posteriores a la finalización del estudio) a esta Administración Nacional, a los comités de ética, de docencia e investigación, y al patrocinante (si lo hubiere). En los estudios cuya duración sea mayor a 12 meses, se deberá presentar un informe cada seis meses.

11.-Mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio (medicamentos, especialidades medicinales, placebos, instrumentos, etc.) siendo responsable del uso correcto de los mismos.

B-Del Patrocinante:

Las siguientes son obligaciones del patrocinante:

1.-Solicitar la autorización para la realización del estudio clínico al establecimiento de salud donde se llevará a cabo el mismo.

2.-Solicitar autorización a la autoridad de aplicación de la presente normativa, para la realización del estudio clínico.

3.-Proponer al investigador principal, cuya experiencia profesional debe comprobar mediante la demostración pertinente.

4.-Facilitar al investigador principal toda la información química, farmacéutica, toxicológica y farmacológica (experimental y clínica), que garantice la seguridad del medicamento o especialidad medicinal, así como toda la información adicional necesaria para la correcta conducción del estudio, en la Fase de Investigación que motiva el mismo.

5.-Asegurar la vigilancia del estudio mediante la monitorización del mismo.

6.-Asegurar el cumplimiento de la presentación de las comunicaciones periódicas y de la comunicación final, previstas en la presente normativa.

CAPITULO V. DEL INCUMPLIMIENTO DE LA PRESENTE NORMATIVA

1.-Cualquier incumplimiento a la presente normativa, una vez iniciado el estudio, no debidamente aclarado por el investigador principal y/o el patrocinante, podrá dar motivo a la cancelación del mismo en el o los centro/s infractor/es.

2.-La falta de solicitud de autorización para realizar ensayos de investigación en farmacología clínica y el falseamiento de la información requerida por la presente norma, así como de los datos relacionados con los estudios llevados a cabo antes, durante o después de su elevación a la autoridad de aplicación, hará pasible a el/los profesionales y/o al investigador principal y/o al patrocinante de las sanciones previstas en el artículo 20 de la ley N° 16.463 y/o el Decreto N° 341/ 92, de acuerdo a los procedimientos establecidos en dichas normativas, sin perjuicio de las acciones penales a que hubiere lugar y/o de la comunicación a las autoridades de la Dirección Nacional de Fiscalización Sanitaria del Ministerio de Salud y Acción Social, y de los Colegios Profesionales correspondientes.

TITULO III

REQUERIMIENTOS Y DOCUMENTOS

CAPITULO VI. DE LOS REQUISITOS BASICOS.

Se deberá presentar la información básica que se detalla a continuación:

1.-Nombre/s genérico/s (DCI (Denominación Común Internacional) o similar) sigla de investigación.

2.-Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), si la poseyere o, en su defecto clasificación hasta el 4º nivel de la misma.

<p>3.-Clasificación CAS (Chemical Abstract Service).</p> <p>4.-Propiedad físico-químicas.</p> <p>5.-Fórmula cuali-cuantitativa.</p> <p>6.-Forma/s farmacéutica/s a estudiar.</p> <p>7.-Todo producto de origen biológico deberá poseer una clara metodología de identificación y de valoración que asegure la uniformidad del preparado a estudiar.</p> <p>8.-No se aceptará para Investigación clínica, ningún medicamento que no posea una correcta identificación de sus principio/s activo/s.</p> <p>CAPITULO VII. DE LA INFORMACION PRECLINICA</p> <p>La información preclínica será la adecuada para justificar la naturaleza, escala, y duración del ensayo.</p> <p>La información preclínica necesaria deberá presentarse, sin excepción, cuando se deban realizar estudios de Farmacología Clínica de Fases I y II, ajustadas a las características del producto a investigar. En el caso de investigaciones de Farmacología Clínica de Fase III, la información preclínica será la apropiada y necesaria para planificar y conducir esta fase de la investigación.</p> <p>Para los estudios de Bioequivalencia de medicamentos en Fase IV, no será imprescindible la presentación de la información preclínica.</p> <p>Cuando se deban realizar estudios de Farmacología Clínica de Fase IV o con especialidades medicinales que cuentan con productos similares autorizados para su comercialización en países de alta vigilancia sanitaria (Anexo I del Decreto 150/92), se procederá a presentar una síntesis bibliográficamente fundamentada de la información preclínica necesaria.</p> <p>1.-Presentación de la información</p> <p>1.1.-Material y Métodos:</p> <p>1.1.1.-Plan Experimental detallado y fundamentado, indicando las Buenas Prácticas de laboratorio a las que se ajustan.</p> <p>1.1.2.-Producto empleado con indicación de número de lote, número de protocolo de control de calidad del mismo, fecha de vencimiento, etc.</p> <p>1.1.3.-Animales utilizados y/o modelos sustitutivos con indicación de número, especie, cepa, sexo, edad, peso, etc.</p> <p>1.1.4.-Condición experimentales con indicación de dosis, frecuencia y vías de administración, tipo de alimentación etc.</p> <p>1.2.-Resultados:</p>
--

Los resultados obtenidos, favorables o no, deberán ser presentados en su totalidad, consignando los gráficos, fotografías, tablas, datos originales y cuando corresponda, el análisis estadístico, en forma tal que permitan una evaluación crítica e independiente de la interpretación de los autores.

1.3.-Discusión de los resultados y conclusiones:

Los datos surgidos del estudio deberán analizarse de manera tal que la conclusión permita caracterizar al medicamento en estudio, farmacológica y toxicológicamente, poniendo de manifiesto sus acciones farmacológicas, posibles efectos colaterales y su margen de seguridad.

1.4.-Bibliografía.

1.5.-Excipientes:

Para todo excipiente sin antecedentes de utilización en medicina humana, deberán presentarse estudios completos que avalen la seguridad de su empleo.

2.-Los estudios deberán incluir:

2.1.-Objetivos:

2.1.1.-Propiedades farmacológicas y potencial terapéutico del compuesto a estudiar, relacionándolas en forma cuali y cuantitativa con la indicación terapéutica que se preconiza.

2.1.2.-Margen de seguridad y efectos adversos previsibles en las condiciones de empleo terapéutico en el hombre.

3.-Farmacología preclínica.

3.1.-Farmacodinamia:

Los estudios farmacodinámicos deberán demostrar el efecto terapéutico previsto del medicamento y los posibles mecanismos de acción de su/s principio/s activo/s. Estos estudios deberán hacerse extensivos a los principales órganos y sistemas para determinar no solo el efecto terapéutico previsto sino revelar otros posibles efectos, ya sean convenientes desde el punto de vista terapéutico o nocivos.

Se realizarán estudios de:

3.1.1.-Farmacodinamia especial: deberán demostrarse los efectos farmacodinámicos en relación con las indicaciones propuestas: curvas dosis/efecto, tiempo/efecto, etc.

3.1.2.-Farmacodinamia general: deberán realizarse estudios sobre los sistemas: cardiovascular, respiratorio, nervioso central, nervioso vegetativo, neuromuscular, urinario, endocrino, digestivo, etc.

3.1.3.-Interacciones farmacodinámicas: deberán realizarse estudios que permitan inferir las posibles interacciones de este tipo.

3. 1.4.-Mecanismos de acción posible: deberán describirse el/los mecanismos/s de acción del/de los principio/s activo/s surgidos de los estudios.

3.2.-Farmacocinética

Los estudios farmacocinéticos servirán para establecer la velocidad y magnitud de la absorción, el modelo de distribución, los tipos de biotransformación, la velocidad y vías de eliminación y la localización del principio activo en los tejidos.

Deberían realizarse estudios de:

3.2.1.-Farmacocinética con dosis única.

3.2.2.-Farmacocinética después de administración repetida.

3.2.3.-Distribución en animales normales y gestantes.

3.2.4.-Biotransformación.

3.2.5.-Excreción.

3.2.6.-Interacciones farmacocinéticas.

4.-Toxicología Preclínica

4.1.-Toxicología general: se realizarán estudios de:

4.1.1.-Toxicidad aguda: los estudios deberán ser realizados en no menos de tres especies de las cuales una deberá ser no roedora. Deberán utilizarse por lo menos dos vías de administración, una de las cuales estará relacionada con la que se preconiza para el uso terapéutico propuesto, y la otra deberá asegurar la absorción del fármaco.

Deberá consignarse:

4.1.1.1.-Aparición y duración de los efectos tóxicos, relación dosis-efecto y su reversibilidad, diferencias relacionadas con la vía de administración para el uso terapéutico propuesto. La otra vía asegurará la absorción del fármaco.

4. 1.1.2.-Síntomas de toxicidad y causas de muerte.

4.1. 1.3.-Parámetros bioquímicos y hematológicos.

4.1.1.4.-Observaciones clínicas y anatomopatológicas.

4.1.1.5.-Dosis tóxica estimada.

4.1.2.-Toxicidad subaguda a dosis repetida.

Deberá realizarse en al menos dos especies, una de las cuales deberá ser no roedora.

La duración deberá ser de 12 a 24 semanas de acuerdo a la naturaleza del producto, empleo terapéutico propuesto y especie animal utilizada. (Tabla 1).

La vía de administración deberá estar en relación con el empleo terapéutico propuesto. Se deberán utilizar no menos de tres dosis, la mayor deberá producir efectos tóxicos demostrables y la menor deberá relacionarse con la dosis terapéutica propuesta, teniendo en cuenta la sensibilidad de la especie utilizada.

Deberá consignarse:

4.1.2.1.-Aparición de los efectos tóxicos, relación dosis-efecto v su reversibilidad, diferencias relacionadas con el sexo y la especie.

4.1.2.2.-Morbilidad y mortalidad.

4.1.2.3.-Parámetros bioquímicos, hematológicos y de nutrición (evolución del peso, consumo de agua, etc.).

4.1.2.4.-Observaciones clínicas y anatomopatológicas.

4.1.2.5.-Dosis de no efecto tóxico.

4.1.2.6.-Dosis tóxica.

4.1.2.7.-Organos blanco.

4.1.3.-Toxicidad crónica (a dosis repetida).

Se deberán utilizar no menos de dos especies, una de las cuales será no roedora.

La duración no será menor de 24 semanas de acuerdo a la naturaleza del producto, empleo terapéutico propuesto y especie animal utilizada. (Tabla 1).

La vía de administración deberá estar en relación al empleo terapéutico propuesto.

Se deberán utilizar no menos de tres dosis, la mayor deberá producir efectos tóxicos demostrables y la menor deberá relacionarse con la dosis terapéutica propuesta teniendo en cuenta la sensibilidad de la especie utilizada.

Deberá consignarse:

4.1.3.1.-Aparición de los efectos tóxicos, relación dosis-efecto, y su reversibilidad, diferencias relacionadas con el sexo y la especie.

4.1.3.2.-Morbilidad y mortalidad.

4.1.3.3.-Parámetros bioquímicos, hepatológicos y de nutrición (evolución del peso, consumo de agua, etc.).

4.1.3.4.-Observaciones clínicas y anatomopatológicas.

4.1.3.5.-Dosis de no efecto tóxico.

4.1.3.6.-Dosis tóxica estimada.
 4.1.3.7.-Organos blanco.
 Tabla I: PAUTAS GENERALES QUE DEBERAN OBSERVARSE ACERCA DEL TIEMPO DE ADMINISTRACION EN LOS ESTUDIOS TOXICOLOGICOS

Período de administración en el hombre.	Período en más de una especie de animales de experimentación.
DOSIS UNICA O EN PEQUEÑO NUMERO	DOS SEMANAS, POR LO MENOS
HASTA CUATRO SEMANAS	TRES A VEINTISEIS SEMANAS
MAS DE CUATRO SEMANAS	VEINTISEIS SEMANAS POR LO

MENOS, SIN INCLUIR ESTUDIOS DE CARCINOGENICIDAD

4.2.Toxicidad especial.
 Se realizarán estudios tendientes a demostrar:
 4.2.1.-Efectos sobre la fertilidad.
 4.2.2.-Estudios de embriotoxicidad (principalmente teratogenicidad) y toxicidad pre y postnatal. Deberán presentarse estudios realizados en no menos de dos especies, una de las cuales deberá ser no roedora.
 Deberán emplearse no menos de tres niveles de dosis, la mayor deberá ser subtóxica.
 4.2.3.-Actividad mutagénica.
 Deberá demostrarse mediante pruebas:
 4.2.3.1.-In vivo.
 4.2.3.2.-In vitro, con y sin activación metabólica.
 4.2.4.-Potencial oncogénico/carcinogénico.
 Deberá demostrarse mediante pruebas:
 4.2.4.1.-In vivo.
 4.2.4.2.-In vitro.
 4.2.5.-Otros estudios: Cuando sea necesario se realizarán e informarán los resultados de:
 4.2.5.1.-Estudios de irritación local (dérmica, ocular, rectal, vaginal, etc.).
 4.2.5.2.-Estudios de sensibilización.

4.2 5.3.-Otros estudios programados de acuerdo a la naturaleza del producto.

CAPITULO VIII. DE LA INFORMACION CLINICA

La documentación que se presentara deberá proveer los elementos que a continuación se detallan:

1.-Información General

Ver Capitulo III. PRINCIPIO BASICOS.

2.-Información Clínica:

2.1.-Fase del proceso de investigación clínica.

Se especificará y fundamentará la Fase de investigación clínica en la cual se llevará a cabo el estudio (I, II, III o IV).

2.2.-Estudios de Fase I (ver Glosario para la descripción).

Deberá presentarse toda la información preclínica necesaria.

Los mismos se llevarán a cabo en centros debidamente equipados y autorizados a tal efecto.

2.3.-Estudios en Fases II, III y IV (ver Glosario para la descripción).

Deberá presentarse información detallada acerca de las observaciones realizadas durante las fases previas incluyendo información preclínica.

3.-Protocolo.

Se deberá elaborar y presentar para su autorización un documento que contenga la siguiente información.

3.1.-Información general

3.1.1.-Título del proyecto.

3.1.2.-Nombre del/los investigadores responsables.

3.1.3.-Nombre/s del/los centros donde se llevará a cabo el estudio.

3.1.4.-Profesion de las personas que colaborarán con el estudio (médico, bioquímico, farmacéutico, químico, enfermera; estadístico, u otros profesionales de la salud).

3.1.5.-Nombre del patrocinante (si lo hubiere).

3.2.-Justificación y Objetivos.

3.2.1.-Objetivos del estudio.

3.2.2.-Razones para su ejecución.

3.2.3.-Antecedentes e informaciones esenciales, con las referencias bibliográficas respectivas.

3.3.-Aspectos éticos.

3.3.1.-Consideraciones éticas generales sobre el estudio, desde el punto de vista de los derechos de las personas sujetas a estudio.

3.3.2.-Descripción de la forma en que las personas sanas o enfermas sujetas a estudio, serán informadas y modelo de formulario de consentimiento informado.

3.4.-Cronograma de trabajo:

3.4.1. Descripción del cronograma de trabajo con especificación de los tiempos de comienzo, duración y finalización.

3.4.2.-Justificación del cronograma: evolución temporal de la enfermedad, duración esperada del tratamiento, y otros parámetros que tengan relación con el tiempo.

3.5.-Diseño del estudio.

3.5.1.-Fase de la farmacología clínica en la que se desarrollará el estudio.

3.5.2.-Especificación del tipo de estudio: controlado, piloto, cruzado, ciego u otros de acuerdo a las características del medicamento en estudio.

3.5.3.-Descripción del método de aleatorización.

3.5.4.-Especificación de los factores de reducción de sesgos.

3.5.5.-Dosis, esquema terapéutico y administración del medicamento. Información - sobre el cumplimiento del tratamiento.

3.6.-Criterios de selección.

3.6.1.-Especificación de la muestra (voluntarios sanos, pacientes), incluyendo rangos de edad, sexo, grupo étnico si correspondiere, factores pronósticos, etc.

3.6.2.-Criterios diagnósticos de admisión, claramente especificados.

3.6.3.-Descripción exhaustiva de los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

3.6.4.-Descripción de criterios de retiro del estudio.

3.7.-Tratamientos.

3.7.1.-Descripción del/los tratamientos a administrar a los grupos mencionando en forma clara el/los producto/s a utilizar especificando los principios activos, forma/s farmacéuticas, concentraciones tanto para los grupos con tratamiento, como controles.

3.7.2.-Descripción de los períodos en los que se administrará cada uno de los tratamientos en cada uno de los grupos.

3.7.3.-Descripción de la/s dosis, forma/s y vía/s de administración.

3.7.4.-Normas de utilización de los tratamientos concomitantes, cuando los mismos sean utilizados.

3.7.5.-Descripción de los métodos que se implementarán para la conservación y almacenamiento de la medicación de estudio.

3.7.6.-Descripción de las medidas para promover y controlar el riguroso cumplimiento de las instrucciones referidas al desarrollo del estudio.

3.8.-Evaluación de la eficacia.

3.8.1.-Especificación de los parámetros seleccionados de evaluación a utilizar.

3.8.2.-Descripción del/los método/s de medición y registro de los efectos producidos sobre los parámetros seleccionados por el/los producto/s en estudio.

3.8.3.-Descripción de los análisis y procedimientos especiales a utilizar (farmacocinéticos, clínicos, de laboratorio, imagenológicos, etc.) en relación al seguimiento de los parámetros seleccionados y al posible riesgo de la investigación clínica.

3.9.-Eventos y Efectos adversos.

3.9.1.-Metodología empleada para el registro de los eventos y/o efectos adversos.

3.9.2.-Descripción de las conductas a seguir en caso de verificarse complicaciones.

3.9.3.-Especificación del sitio donde se encontrarán puestos a resguardo los sobres lacrados con los códigos del estudio y de los procedimientos para proceder a su apertura en caso de emergencia.

3.9.4.-Información sobre la notificación de eventos y/o efectos adversos, incluyendo quien informará, a quien serán elevados y plazo para su entrega que será de 48 (cuarenta y ocho) horas para eventos y efectos adversos graves. Las reacciones adversas no graves serán comunicadas en la comunicación final del estudio.

3.9.5.-Especificación que los eventos y/o efectos adversos se comunicarán al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, adjuntando el formulario correspondiente (Hoja Amarilla para comunicaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), además del/los formularios propios del protocolo.

3.10.-Aplicación práctica.

3.10.1.-Matriz específica y detallada para todas las etapas y procedimientos.

3.10.2.-Especificación de los posibles desvíos del protocolo e instrucciones de los procedimientos a seguir en caso de presentarse los mismos.

3.10.3.-Especificación de las obligaciones y responsabilidades dentro del equipo de investigación.

3.10.4.-Consideraciones sobre la confidencialidad de la información.

3.11.-Registro de la información.

3.11.1.-Procedimientos para el archivo general de la información registrada y de las listas especiales de pacientes. Los registros deberán permitir una identificación fácil de cada voluntario (sano o enfermo), debiéndose incluir una copia del Formulario de Registro Individual.

3.11.2.-Procedimientos para el tratamiento y procesamiento de registros de eventos y efectos adversos con el/los producto/s en estudio.

3.12.-Evaluación de la información y metodología estadística a emplear.

3.12.1.-Descripción de la forma en que serán evaluados los resultados obtenidos.

3.12.2.-Metodología informática a utilizar.

3.12.3.-Descripción del/los métodos/s de tratamiento de la información surgida de las personas que se retiraron del estudio.

3.12.4.-Control de calidad de los métodos y procesos de evaluación.

3.12.5.-Descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a utilizar.

3.12.6.-Número de pacientes/voluntarios sanos que integrarán la muestra.

3.12.7.-Fundamentación de la elección del tamaño de la muestra, incluyendo cálculos sobre la potencia de la prueba y su justificación clínica.

3.12.8.-Nivel de significación estadística a ser utilizado.

3.12.9.-Normas para la finalización del estudio.

3.13.-Bibliografía. Se adjuntarán las referencias bibliográficas utilizadas para la confección del protocolo.

3.14.-Resumen del Protocolo.

Se incluirá un resumen del Protocolo presentado.

3.15.-Formularios de Registro Clínico Individual.

Deberá contener, mínimamente, la siguiente información:

3.15. 1.-Fecha, lugar e identificación del estudio.

3. 15.2.-Identificación de la persona en estudio.

3.15.3.-Edad, sexo, altura, peso y raza (si correspondiere) de la persona.

3.15.4.-Características particulares (hábitos, por ejemplo de fumar, dieta especial, embarazo, tratamientos, anteriores, etc.).

3.15.5.-diagnóstico (indicación para la cual el producto en estudio es administrado de acuerdo al protocolo).

3.15.6.-Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

3.15.7.-Duración del padecimiento. Tiempo transcurrido desde la última crisis (si correspondiere).

3.15.8.-Duración del tratamiento.

3.15.9.-Empleo concomitante de otros medicamentos y/o intervenciones terapéuticas no farmacológicas.

3.15.10.-Regímenes dietéticos (si correspondiere).

3.15.11.-Registro de las evaluaciones de cada parámetro estudiado (cualitativo v/o cuantitativo).

3.15.12.-Los exámenes de laboratorio y/o controles biológicos, se asentarán en planillas adecuadas a los estudios. Se utilizarán tantas planillas individuales como lo requiera el estudio.

3.15.13.-Registro de eventos y/o efectos adversos (tipo, duración, intensidad, etc.), consecuencias y medidas tomadas.

3.15.14.-Razones para la salida del estudio y/o violaciones de los códigos establecidos.

3.16.-Principios activos y/o placebos: El o los principios activos en estudio, o los placebos empleados, deberán estar rotulados con una leyenda que los identifique por su nombre genérico o su número de registro y que exprese el destino de investigación que tendrán los mismos.

3.17.-Combinaciones (Asociaciones): Se admitirán los estudios de farmacología clínica de las mismas, cuando se hallen científicamente fundamentadas. debiendo ajustarse a las pautas anteriormente expuestas.

3.18.-Modificaciones al protocolo: Toda modificación a los protocolos de investigación y sus anexos, deberá ser comunicada previamente a las autoridades de aplicación de la presente norma, a los comités de ética, de docencia e investigación y al patrocinante (si lo hubiere). Cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada, deberá ser previamente autorizada.

CAPITULO IX. DE LA DOCUMENTACION GENERAL A SER PRESENTADA

1.-Curriculum Vitae del investigador responsable del estudio.

2.-Consentimiento firmado del investigador responsable del estudio y de los profesionales que participarán del mismo (documentación original o fotocopia autenticada).

3.-Declaración jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar la letra y el espíritu de las declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio, respetar los derechos de los pacientes y proteger a los sujetos en experimentación clínica (documentación original o fotocopia autenticada).

4.-Autorización del Comité de Docencia e Investigación del centro donde se realizará el estudio (documentación original o fotocopia autenticada).

5.-Autorización de Comité de Etica, independiente (documentación original o fotocopia autenticada).

6.-Fotocopia de la Declaración de Helsinki.

CAPITULO X. DE LOS CENTROS DONDE SE LLEVARA A CARGO EL ESTUDIO.

Se indicará claramente: dirección, código postal, teléfono, facsímil y correo electrónico (si lo hubiere) de cada uno de los centros donde se desarrollará el estudio.

CAPITULO XI. DE LOS REQUERIMIENTOS ETICOS.

1.-Comité de Etica:

Los investigadores principales deberán garantizar la participación de un Comité de Etica independiente de los investigadores intervinientes en el ensayo clínico. Los mismos estarán compuestos por personas provenientes de diferentes ámbitos, incluyendo profesionales de distintas disciplinas y personas o entidades de probada trayectoria en aspectos relacionados con la ética, y la defensa de los derechos humanos.

Esta Administración promoverá la formación de tales Comités en diversos puntos del país.

2.-Consentimiento informado:

Será requisito indispensable para la autorización de un ensayo clínico, la presentación de un formulario de consentimiento informado, que será firmado por el paciente en presencia de por lo menos un testigo. El mismo solo será válido, cuando exista constancia fehaciente que el paciente haya sido informado de la confidencialidad de la información, de los objetivos, métodos, ventajas previstas, alternativas terapéuticas y posibles riesgos inherentes al estudio, así como de las

incomodidades que este pueda acarrearle, y que es libre de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento sin explicar las causas. Ello no deberá derivar en perjuicio alguno para el paciente/voluntario sano. Asimismo, deberá constar que el patrocinante y/o investigador, proveerán en forma gratuita la medicación en estudio.

El incumplimiento de este requisito dará motivo a la inmediata cancelación del ensayo clínico en el/los centro/s infractores por parte de esta Administración Nacional, sin perjuicio de las acciones legales que puedan corresponder de acuerdo a la legislación vigente.

En el caso que el paciente/voluntario sano no pueda prestar por si el consentimiento, deberá recabarse el mismo de quienes resulten ser sus representantes, según lo establece el Código Civil.

3.-Reclutamiento de sujetos a incluir en estudios clínicos:

En el caso que para el reclutamiento de sujetos se utilicen avisos en medios de comunicación, los mismos deberán ser autorizados por un comité de ética independiente y por esta Administración Nacional. No deberá indicarse en forma implícita o explícita que el producto en investigación es eficaz y/o seguro o que es equivalente o, mejor que otros productos existentes.

CAPITULO XII. DE LA PARTICIPACION DE AUDITORIAS INDEPENDIENTES.

En el caso de participación de una Auditoría Independiente contratada por el patrocinante, se hará constar dicha circunstancia, con la documentación que la acredite, así como la dirección, código postal, teléfono, facsímile y correo electrónico, y los datos personales del monitor del estudio.

La presencia de una auditoría independiente no exime al investigador principal de la responsabilidad que le compete de acuerdo a lo exigido en el Capítulo IV de la presente norma, ni al derecho de monitoreo por parte de esta Administración Nacional.

CAPITULO XIII. DE LOS ESTUDIOS CLINICOS CON PSICOFARMACOS

Los protocolos de ensayos clínicos con psicofármacos requerirán para su aprobación una declaración jurada de la Dirección Técnica del laboratorio patrocinante, detallando que lote/s de producción se utilizarán y un listado completo de los médicos participantes autorizados a recibir el/los psicofarmaco/s motivo del ensayo.

Asimismo, la totalidad de estos médicos firmará una declaración por la que individualmente se hacen responsables de la correcta distribución del psicofármaco y se comprometen a no entregar la medicación sujeta a ensayo clínico, excepto a los pacientes participantes en el estudio, bajo la pena de las sanciones más severas que prescriben la ley.

La Dirección Técnica y la Dirección Médica o Departamento Médico o estructura análoga del laboratorio patrocinante en conjunto con el investigador principal, informarán a esta Administración cada 3 (tres) meses y por escrito, sobre la marcha del ensayo clínico. Tal informe tendrá el carácter de Declaración Jurada e incluirá el número de pacientes ingresados, la cantidad de medicamento o especialidad medicinal utilizados y el tiempo que cada paciente lleva de tratamiento. La falta a este requerimiento será sancionada con la cancelación del ensayo clínico, sin perjuicio de otras sanciones que correspondieren de acuerdo a la ley vigente.

En el caso que el estudio no sea patrocinado por ningún laboratorio, se deberán tomar los recaudos expresados anteriormente en cuanto a responsabilidad del/los profesionales intervinientes, registro de la especialidad medicinal en estudio y de los pacientes que la reciban.

ANEXO III

INSPECCIONES DE LA AUTORIDAD SANITARIA (A.N.M.A.T.)

En cumplimiento de las buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica asegura que los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en un estudio clínico se encuentren protegidos y que los datos obtenidos sean confiables, siendo responsabilidad de esta Administración Nacional garantizar el cumplimiento de las mismas. Por tal motivo es necesario inspeccionar el progreso de los ensayos clínicos constatando que los mismos están conducidos de acuerdo con los estándares de buenas prácticas clínica y los requerimientos regulatorios vigentes.

Planilla de inspección de Estudios de Farmacología Clínica

FECHA DE INSPECCION

NRO. DE INSPECCION

INSPECTOR/ES

TITULO DEL ESTUDIO

NRO. DE DISPOSICION AUTORIZANTE

CENTRO	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	
PATROCINADOR	
FECHA DE INICIACION DEL ESTUDIO	
Documentación General del Estudio	SI - NO
1. Antecedentes de la droga (manual del Investigador)	
2. Protocolo y modificaciones	
3. Modelo de historia clínica individual	
4. Copia de las disposiciones autorizando el estudio	
5. Copia de la autorización del Comité de Etica	
6. Copia de la autorización del investigador principal	
7. Copia de la autorización del Comité de Docencia e Investigación	
8. Modelo de consentimiento informado para el paciente autorizado por el Comité de Etica	
9. Valores de referencia para el laboratorio	
10. Códigos de randomización	
11. Planillas de monitoreo	
Verificación de Registros Clínicos Individuales y Documentos	
Fuentes	
1. Consentimiento informado escrito firmado por el paciente y el investigador principal	
2. Documento Fuente	
3. Registro Clínico Individual	
4. Reporte de efectos adversos serios	
Medicación	SI - NO
1. Sitio adecuado de almacenamiento	
2. Planillas de conteo de medicación	
3. Etiquetado	
CONCLUSION:	
1. Nro. de pacientes entrevistados	

b. Nro. de pacientes ingresados
c. Nro. de pacientes que abandonaron el estudio: CAUSAS:
d. Comentarios de la Inspección
FIRMA DE LOS PARTICIPANTES DE LA INSPECCION
Investigador Principal
Otros investigadores
Patrocinante
Monitor
Inspector/es.
NOTA: EL ANEXO IV DE ESTA RESOLUCION PUEDE SER CONSULTADO EN
EL BOLETIN OFICIAL DEL 21/10/97.

II. 2) El artículo 7 del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos.

Existe una norma de rango constitucional que resulta específicamente aplicable a los casos analizados, y cuyo principal sustrato axiológico constituye la voluntad de proteger a la persona humana contra las posibles “interferencias” que, en nombre de la ciencia, pueda sufrir sobre su entidad física o psíquica.

Se trata del artículo 7 del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, el que expresamente establece: *“Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. En particular nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos”*.

Esta protección se inscribe en el desarrollo de la persona como sujeto internacional de derecho, y como se observa, garantiza uno de los principales conceptos nacidos a la luz de la *“ética de la vida”*, el del *consentimiento informado*. Es *consentimiento* porque requiere de la aceptación concreta de la persona sana o enferma que se someterá a ser *“sujeto investigado”*. Es *libre* porque debe ser tomado en una *“soledad”* que es equivalente a ausencia de presiones externas. Pero además, para lograr esa condición de libertad, la

persona debe estar en conocimiento de todas las condiciones y riesgos del tratamiento al que se someterá.

Esta norma subsume en el concepto de *trato cruel, inhumano y degradante* a toda investigación en seres humanos que no cumpla con el requisito de consentimiento informado. Es por ello este aspecto un requerimiento de orden constitucional, y la Disposición 5330/97-ANMAT, la herramienta que permite al Estado Nacional corroborar su cumplimiento, como así el de otros requerimientos exigidos por Códigos y Declaraciones, cuyos principios también comparten el carácter de derecho internacional de los derechos humanos.

II. 3) El Código de ética para los Equipos de Salud - Asociación Médica Argentina.

En oportunidad de la entrevista que las autoridades de la A.M.A. concedieron a funcionarios de esta Institución, entre otras y valiosas consideraciones, el Presidente de la entidad manifestó la importancia que para la comunidad médica en general ha tenido la redacción del mencionado Código y, especialmente, su implicancia en razón de que vino a unirse a las normas de orden público en relación a una cuestión tan importante como es la ética aplicada. En este sentido, podrá observarse en la transcripción del articulado específico la coincidencia entre estas normas y las expresadas por la Disposición ANMAT N° 5330/97. Es decir, una reglamentación de orden vigente como es la Disposición de la autoridad sanitaria nacional tiene plena coincidencia, en lo fundamental, con otra elaborada por los actores privados directamente involucrados que manifiestan sujetarse voluntariamente a este tipo de legislación.

También existe coincidencia, como se verá, entre estas dos normas, ya que ambas establecen que, frente a la duda y/o el peligro de afectar derechos

individuales o la misma libertad de los pacientes, la investigación científica debe flexibilizar al máximo su intento experimental o incluso terapéutico, tomando todas las previsiones del caso, aún cuando la experimentación de que se trate se sitúe en el límite entre lo que está alcanzado por las normas y lo que éstas exceptúan.

Y esto demuestra que las interpretaciones o exégesis de la normativa también deben ceder, siempre en favor de una elucidación muy amplia respecto de la competencia de aquella, ya que de este modo lo ha pretendido el legislador atendiendo a que cualquier previsión que se tome en el sentido ético nunca será demasiado y, además, porque así garantiza el respeto ineludible al sujeto pasivo de la medicina: los pacientes.

Libro III: De la Investigación y Experimentación Humana - Capítulo 23.

La investigación clínica o investigación con seres humanos, debe entenderse como estudios orientados hacia el avance del conocimiento médico, realizado por profesionales calificados, con experiencia en el tema y de acuerdo con un protocolo que establece el objetivo de la investigación, las razones de su empleo, la naturaleza y el grado de riesgos previstos y posibles así como su relación con los beneficios que se esperan de sus resultados. En este proceso es de rigor ético mantener vigentes los Códigos Internacionales que figuran como Anexos al presente Código de Ética del Equipo de Salud de la Asociación Médica Argentina y de la Sociedad de Ética en Medicina que comenzaron en la ciudad de Nuremberg donde funcionó el Tribunal Internacional para juzgar a un grupo de médicos acusados de someter a prisioneros a experimentos reñidos con los derechos humanos, la ética y la moral. La investigación clínica cuenta con los Principios Básicos que se enumeran a continuación:

Art. 393.- La investigación biomédica en seres humanos debe concordar con los principios científicos universalmente aceptados y basarse en experimentos de laboratorio y en animales, correctamente realizados, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.

Art. 394.- El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo "ad hoc" que se remitirá para consideración, comentarios y asesoramiento, a un Comité Independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, con la condición de que dicho comité se ajuste a las leyes y reglamentos del país y a las prescripciones de los, códigos internacionales

Art. 395.- La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada sólo por personas científicamente calificadas bajo la supervisión de un profesional médico clínicamente competente. La responsabilidad respecto al sujeto humano debe siempre recaer sobre una persona médicamente calificada, nunca sobre el individuo sujeto a la investigación, aun que haya acordado su consentimiento.

Art. 396.- La investigación biomédica en seres humanos no puede realizarse legítimamente, a menos que la importancia de su objetivo esté en proporción con el riesgo que corre el sujeto de experimentación.

Art. 397.- Cada proyecto de investigación biomédica en seres humanos debe ser precedido por una valoración cuidadosa de los riesgos predecibles para el individuo frente a los posibles beneficios para el o para otros. La preocupación por el interés del individuo debe prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Art. 398.- Deberá siempre respetarse el derecho a la integridad del ser humano sujeto a la investigación, adoptarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad del individuo y reducir al mínimo el efecto de la investigación sobre la integridad física, mental y de su personalidad.

Art. 399.- Los miembros del Equipo de Salud deben abstenerse de realizar proyectos de investigación en seres humanos cuando los riesgos inherentes a la investigación sean imprevisibles, igualmente deberán interrumpir cualquier experimento cuando se compruebe que los riesgos son mayores que los posibles beneficios.

Art. 400.- Al publicar los resultados de su investigación, el miembro del Equipo de Salud tiene la obligación de respetar su exactitud. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios reconocidos científicamente, no deben ser aceptados para su publicación.

Art. 401.- Cualquier investigación en seres humanos debe ser precedida por información adecuada a cada participante potencial de los objetivos, métodos, posibles beneficios, riesgos previsibles e incomodidades que el experimento pueda implicar. Cada una de esas personas debe ser informada, que posee libertad para no participar en el experimento así como para anular en cualquier momento su consentimiento. Sólo entonces deberá ser solicitado por el médico, el consentimiento voluntario y consciente del individuo, preferiblemente por escrito.-

Art. 402.- Al obtener consentimiento informado del individuo para el proyecto de investigación, el miembro del Equipo de Salud debe ser especialmente cauto respecto a que esa persona se halle en una situación de dependencia hacia él o dé el consentimiento informado bajo coacción. En tal caso deberá obtener el consentimiento otro miembro del Equipo de Salud que no esté implicado en la investigación y que sea completamente ajeno a la relación oficial.

Art. 403.- El consentimiento informado debe darlo el tutor legal en caso de incapacidad física o mental o cuando el individuo sea menor de edad, según las disposiciones legales nacionales de cada caso. Cuando el menor de edad pueda dar su consentimiento, habrá que obtener este, además del consentimiento del tutor legal.

Art. 404.- El protocolo de la investigación debe contener siempre una mención de las consideraciones éticas dadas al caso y debe indicar que se ha cumplido con los principios fundamentales en investigación clínica.

Art. 405.- Los sectores involucrados tiene obligaciones específicas que se describen en el articulado siguiente:

- Inc. a) Patrocinador del estudio
- Inc. b) Investigador
- Inc. c) Monitor o Controlador
- Inc. d) Paciente
- Inc. e) Comité de Ética que aprobó el estudio
- Inc. f) Autoridad Sanitaria

Art. 406.- El patrocinador del estudio es responsable de,

- Inc. a) Implementar y mantener sistemas de información y control de calidad a través de procesos operativos estandarizarlos, mediante una auditoría

Inc. b) Lograr acuerdo directo entre las partes para lograr acceso directo a los registros a fin de mantener la confidencialidad del voluntario y conducción del protocolo de acuerdo a la buena práctica clínica y las recomendaciones nacionales e internacionales.

Inc. c) Utilizar un protocolo aprobado por un Comité de Etica Independiente del investigador, del patrocinador, del centro de investigación y de la autoridad de regulación.

Inc. d) Asegurar la información sobre seguridad y eficacia en relación a las condiciones experimentales sobre el paciente.

Inc. e) Asegurar que el producto experimental es apropiado para el desarrollo del fármaco.-

Inc. f) Asumir la responsabilidad de informar al Comité de Etica y a la autoridad sanitaria de los eventos adversos que pudieran ocurrir.

Inc. g) Mantener la evaluación continua del producto experimental y notificara la autoridad la regulación de los hallazgos que pudieran constituir eventos inesperados en el estudio

Inc- h) Asegurar la firma conjunta del protocolo por parte de todos los involucrados en el experimento y luego controlar el cumplimiento de las normas por el personal calificado designado

Inc. i) Seleccionar al investigador y/o institución que dispongan de los recursos técnicos apropiados al estudio.

Inc. j) Obtener del investigador un compromiso firmado y fechado para conducir el estudio de acuerdo a las normas, los requerimientos de la autoridad regulatoria y el protocolo aprobado por el Comité de Etica, incluyendo informes, monitoreo, auditoría e inspecciones de rutina por entes autorizados

Art. 407.- El investigador es responsable de;

Inc. a) Contar con calificaciones apropiadas en lo que hace a la educación, entrenamiento y experiencia en el área experimental (currículum vitae actualizado).

Inc. b) Estar informado y, aceptar del cumplimiento de las normas y regulaciones vigentes

Inc- c) Ser acompañado por personas calificadas en quienes puede delegar tareas así como por un miembro del equipo quien cumplirá tareas de observador.

Inc. d) Conducir la investigación según las condiciones firmadas, plan de investigación y regulaciones vigentes.

Inc- c) Conocer profundamente el tema de investigación, a través de una búsqueda exhaustiva de todos los antecedentes necesarios y obtener la aprobación de un Comité Institucional de Revisión de Protocolos y un Comité de Ética Independiente

Inc- F) Informar a estos entes los cambios en el curso de la investigación así como los riesgos que puedan aparecer para los pacientes.

Inc. g) Controlar las condiciones del fármaco experimental y devolver al patrocinador las muestras no utilizadas al finalizar la investigación, manteniendo el medicamento almacenado en lugar seguro mientras dure la tarea experimental

Inc, h) Ordenar, organizar asegurar que la documentación atinente al proyecto se encuentre completa para remitirla a quienes corresponda, incluyendo el formulario de consentimiento informado y el material utilizado para informar al paciente.

Art. 408.- El monitor es responsable de:

Inc. a) Controlar las calificaciones y los recursos del investigador a todo lo largo del experimento así como que se encuentran informados, cumplen con las funciones específicas, adhieren al protocolo aprobado, han logrado el consentimiento informado antes de la inclusión de cada paciente, mantienen actualizada la información de evolución del fármaco; que los pacientes enrolados cumplen los criterios de elegibilidad y que también el investigador provee los informes requeridos y sus modificaciones, en condiciones y tiempo apropiados según acordado.

Inc. b) Debe además controlar el almacenamiento del producto, su cantidad, la forma de entrega y las instrucciones permanentes, el destino final del fármaco, así como verificar la exactitud de los datos, los convenios adversos y los errores u omisiones en los informes

Inc. c) Analizar y discutir discrepancias con el investigador de acuerdo al plan de investigación

Inc. d) Acordar con el investigador documentos a verificar, mantener la privacidad de los mismos e informar por escrito al patrocinador de los avances, cambios o inconvenientes que puedan ocurrir a lo largo del proceso

Inc. e) Cerrar las tareas de monitoreo con un informe final y la constatación de que todo el material haya sido devuelto al patrocinador

Art. 409.- La responsabilidad de los pacientes es;

Inc. a) Reconocerse como voluntario de un tratamiento para su enfermedad, además de un cuidado médico cercano y gratuito.

Inc. b) Participar con el equipo de investigación, en un análisis conceptual de la diferencia que existe entre un ensayo clínico y el cuidado médico habitual.

Inc. c) Informarse exhaustivamente acerca del ensayo clínico y luego firmar su consentimiento

Inc. d) Saber que tiene derecho a no iniciar el experimento y/o retirarse ya comenzado, informando al médico de ello.

Inc. e) Respetar las indicaciones del investigador en lo que hacen al seguimiento y control, estudios complementarios, información de novedades, utilización puntual de los medicamentos o errores cometidos con los mismos (horario y dosis)

Art. 410.- Las responsabilidades del Comité de Ética son:

Inc. a) Reconocer y adherir a los principios éticos fundamentales a saber: no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia

Inc. b) Proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los pacientes que participen en un ensayo clínico, especialmente aquellos más vulnerables y quienes participan en estudios no terapéuticos.

Inc- c) Revisar el protocolo de ensayo, las enmiendas, el consentimiento informada, los procedimientos para retirar pacientes, los antecedentes del investigador, los informes de seguridad, los documentos relacionadas con pagos y/o compensaciones para los pacientes, la nómina de centros de investigación y todo otro documento que considere de importancia.

Inc. d) Elaborar y mantener actualizados los criterios necesarios para aprobar un estudio, aplicándolos estrictamente en cada uno de los que evalúe.

Inc. e) Establecer y mantener escritos sus estándares así como la situación de análisis de proyectos, llevando un registro refrendado por sus miembros de dictámenes que entrega.

Inc. f) Exigir que ningún paciente sea incluido en un ensayo antes de haber emitido su aprobación por escrito, tanto al comienzo como durante el desarrollo del mismo

Inc. g) Suspender temporaria o definitivamente un estudio, cuando no se cumplan en el mismo las condiciones previas acordadas, informando inmediatamente de ello al investigador, al patrocinador y al ente regulador

Inc. h) Constatar que el consentimiento informado sea escrito en forma apropiada y presentado al paciente en forma de una copia firmada.

Inc. i) Poseer acabado conocimiento de las regulaciones de los códigos internacionales así como de las correspondientes al país (ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 1992)

Art. 411.- Las responsabilidades de las Autoridades de Regulación son:

Inc. a) El contralor de medicamentos es atinente a la ANMAT así como lo son los ensayos clínicos, la autorización para realizarlo, su revisión y control continuo a través de inspecciones.

Inc. b) Descalificar al investigador que no cumpla con las normas generales así como con las establecidas con la entidad patrocinante y aprobadas por el Comité de Ética, tanto como cubiertas las responsabilidades en lo que hace a la seguridad del paciente.

Inc. c) Aplicar las acciones previstas en el Artículo de la Ley y/o el Decreto /, sin perjuicio de las acciones penales a que hubiera lugar y de la comunicación a la Dirección Nacional de Fiscalización Sanitaria del Ministerio de Salud y de las Organizaciones Profesionales correspondientes.

Art. 412.- Los niños no deben ser incluidos en protocolos que puedan ser realizados en adulto, si bien su inclusión pueda ser indispensable para la investigación de enfermedades infantiles y de alteraciones que le son propias.

Art. 413.- El pariente mas próximo o su representante legal firmarán el consentimiento informado, aunque es conveniente lograr su cooperación voluntaria cuando ella sea posible.

Art. 414.- Para la situación de personas con desórdenes mentales o de conducta, el investigador debe tener en cuenta:

Inc. a) Si el propósito del estudio es lograr beneficios para personas de esas características mentales o de conducta.

Inc. b) Qué es preferible, si ello es posible, que sean substituidas por otras en plena posesión de sus facultades mentales

Inc. c) Cuando el sujeto es incompetente, el consentimiento informado debe lograrse de su representante legal u otra persona explícitamente autorizada.

Inc. d) Si el sujeto estuviera internado por sentencia judicial, podrá requerirse una autorización del mismo ente para su participación en procedimientos experimentales.

Art. 415.- La inclusión de prisioneros voluntarios en protocolos de investigación biomédica, está autorizada en pocos países y es un área controvertida.

Art. 416.- Cuando las investigaciones involucran prisioneros, deberá considerarse ético que los mismos no sean excluidos de estudios con drogas, vacunas u otros agentes que puedan serles de beneficio a ellos así como a otros enfermos.

Art. 417.- Con respecto a comunidades subdesarrolladas como participantes voluntarios de investigaciones clínicas, se presentan con las siguientes características

Inc- a) Se considerara como primerísima prioridad el estudio de enfermedades locales, que en última instancia solo puede efectuarse en las comunidades expuestas

Inc. b) La investigación debe estar motivada por las necesidades sanitarias y de salud de esa comunidad

Inc, c) Se deberán vencer las dificultades para garantizar la comprensión de los conceptos y las técnicas de la investigación clínica

Inc. d) Deben realizarse todos los esfuerzos posibles para cumplir con los imperativos éticos y lograr la seguridad que el consentimiento informado proviene de una verdadera comprensión del sujeto.

Inc. e) El Comité Ético evaluador debe estar integrado por un número suficiente de consultantes con conocimientos amplios de las costumbres familiares, sociales y tradicionales.

Art. 418.- Para numerosos tipos de investigaciones epidemiológicas, el consentimiento informado individual es impracticable, aunque debe entonces recurrirse a un Comité de Etica que constate que el plan protege la seguridad y el respeto a la privacidad de los sujetos incorporados, así como mantiene la confidencialidad de los datos obtenidos en relación a la preservación del sector profesional.

Art. 419.- En las fases terminales de patologías como cáncer incurable o SIDA, no hay justificación ética ni científica para realizar pruebas clínicas con los métodos de "ciego único" o "doble ciego", con o sin placebo.

Art. 420.- El patrocinio externo de un proyecto, tanto sea de etapas o el total del mismo, implica responsabilidades de la entidad huésped, sea nacional o internacional, con las autoridades competentes del país anfitrión.

Art. 421.- El financiamiento externo debe ser avalado por una revisión ética y científica compatible con la autorización exigida por las normas vigentes en el país financiador. Dicha versión requerirá de un comité "ad hoc" del país originario de los recursos así como otro Comité Nacional local a fin de acordar los objetivos de la investigación y sus condiciones de ajuste a requerimientos éticos, legales y científicos.

II. 4) La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y el Código de Nuremberg de 1946.

Como se vio, las normas antes expuestas fueron inspiradas en diversos principios y declaraciones internacionales, entre las cuales se destacan el Código de Nuremberg de 1946 y la Declaración de Helsinki adoptada por la Decimoctava Asamblea Médica Mundial realizada durante el mes de Junio de 1964 en Helsinki, Finlandia y revisada posteriormente en Japón (1975), Italia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996) y posteriormente enmendada (luego de la sanción de la Disposición ANMAT N° 5330/97) en Escocia (2000).

Resulta apropiado en este punto destacar que también aquí existe plena compatibilidad entre los mandatos internacionales en la materia y las normas locales analizadas. Por cuanto unas y otras se refieren, armónicamente, a la primacía que ocupa el sujeto pasivo de los experimentos por sobre cualquier otra consideración de tipo científico y experimental. Además, otro hincapié prioritario de estos principios rectores, hace alusión a la responsabilidad inmediata e indelegable que tienen los investigadores respecto no sólo a la investigación en sí misma, sino también a la estricta observancia de todas aquellas medidas

prescriptas para salvaguardar la libertad y la voluntad de los pacientes. También en esta misma dirección se enderezan los preceptos establecidos por las disposiciones regulatorias. Y en este último sentido, la misma Declaración de Helsinki se pronuncia a favor de que todo lo que se realice en la materia debe hacerse respetando escrupulosamente la normativa de cada país, incluso entiende que los investigadores deben conocer todos los requisitos éticos, legales y jurídicos de la experimentación con seres humanos del país donde se efectúe el ensayo. Todo esto exceptuando, claro está, el supuesto de que esos requisitos disminuyan o eliminen las medidas de protección establecidas por esa Declaración.

En definitiva, de lo que se trata es de demostrar que nada de lo declarado y legislado tanto internacional como nacionalmente resulta incompatible como también que a tales disposiciones las ha inspirado sobre todo la necesidad de cuidar al ser humano por encima de cualquier otra consideración, y es justamente ahí donde habita la ética.

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Introducción.

1) La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2) El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3) La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar

solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4) El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5) En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6) El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7) En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8) La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9) Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B) PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

10) En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11) La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12) Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13) El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe

enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14) El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15) La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16) Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17) Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18) La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19) La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20) Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21) Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22) En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

23) Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24) Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25) Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26) La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27) Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C) PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

28) El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29) Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29.

30) Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31) El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32) Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

NOTA DE CLARIFICACION DEL PARRAFO 29 DE LA DECLARACION DE HELSINKI DE LA AMM:

La AMM expresa su preocupación porque el párrafo 29 de la Declaración de Helsinki revisada (octubre 2000) ha dado lugar a diferentes interpretaciones y posible confusión. Se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones: - Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o; - Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

CÓDIGO DE NUREMBERG (Tribunal Internacional de Nüremberg) 1946.

El gran peso de la evidencia ante nosotros demuestra que algunos tipos de experimentos médicos, en humanos, cuando se mantienen dentro de límites bien definidos, satisfacen -generalmente- la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otro método de estudio. Todos están de acuerdo, sin embargo, en que deben conservarse ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales:

- 1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona envuelta debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; debe estar situada en tal forma que le permita ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier otro elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor posterior para obligar a coercer, y debe tener el suficiente conocimiento y comprensión de los elementos de la materia envuelta para permitirle tomar una decisión correcta. Este último elemento requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto sometible al experimento debe explicársele la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se conducirá, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre la salud o persona que pueden derivarse posiblemente de su participación en el experimento. El deber y la responsabilidad para determinar la calidad del consentimiento recaen sobre el individuo que inicia, dirige, o toma parte del experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada a otra persona con impunidad:
- 2) El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad, que no sean procurables mediante otros métodos o maneras de estudio, y no debe ser escogido al azar ni ser de naturaleza innecesaria.
- 3) El experimento debe ser diseñado y basado en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema bajo estudio de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento.
- 4) El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento y daño innecesario sea físico o mental.
- 5) Ningún experimento debe ser conducido donde hay una razón «a priori» para asumir que puede ocurrir la muerte o daño irreparable: menos, quizás, en aquellos experimentos donde los realizadores del mismo también sirvan como sujetos de experimentación.
- 6) El grado de riesgo tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema a ser resuelto por el experimento.

- 7)** Se deben proveer las precauciones adecuadas y tener facilidades óptimas para proteger al sujeto envuelto de la más remota posibilidad de lesión, incapacidad o muerte.
- 8)** El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. El grado más alto de técnica y cuidado deben ser requeridos durante todas las etapas del experimento, bien de quienes lo conducen así como de los que toman parte de éste.
- 9)** Durante el curso del experimento el sujeto humano debe tener la libertad de poner fin a éste, si ha llegado al estado físico o mental donde la continuación del experimento le parece imposible.
- 10)** Durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo en cualquier momento, si tiene razones para creer -en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso- que la continuación del experimento puede resultar en lesión, incapacidad o muerte para el sujeto bajo experimentación.

Capítulo III

Casos Investigados.

III.1) Breve Introducción.

En el presente capítulo describiremos cada uno de los casos de investigaciones en farmacología clínica que, según las constancias obrantes en esta Defensoría, se han llevado a cabo sin cumplimentar las obligaciones previstas por la Disposición 5330/97-ANMAT.

El Defensor del Pueblo de la Nación tomó conocimiento de las presuntas irregularidades analizadas en esta actuación a través de una denuncia en la que se aseguraba que muchas de las investigaciones clínicas llevadas a cabo en Argentina y publicadas en los “abstractos” del Congreso de la “American Society of Clinical Oncology” del año 2001, no contaban con la aprobación previa de ANMAT, tal como lo exige la disposición 5330/97 (todas las investigaciones denunciadas versan sobre drogas oncológicas).

A partir de dicha denuncia, y luego del análisis preliminar de las normas involucradas y otras cuestiones relacionadas con los aspectos bioéticos (ver dictamen fs. 88/95 de la Actuación 11.298/02), la Defensoría remitió un pedido de información a ANMAT, solicitándole que indicara la situación jurídica en que se encontraba cada uno de esos casos, así como la de los trabajos de investigación publicados en la mencionada revista en los años 1998, 1999, 2000, y 2002. Por otra parte, y a efectos de conocer cuál ha sido la real aplicación de la disposición desde su entrada en vigencia hasta la actualidad, se solicitó al organismo que informara si se previeron mecanismos que le permitieran conocer

(más allá de las denuncias de particulares) acerca de la existencia de trabajos de investigación en seres humanos que se realizaran al margen de la disposición.

En cuanto a la respuesta brindada por ANMAT, ésta expresó la situación en que se hallaba cada uno de los casos sobre los cuales se le requirió, con indicación de los respectivos expedientes obrantes en ese organismo, iniciados a raíz de una denuncia similar a la traída ante esta Defensoría del Pueblo.

Posteriormente, se remitió un segundo pedido de informes, y se procedió a tomar vista de los actuados antes mencionados en sede de ANMAT. Para ello, funcionarios de la Institución se apersonaron en el organismo, mantuvieron una reunión con personal y funcionarios responsables y extrajeron fotocopias de cada uno de los expedientes, labrando un acta en la que se manifestó lo actuado (ver fs. 142/146 vta. Act. N° 11298/02). A la luz de dichos expedientes, fueron analizados cada uno de los casos denunciados, de los que se dará cuenta en párrafos subsiguientes.

III.2) Respuesta de ANMAT. Informe preliminar sobre los incumplimientos:

Antes de describir los casos que fueron analizados, resulta adecuado expresar una síntesis de los resultados obtenidos.

En primer lugar, se verá que, de las respuestas brindadas por el organismo de contralor, surge la existencia de una grave situación de inactividad por parte del mencionado organismo y como consecuencia de ello, una verdadera falta de aplicación de la Disposición 5330/97.

Asimismo, es notable la histórica conducta omisiva por parte del organismo de contralor, en cuanto a los deberes y facultades que le otorga la disposición, desde su entrada en vigencia hasta la actualidad.

En tal sentido, vale la pena apuntar la respuesta textual dada por ANMAT ante la pregunta de si el organismo previó mecanismos “de oficio” para tomar conocimiento de investigaciones clínicas que llevaran a cabo violando la norma: *“...no se encuentran previstos mecanismos para tomar conocimiento de oficio de la existencia de trabajos de investigación en seres humanos que se realicen sin cumplimentar con la Disposición ANMAT n° 5330/97, desconociendo si el área técnica competente ha implementado medidas tendientes a tal fin”*, fue lo expresado por la Dirección de Asuntos Jurídicos de ANMAT mediante dictamen N° 740/03, cuya copia obra a fs. 157 de la actuación DP de referencia.

Otro dato que debe resaltarse es la respuesta brindada por el señor Interventor de ANMAT a fs. 154 de la mencionada actuación DP N° 11298/02, en la que aquél expresó que *“se informa que no se tuvo acceso a los trabajos de investigación presentados en el Congreso anual organizado por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) de los años 1998, 1999 y 2000”*; así como lo dicho por la Dirección de Asuntos Jurídicos en cuanto a que, sobre esos trabajos, *“esta DAJ no cuenta con información”* (ver fs. 156 Act. N° 11298/02).

En segundo lugar, y en lo que se refiere exclusivamente a la conducta de ANMAT en la tramitación de las denuncias iniciadas en el organismo, se han podido verificar graves incumplimientos e irregularidades que se detallarán *infra*. No obstante resulta útil adelantar que la intervención de la Dirección de Asuntos Jurídicos, por acción u omisión, tuvo como único resultado la falta de aplicación de las normas previstas en la Disposición ANMAT 5330/97. La mayoría de los expedientes fueron intempestivamente interrumpidos y paralizados en la Dirección antes nombrada y, en los pocos casos en los que se pronunció (sólo tres), mediante argumentos carentes de pertinencia y aseveraciones arbitrarias, pretendió restringir al máximo las competencias de contralor de ANMAT, o lo que es peor, efectuar una modificación “de hecho” del ámbito de aplicación de la

Disposición ya citada. A más de lo expuesto, debe añadirse que las autoridades superiores del organismo, no impulsaron los procedimientos, ni tomaron medidas respecto a la inactividad de la asesoría jurídica.

Por último, y como corolario de las graves anomalías ya nombradas, vemos que abundan irregularidades administrativas tales como inconsistencia de fechas, refoliados de los que no se ha dejado constancia, matasellos de correos superpuestos y otras tales como largos plazos de inactividad y falta de impulsión de medidas que aparecerían como las pertinentes, razonables, necesarias de acuerdo a los principios que rigen el expediente administrativo y la diligencia que normalmente debe tener el funcionario público.

En conclusión, los casos investigados por esta Defensoría que se describirán en los párrafos siguientes dan cuenta una grave conducta omisiva por parte de ANMAT consistente en la sistemática falta de contralor sobre las experimentaciones en farmacología clínica.

Los casos se describen, en forma ordenada; en primer lugar aquéllos en los que la DAJ no se expidió, y que quedaron paralizados por falta de impulsión, y en segundo lugar aquéllos en los que obra dictamen de la Dirección citada. Cada uno de ellos se explica considerando 1º) el contenido del “abstracto” publicado; 2º) la respuesta brindada por ANMAT al Defensor del Pueblo, ante el primer pedido de informes que se le remitió; 3º) el contenido del expediente administrativo en que tramita en ANMAT, y que fuera iniciado ante una denuncia concreta sobre cada una de las investigaciones en situación irregular.

III. 3 Casos en los que la DAJ (Dirección de Asuntos Jurídicos de ANMAT) no se expidió:

CASO 1 -

“abstracto” N°. 626 publicado en ASCO 2001:

Se trata de una investigación en farmacología clínica que estudia una nueva indicación de una droga ya aprobada. La droga se denomina GEMCITABINA (se encuentra aprobada para tratamientos de cáncer de páncreas) y se investigó su aplicación en cáncer de vía biliar avanzado.

Se presenta como una investigación en Fase II, es decir que estudió la respuesta de la enfermedad cáncer de vía biliar frente a esta droga. No obstante ello, surge del “abstracto” que también se midió la toxicidad de la droga.

La investigación fue realizada parcialmente en Argentina, desde julio de 1997 hasta noviembre de 2000.

El “abstracto” publicado expresa: *“se evaluaron 42 pacientes por nivel de toxicidad y 39 para respuesta. Encontramos 1/39 respuesta total (3%), 13/39 respuestas parciales (33%), para una proporción de respuesta global de 14/39 (36%)...”*. Además indica que *“el compuesto justifica posible evaluación adicional en combinación con otros agentes”*. (Fuente: Libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 626, 157^a, 2001).

Luego de remitido el pedido de informes a ANMAT para que informe la situación jurídica de esta investigación, el organismo respondió que *“se solicitó información mediante expediente 1-47-9766-01-6. Se trata de un estudio clínico con una droga ya aprobada (para) nueva indicación. Fue derivado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos a la Intervención de Anmat para*

que se tomen las medidas que estime corresponder con fecha 10-6-2002. En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de Aplicación y alcances de la Disposición 5330-97. Actualmente se halla en la Dirección de asuntos Jurídicos". (fs. 121, act. DP 11298/02).

De la respuesta brindada por ANMAT se desprende que la Coordinación técnica del organismo evaluó la información plasmada en el "abstracto", especificando que el estudio publicado requería la autorización previa de ANMAT, por entrar en el ámbito de la Disposición 5330/97.

Corresponde aclarar que, si bien se llevó a cabo en Argentina y en Chile, el organismo tiene competencia para controlar lo efectuado en nuestro país, donde intervinieron cuatro centros asistenciales de las ciudades de Salta, San Salvador de Jujuy, San Miguel de Tucumán y Viedma.

Del expediente administrativo mencionado surge que a fs. 2, 4 y 5 (refoliado) ANMAT remitió pedidos de información a tres de los centros investigadores. A fs. 19/40 luce agregada la respuesta de uno de los investigadores requeridos (Salta) quien indica *"En 1999 la información acerca de la eficacia de gemcitabina en el cáncer de vesícula era contradictorio (...), era importante confirmar la eficacia de drogas como la gemcitabina (...). Para confirmar el efecto por cuestiones estadísticas debe recolectarse la experiencia de un buen número de pacientes"; "De buena fe no teníamos conocimiento de que el mismo debía ser reportado al ANMAT".* Agrega que *"ningún paciente pagó la droga. Las obras sociales que otorgaron el medicamento lo aprobaron previa auditoría".* Finalmente manifiesta que *"... como coordinador de este instituto no he recibido dinero alguno, ni siquiera para soportar los costos del congreso donde fue presentado".* Adjunta el protocolo de investigación y copia de una nota de la que surge el consentimiento informado (con un testigo) para la realización del tratamiento de uno solo de los pacientes incluidos.

Nótese que el responde expresa que los tratamientos fueron pagados por las obras sociales, quienes otorgaron los medicamentos ¿Conocían que se trataban de tratamientos realizados en el ámbito de una investigación de farmacología clínica? Ello no surge del expediente. ANMAT no realizó ningún tipo de gestión administrativa a efectos de conocer la respuesta, ni mencionó que, en orden a las disposiciones de la norma, estaríamos ante una irregularidad.

El expediente se halla interrumpido sin ningún movimiento desde la incorporación de la documentación remitida por el investigador, cuya fecha de agregación al expediente se desconoce, toda vez que carece de constancia de recepción. La última fecha cierta del expediente ha sido corregida de puño y letra, sin haberse salvado la tachadura. Por ello, es dudoso si se trata de junio o julio de 2002.

CASO 2 -

“abstracto” N°. 793 publicado en ASCO 2001:

Se trata de una investigación clínica referida a una nueva aplicación de las drogas GEMCITABINA y CISPLATINO. La GEMCITABINA, como ya se ha dicho, es una droga aprobada para cáncer de páncreas y el CISPLATINO para cáncer de bronquial a pequeñas y no pequeñas células, tumores de testículos y cáncer de ovarios, entre otros.

Esta combinación se aplicó a pacientes con cáncer de vejiga avanzado, todos ellos de entre 68 y 85 años.

El estudio, no sólo tuvo por objeto la respuesta de la combinación de drogas en el cáncer de vejiga, sino también medir la toxicidad de aquélla. Ello es lo que surge del “abstracto” 793 en el que fue publicada la investigación, en

cuanto expresa: *“este estudio Fase II se planeó para determinar la viabilidad, eficacia y toxicidad de G+CDDP en pacientes mayores de edad...”*

Se trataron 22 hombres y 5 mujeres de edad promedio 74 años.

El estudio en su totalidad se realizó íntegramente en un centro asistencial de la República Argentina y su inicio fue posterior a la entrada en vigencia de la Disp. 5330/97.

Nótese que el “abstracto” mencionado expresa: *“desde marzo 1999 hasta noviembre de 2000, se reclutaron 27 pacientes con enfermedad mensurable...”*. Asimismo se concluye que la combinación de GENCITAMINA y CISPLATINO *“es un régimen efectivo y, en esta dosis, y con este programa de administración es, por lo general bien tolerado por los pacientes mayores de edad con ABC”*. (Fuente: Libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 793, 199 a, 2001)

Al la requisitoria del Defensor del Pueblo, ANMAT contestó que realizó un pedido de informes mediante el expediente 1-47-9763/01-5 al centro asistencial investigador el día 24 de agosto de 2001, reiterándose por falta de respuesta el día 24 de septiembre de 2001, y el día 14 de abril de 2002. (fs. 122, act. DP 11298/02).

Sin embargo, de la lectura del expediente surge que la fecha de la segunda notificación se realizó el 28 de septiembre de 2001 y la última se remitió el día 30 de septiembre de 2002.

Ninguna de las notificaciones fueron respondidas por la investigadora ni se recibió información alguna del grupo investigador ni del establecimiento en el que se llevó a cabo el estudio.

ANMAT no instó nuevos procedimientos ni arbitró medidas complementarias.

A fs. 13 del expediente de ANMAT, se agrega una nota (sin número, fechada el 20 de enero sin indicación de año) de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos dirigida al Señor interventor de ANMAT. La misma expresa respecto a la investigación en análisis: *“...se observa que se trataría de un ensayo clínico y que, por lo tanto se hallaría alcanzado en el ámbito de aplicación y alcances de la Disposición ANMAT 5330/97, según el Capítulo II de dicha disposición. Dado que dicho ensayos (sic) no fue presentado para su aprobación ante esta Administración se observa un incumplimiento con lo establecido por la misma (...) . Se derivan los presentes actuados a fin de que la Intervención tome las medidas que estime corresponder”*.

Finalmente, a fs. 14 (última del expediente), en fecha 22 de enero de 2003, el Subinterventor de ANMAT remitió el mismo a la Dirección de Asuntos Jurídicos del organismo *“para su conocimiento y se solicita que inicie la acción legal que corresponda”*. Posteriormente el expediente no tuvo nuevos movimientos.

Nótese que los pacientes pertenecen a una población especialmente protegida por la Disposición.

El expediente se halla paralizado en la foja 14 desde el día 22 de enero del corriente año.

CASO 3 -

“abstracto”. N° 822 publicado en ASCO 2001:

Se trata de un estudio de tolerancia y eficacia de una combinación de drogas en personas con cáncer de cuello de útero. Una de esas drogas, el CISPLATINO, se halla aprobada para esa enfermedad. La otra droga utilizada, la GEMCITABINA, se halla aprobada para cáncer de páncreas. El Estudio prueba

tolerancia y eficacia de una combinación de drogas para una nueva indicación (el cáncer de útero). En tal sentido, el “abstracto” en el que se publicó la investigación expresa que “el objetivo” es *“determinar la máxima dosis tolerable y la toxicidad dosis limitante de GEMCITABINA en combinación con CISPLATINO con radioterapia concurrente en el cáncer cervical localmente avanzado y determinar el perfil de seguridad y actividad antitumoral de la combinación”*.

La investigación se llevó a cabo entre el mes de julio de 1999 y noviembre del año 2000. Es decir, que fue iniciada con posterioridad a la entrada en vigencia de la Disp. 5330/97. Asimismo, el estudio se llevó a cabo en diversos establecimientos, todos ellos de la República Argentina (3 establecimientos, en San Miguel de Tucumán, Comodoro Rivadavia y Provincia de Misiones).

En cuanto a los pacientes, el “abstracto” menciona que: *“fueron elegibles pacientes con LACC (cáncer cervical localmente avanzado), confirmado histológicamente sin tratamiento, función orgánica adecuada y luego de la firma de un consentimiento informado”* y que *“se incluyeron 29 pacientes en niveles de 4 dosis de G (Gemcitabina), edad promedio 46 (22/70)”*.

La conclusión publicada indica que *“...esta combinación parece ser altamente activa y merece mayor investigación en una investigación clínica aleatoria”*. (Fuente: Libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 822, 206^a, 2001).

Ante el pedido de informes del Defensor del Pueblo de la Nación, ANMAT contestó que *“Se solicitó información mediante expediente 1-47-9766/01-6. Fue derivado por la Coordinación de evaluación de medicamentos a la intervención de ANMAT para que se tomen las medidas que estime corresponder con fecha 10-06-2002. En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de aplicación y alcances de la Disp. 5330/97. Actualmente se halla en la Dirección de Asuntos Jurídicos”*.(fs. 118 Act. DPN 11.298/02).

De la lectura de dicho expediente tramitado en sede de ANMAT, surge que: el día 24 de agosto de 2001 la Comisión Interventora del organismo remitió pedidos de información a los directores de las instituciones donde se llevó a cabo la investigación. (fs. 1 y 3).

Luego de diversas constancias que dan cuenta de la intervención de la Comisión ad-hoc conformada por agentes del organismo y un experto farmacólogo designado a fin de discutir el tratamiento que se daría a la denuncia, se agrega a fs. 16 nota de la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos de fecha 10 de junio de 2002, es decir, casi un año después de iniciado el expediente, en la cual el Coordinador de dicha Comisión expresa respecto al estudio en análisis: *“se observa que se trataría de ensayos clínicos y que por lo tanto se hallarían alcanzados en el ámbito de aplicación y alcances de la disposición ANMAT 5330/97 según Capítulo II de dicha disposición. Dados que dichos ensayos clínicos no fueron presentados para su aprobación ante esta administración se observa un incumplimiento con lo establecido por la misma”*.

A fs. 17 el Subinterventor de la ANMAT remite las actuaciones a la Dirección de Asuntos Jurídicos a fin de que evalúe *“si corresponde la iniciación de un sumario administrativo”*. Esta remisión data del día 20 de junio del 2002 . Seguidamente, se agregan documentaciones que pertenecen al “abstracto” 626, que nada tiene que ver con el expediente ahora analizado.

No existe constancia alguna de que los investigadores hubieran contestado el pedido de información, ni tampoco de actuaciones por parte de la autoridad administrativa. De ello se deduce que desde el día 20 de junio de 2002, en lo que respecta al “abstracto” 822, el expediente se halla paralizado sin que exista justificativo alguno.

CASO 6 -

“abstracto” 1857 publicado en ASCO 2001:

Esta investigación en farmacología clínica estudió la aplicación de una dosis superior a la aprobada de la droga PACLITAXEL en casos de cáncer de mama con metástasis.

Asimismo, se modificó la administración de medicamentos corticoides, los cuales tienen la función de contrarrestar las reacciones alérgicas causadas por el Paclitaxel.

Es decir, se trata de una investigación para una nueva posología de una droga aprobada para la indicación de cáncer de mama.

Según el “abstracto” se analizó *“el impacto del tratamiento prolongado sobre cumplimiento, respuesta, tiempo prolongado de evolución y sobrevida en 46 pacientes”*, indica asimismo que la edad promedio fue de 62 años ya que se evaluaron pacientes de entre 35 y 86 años. Entre las conclusiones se indica que se trata de un programa bien tolerado, que “un determinado subgrupo de pacientes”, en etapa de premenopausia, *“pareció alcanzar ventajas significativamente mayores”*, y finalmente que *“esta información alentadora del uso clínico con monoquimioterapia necesita ser confirmada con estudios aleatorios”*. (fuente libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 1857, 27 b, 2001).

La investigación se efectuó completamente en la República Argentina, en dos centros hospitalarios de la Ciudad de Buenos Aires y la Provincia de Buenos Aires, omitiéndose el dato correspondiente al período en el que se llevó a cabo.

Solicitado el pedido de informes de esta Defensoría, ANMAT respondió que *“Se solicitó información mediante expediente 1-47-9761-01-8. (...). Si bien el estudio se realizó previamente a 1997, en el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de Aplicación y alcances de la Disposición (SPyC)*

3916/85 (...). Actualmente se halla en dirección de Asuntos Jurídicos". (fs. 118, act. DP 11298/02).

Visto el expediente mencionado en el párrafo anterior, surge que con fecha 14 de agosto de 2001 la Comisión Interventora de ANMAT remitió un pedido de información al Director de uno de los centros hospitalarios en el que se llevó a cabo el estudio (fs. 1 refoliado).

A fs. 2/7 corre agregada la respuesta del principal investigador. La explicación dada acerca de la falta de solicitud de autorización, como se verá más adelante, se repite en muchos casos en que aparecen incumplimientos. Estimó el director del Hospital requerido: *"En el año 1997 quizás no hubiera requerido autorización del ANMAT, a lo sumo simple notificación, por cuanto la literatura internacional sobre la forma de aplicar el paclitaxel en USA, Europa e incluso en Argentina constituía una referencia cuantiosa de práctica activa, que de ninguna manera pudiera ser denominada estudio"* (fs. 4)

Esta explicación del profesional médico, así como las que han dado otros profesionales en otros casos, pretende fundar la falta de solicitud de autorización a ANMAT, en el hecho de que el objeto de investigación ha sido previamente "probado" o "estudiado", o que es de habitual uso en la práctica médica de consultorio. Ello se basa en un error conceptual, a saber: esas circunstancias (existencia de pruebas anteriores; consenso médico acerca de la eficacia de la droga estudiada fuera de indicación) resultan irrelevante a los fines de la aplicación de la Disposición 5330/97-ANMAT (o de las anteriores aplicables), porque la disposición mencionada establece su ámbito de aplicación sobre las investigaciones clínicas que estudian la aplicación de drogas o posologías que no están aprobadas por la autoridad de contralor. **Por ello, las investigaciones en farmacología clínica que estudian una indicación no aprobada o una**

posología no aprobada por la autoridad de contralor, requieren autorización de ANMAT.

Aclarado esto, y continuando con el relevamiento del expediente:

a fs. 13, y en fecha 20 de mayo de 2002, obra el dictamen de la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos, expresando que si bien el estudio no se hallaba sujeto a las normas de la disposición 5330/97, encuadraba en otra disposición que, al tiempo de efectuarse el estudio, disponía que *“Los sujetos de existencia física o ideal que deben realizar estudios o investigaciones de Farmacología Clínica deberán solicitar autorización a este Ministerio...”*, y sigue el mencionado dictamen indicando que *“...no obran constancias de aprobación del estudio de referencia”*.

El día 07 de junio de 2002, y en base al dictamen antes mencionado, el Señor Interventor remitió el expediente a la Dirección de Asuntos Jurídicos, para que se evalúe *“la necesidad de iniciar un sumario administrativo”*. Dicha remisión consta a fs. 14, última del expediente en cuestión. Pasado cerca de un año, el expediente no ha tenido nuevos movimientos y desde esa fecha se halla paralizado en la mencionada Dirección.

CASO 7 -

“abstracto” 1934 publicado en ASCO 2001:

Se trata de una investigación en farmacología clínica para una nueva combinación no aprobada, que se administra a pacientes con cáncer de mama avanzado, antes tratados con ANTRACICLINA. Se combinan las drogas DOCETAXEL y CISPLATINO. Sólo la primera de ellas se halla aprobada para este tipo de cáncer.

El “abstracto” publicado indica que *“Para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación... se trataron 36 pacientes... “.* Luego de aclarar los criterios de elección de los mismos, expresa que *“alrededor de 11/2000, se evaluaron 31 pacientes para efectuarles un seguimiento: 21 estaban vivos...”*. En “conclusiones” se indica que la combinación tiene un *“perfil de seguridad aceptable”*. (Fuente: Libro de Resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 1934, 47 b, 2001).

El estudio se realizó en diversos centros médicos de la República Argentina (tres centros de Provincia de Buenos Aires), durante el período agosto de 1998 a noviembre de 2000.

La información contenida en la respuesta que oportunamente remitiera ANMAT a esta Defensoría, solamente manifiesta que se solicitó información mediante expediente 1-47-9922-01-4. (fs. 122, act. DP 11298/02).

De la vista de dicho expediente, en el cual se analizan diversos estudios, surge que a fs. 6 ANMAT solicitó información al Director de una de las instituciones participantes. Dicha comunicación nunca fue respondida. Luego de las constancias obrantes que dan cuenta de las reuniones llevadas a cabo por la comisión ad-hoc interviniente, a fs. 29 ésta se expidió el 21 de enero de 2003, por nota que incluye éste y otros estudios analizados en el expediente, en los siguientes términos: *“...esta Comisión considera que se trata de un ensayo de nueva indicación y nueva posología”,* y elevándose a la Intervención los actuados, atento al incumplimiento comprobado, *“a fin de que se tomen las medidas que estime corresponder”*.

El 23 de enero de 2003, en foja no foliada (última del expediente), el Señor Subinterventor de ANMAT derivó los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos, a fin de que *“determine la acción legal correspondiente”*.

Posteriormente no se registraron nuevos movimientos impulsorios, quedando el expediente paralizado.

CASO 9 -

“abstracto”. 2150 publicado en ASCO 2001:

Se trata de una investigación clínica para una nueva indicación y una nueva posología (dosis) de una combinación de drogas en pacientes con cáncer cervical avanzado. Las drogas administradas son GEMCITABINA y CISPLATINO.

El “abstracto” indica que, entre julio y octubre de 2000, *“se incluyeron 15 pacientes edad promedio: 52 años”*. Asimismo expresa que *“como los primeros tres pacientes suspendieron la quimioterapia concurrente debido a toxicidad hematológica (...), se redujo Cisplatino a una vez por semana”*.

Cabe destacar que entre los resultados se publica lo siguiente: *“Toxicidad: solamente un paciente retrasó una semana la primera braquiterapia y suspendió una infusión de quimioterapia por dolor abdominal y fiebre. Dos pacientes no pudieron recibir una aplicación de quimioterapia por toxicidad hematológica. Hubo una muerte durante el tratamiento debido a infarto agudo de miocardio...”*.

En cuanto a la evaluación, ésta incluyó a *“doce pacientes en busca de respuesta al mes, a los dos meses y a los tres meses después de finalizado el tratamiento”*.

Finalmente, indica el “abstracto” que al tiempo de su publicación el estudio seguía en curso. (fuente: libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 2150, 100 b, 2001.)

El estudio se realizó íntegramente en un hospital dependiente de la Universidad de Buenos Aires, en Argentina, entre julio y octubre de 2000.-

Remitido el pedido de informes a ANMAT, el organismo contestó que *“se trata de un estudio con drogas ya aprobadas para una nueva indicación. Se solicitó información mediante expediente 1-47-9758-01-9 . Fue derivado por la Coordinación de Evaluación e Medicamentos a la Intervención de ANMAT para que se tomen las medidas que estime corresponder con fecha 20-5-2002. En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de aplicación y alcances de la Disposición 5330/97. Actualmente se halla en la Dirección de Asuntos Jurídico.”* (fs. 119/20, act. DP 11298/02).

Se aclara que la referencia al número de expediente es errónea, toda vez que de la documentación recabada al tomarse vista de los expedientes surge que el análisis de este estudio clínico tramita por expediente 1-47-6589-02-8.

Visto el último mencionado, surge que el día 4 de julio de 2002 ANMAT remitió pedido de informes al Director del Instituto de Oncología en el que se realizó el estudio. (fs. 1).

El día 15 de julio de 2002 aquél remitió respuesta a ANMAT (fs. 3), indicando que el estudio cuenta con la aprobación del Comité de Etica y del Comité de Docencia e Investigación, sin acompañar constancias al respecto. También menciona la respuesta que los pacientes firmaron consentimiento informado de lo cual tampoco se adjuntó copia. Contradictoriamente, que *“fotocopias de los mismos están a disposición de ANMAT”*. (las mismas, nunca fueron solicitadas).

En cuanto a la aprobación de ANMAT, el Director del Instituto, en el responde mencionado, efectúa una manifestación similar a la que ya se describiera en un caso anterior: *“entendemos que no es necesaria la aprobación del ANMAT por tratarse de drogas previamente aprobadas por esa administración y disponible para su empleo por los oncólogos de nuestro medio”* (fs. 3). Nuevamente habría que aclarar que las drogas utilizadas no están

aprobadas para la indicación que se evalúa en la investigación, sino para otra indicación.

El día 5 de agosto de 2002 se expidió la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos expresando en lo pertinente que: *“a pesar de lo expuesto, al tratarse de un ensayo clínico en que se administra una droga aprobada, en una nueva indicación diferente a la aprobada por prospecto, se halla alcanzado en el ámbito de aplicación y alcances de la Disposición ANMAT 5330/97 según el Capítulo I de dicha Disposición. Dado que dicho ensayo clínico no fue presentado para su aprobación ante esta Administración se observa un incumplimiento con lo establecido por la misma”* (fs. 4).

A fs. 5 el Subinterventor de ANMAT remitió las actuaciones a la Dirección de Asuntos Jurídicos *“para su información y opinión sobre el incumplimiento...”*.

Dicha remisión tuvo lugar el 16 de agosto de 2002, fecha desde la cual el expediente se halla paralizado.

CASO 10 -

“abstracto”. 2784 publicado en ASCO 2001:

Se trata de una investigación para una nueva indicación de una combinación de dos drogas: PACLITAXEL y CARBOPLATINO.

El “abstracto” menciona que el “propósito” del estudio fue *“determinar la eficacia en términos en proporciones de respuesta, duración tiempo de evolución, sobrevida y toxicidad”* de Paclitaxel y Carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón a No Pequeñas Células avanzado.

El estudio se realizó en diversos centros de la República Argentina (Capital Federal, La Plata, Mar del Plata, Córdoba, Rosario).

El período fue entre diciembre de 1996 y octubre de 2000. Expresa el “abstracto” que se incluyeron 136 pacientes *“para evaluar respuesta y toxicidad”*.

La conclusión a la que arribó indica: *“a) este estudio confirma la eficacia y seguridad de la combinación... b) este régimen fue factible de administrar en forma ambulatoria. c) la toxicidad fue moderada”*. (Fuente: libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 2784, 258b, 2001).

La información contenida en la respuesta que oportunamente remitiera ANMAT a esta Defensoría manifiesta que el organismo solicitó información mediante expediente 1-47-9922-01-4 (...).(fs. 121, act. DP 11298/02).

De la vista de dicho expediente, en el cual se analizan diversos estudios, surge que a fs. 2 se solicitó información al Director de una de las Instituciones participantes. Dicha comunicación fue respondida a fs. 10/11. El responde indica que el esquema utilizado constituye uno de los esquemas terapéuticos estándar dentro de la Institución y se citan trabajos *“que justifican la indicación de este tratamiento fuera de un ensayo clínico”*. Asimismo, expresa el investigador que

la asociación de drogas utilizadas *“es considerada como estándar por grupos que lideran la investigación clínica en Estados Unidos”*. Nada contesta respecto a la eventual solicitud de aprobación de ANMAT que debía efectuar el grupo investigador, de acuerdo a la Disposición 5330/97-ANMAT.

Luego de las constancias obrantes en el expediente, que dan cuenta de las reuniones llevadas a cabo por la comisión ad-hoc interviniente, a fs. 29 ésta se expidió el 21 de enero de 2003, por nota que incluye éste y otros estudios analizados en el expediente, en los siguientes términos: *“...esta Comisión considera que se trataría de un ensayo clínico para nueva posología con drogas ya aprobadas”*, y eleva a la Intervención los actuados, atento al incumplimiento comprobado, *“a fin de que se tomen las medidas que estime corresponde”*.

El 23 de enero de 2003, en foja no foliada, el señor Subinterventor de ANMAT derivó los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos, a fin de que *“determine la acción legal correspondiente”*. Posteriormente no se registraron nuevos movimientos impulsorios, hallándose paralizado el expediente desde esa fecha en la Dirección citada.

CASO 11-

“abstracto” 204 publicado en ASCO 2001:

Se trata de un estudio controlado de fase IV, es decir post comercial, llevado a cabo parcialmente en Argentina (Buenos Aires). En tal carácter según lo expresado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos, ante el pedido de informes de esta Defensoría, requiere ser notificado a ANMAT.

No obstante ello, llama la atención que el único centro de la República Argentina que participó de la investigación es una fundación dedicada a la atención de niños. Además, el “abstracto” menciona que se incluyeron 38

pacientes de entre uno y 41 años. Esto quiere decir que si la investigación incluyó, al menos en nuestro país, una población especial de infantes y adolescentes, ANMAT debió evaluar su encuadre en el párrafo primero del capítulo II de la Disposición, requiriendo autorización del organismo.

En cuanto a la respuesta antes comentada dada por ANMAT a esta Defensoría, expresa que no se cumplimentó la notificación obligatoria, de lo cual se informó al Interventor el día 11 de septiembre de 2002 mediante expediente 1-47-9922-01-4 (fs. 120 act. DP 11298/02).

De la vista de dicho expediente, en el cual se analizan diversos estudios, surge que a fs. 5 se solicitó información al Director de la Institución participante.

Luego de las constancias obrantes en el expediente, que dan cuenta de las reuniones llevadas a cabo por la comisión ad-hoc interviniente, a fs. 29 ésta se expidió, en fecha 21 de enero de 2003, por nota que incluye éste y otros estudios analizados en el expediente, en los siguientes términos: *“acerca del resumen sobre tumores de células germinales del SNC (...) debió ser notificado a esta administración”,* y eleva a la Intervención los actuados, atento al incumplimiento comprobado, *“a fin de que se tomen las medidas que estime corresponde”.*

Con fecha 23 de enero de 2003, corre agregada una respuesta de la Institución participante, la que expone *“al momento de ingreso de los pacientes en ese estudio la Disposición de ANMAT 5330/97 no se hallaba vigente. El estudio, que constaba con la aprobación del Comité de Docencia de nuestra Institución, se cerró para ingreso de nuevos pacientes en diciembre de 1996...”.* Estos hechos no fueron corroborados por el organismo.

El día 23 de enero, y en foja no foliada, el señor Subinterventor de ANMAT derivó los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos, a fin de que *“determine la acción legal correspondiente”.* Posteriormente no se registraron nuevos

movimientos impulsorios, hallándose el expediente paralizado en la citada Dirección.

CASO 12 -

“abstracto” 1538 publicado en ASCO 2002:

En esta investigación clínica aparentemente se habría estudiado una población especial de niños; pues justamente fue ejecutada en un hospital dedicado a la atención de infantes.

Una vez requerido el pedido de informes por esta Institución, la respuesta brindada por ANMAT solamente indica que *“fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del mencionado Hospital con fecha 4-1-2000”* (fs. 126, act. DP 11298/02).

No se aclara si encuadra en la disposición 5330/97, si debió ser autorizado o notificado a ANMAT, si se iniciaron actuaciones para determinarlo ni si existe un expediente al respecto.

Tampoco existen constancias de la mencionada aprobación ni de como ANMAT ha tomado noticias del estudio clínico.

CASO 13 -

“abstracto” N° 2025 publicado en ASCO 2002:

Esta investigación clínica estudia una nueva indicación de GEMCITABINA en cáncer de mama.

Se efectuó en diferentes instituciones de la República Argentina (Buenos Aires y Mar del Plata) y una de Perú.

Según la respuesta remitida por ANMAT a esta Defensoría *“se trata de un estudio utilizando drogas ya aprobadas para una nueva indicación terapéutica. Se solicitó información mediante expediente 1-47-6591-02-3. Fue derivado por la*

Coordinación de Evaluación de Medicamentos a la Intervención de ANMAT para que se tomen las medidas que estime corresponder con fecha 11-09-02. En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de aplicación y alcance de la disposición 5330-97. Actualmente se halla en la Dirección de Asuntos Jurídicos” (fs. 126/7 act. DP 11298/02).

El expediente mencionado consta de once fojas. A fs. 1 ANMAT remitió pedido de informe a uno de los hospitales intervinientes, con fecha 4 de julio de 2002.

A fs. 5/9, con fecha el día 2 de septiembre de 2002, lucen respuestas de las autoridades del hospital, incluyendo copia del “abstracto” publicado. La respuesta indica que “... fue concebido como una experiencia de un grupo de oncólogos (...) para corroborar la experiencia en drogas ya ampliamente utilizada por separado y en unión (...), no tratándose por lo tanto de un trabajo de investigación de desconocida eficacia, si no que ya estaban a la venta y eran provista por las obras sociales. Por lo tanto y respondiendo específicamente a las preguntas a Ud. efectuadas, quiero señalar que no hay registro del protocolo ni en el departamento de docencia e Investigación ni en el comité de Etica de nuestro Hospital y nos pareció que por las causas antes mencionadas no se necesitaba autorización del ANMAT.

Se observa no sólo incumplimiento formal de falta de aprobación por parte de ANMAT, sino graves incumplimientos sustanciales como es la falta de firma de consentimiento informado. Nuevamente, como ya se ha visto en otros casos, la respuesta del Director del nosocomio se repite una vez más.

A fs. 10 la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos advierte que “ se trata de un ensayo clínico utilizando drogas ya aprobadas para una nueva indicación de la medicación en estudio y que por lo tanto se halla alcanzado en el ámbito de la aplicación y alcances de la Disposición ANMAT 5330/97 según el

Capítulo II de dicha Disposición. Por ello dicho ensayo hubiera requerido aprobación por parte del Comité de Docencia e Investigación del sitio, de un Comité de Ética independiente y de esta administración. Dado que dicho ensayo clínico no fue presentado para su aprobación ante ninguna de estas tres instancias, se observa un incumplimiento por lo establecido por la norma”.

A fs. 11, última del expediente el Subinterventor de ANMAT remite los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos *“para su conocimiento y acciones que estime corresponder”*. Esta remisión se efectuó el 4 de octubre de 2002, fecha desde la cual el expediente se encuentra paralizado.

Ningún órgano de ANMAT advirtió la gravedad de lo aludido por la respuesta del funcionario del Hospital, ni se efectuaron medidas adecuadas.

CASO 14 -

“abstracto” 892 Publicado en ASCO 2002:

Aparentemente sería la continuación del estudio publicado por el abs. 2150 -2001, ya analizado.

La información obrante en la actuación de esta Defensoría indica que la ANMAT solicitó información mediante expediente 1-47-6589-02-8. Expone la respuesta del organismo que *“fue derivado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos a la Intervención de ANMAT para que se tomen las medidas que estime corresponder con fecha 5-8-2002. En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de aplicación y alcances de la Disposición 5330-97. Actualmente se halla en la Dirección de Asuntos Jurídicos”*. (fs. 128 act. DP 11298/02)

CASO 15 -

Abs. 2204 - 2002

Se trata de una nueva posología de las drogas CISPLATINO y GEMCITABINA en cáncer de pulmón.

De la respuesta al pedido de informes de esta Defensoría surge que *“se solicitó información mediante expediente 1-47-6594-02-4. Fue derivado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos a la Intervención de ANMAT para que se tomen las medidas que estime corresponder con fecha 11-09-2002. En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de aplicación y alcance de la disposición 5330-97. Actualmente se halla en la Dirección de Asuntos Jurídicos”*(fs. 128, act. DP 11298/02)..

En fecha 21 de agosto de 2002 ANMAT remitió pedidos de informes a los Directores de las instituciones intervinientes. Ello consta a fs. 4/5 del citado expediente.

A fs. 7/10 lucen respuestas de ambos directores, en dos notas. La primera de ellas expresa: *“dicha publicación reporta los resultados en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón (...) con drogas ya aprobadas para esa indicación”*. (fs. 7). La segunda asegura: *“...dado que el estudio tenía un objetivo asistencial y “compasional” no fue considerado por nosotros como un trabajo de investigación clínica y por lo tanto no solicitamos la aprobación de un comité de Ética ni el aval del Comité de Docencia e Investigación. Los pacientes no firmaron consentimiento pero fueron cuidadosamente informados de su situación clínica y de sus posibilidades terapéuticas, y aceptaron el tratamiento propuesto”*. (fs. 9/10).

Posteriormente a fs. 11 la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos indica que *“se trata de un caso clínico controlado utilizando una nueva posología de la medicación en estudio y que por lo tanto se halla alcanzado en el ámbito de aplicación y alcance de la Disposición ANMAT 5330/97, según el Capítulo II de dicha Disposición”*.

A fs. 12 se agrega un dictamen que no esta referido a éste sino a otro estudio llevado a cabo por el mismo grupo investigador.

A fs. 13 el señor Subinterventor de ANMAT remitió los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos para que se expida acerca de lo informado a fs. 7 y lo dictaminado por la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos. Dicha intervención data del 4 de octubre de 2002, fecha desde la cual el expediente se halla paralizado.

No fue advertida la gravedad de la falta de consentimiento informado, ni de los restantes requisitos. No se impulsaron medidas adecuadas.

CASO 16 -

“abstracto” 2755 publicado en ASCO 2001:

Según el “abstracto” publicado, se trata de una investigación clínica para evaluar la actividad y toxicidad de un régimen de tres drogas (Vinorelbine, Ifosfamida, y Cisplatino) en dosis bajas en pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

La investigación se llevó a cabo desde septiembre de 1999 hasta junio de 2000. El “abstracto” indica que *“37 pacientes ingresaron a una investigación clínica para determinar la eficacia y toxicidad de esta combinación”; “se incluyeron 40 pacientes, se evaluaron 37 de ellos en busca de respuesta, la edad promedio fue de 63 años ...”*.

El estudio se realizó íntegramente en Argentina (Buenos Aires).

(Fuente: libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 2755, 251b, 2001).

La información contenida en la respuesta que oportunamente remitiera ANMAT a esta Defensoría, manifiesta que el organismo solicitó información mediante expediente 1-47-9922-01-4 (...); (fs. 121, act. DP 11298/02).

De la vista de dicho expediente, en el cual se analizan diversos estudios, surge que a fs. 4 se solicitó información al Director de la Institución participante. Dicha comunicación fue respondida a fs. 12. En ella se indica que el esquema utilizado es estándar, de amplio uso ya que el INSSJP lo considera estándar y provee la medicación correspondiente. Indica también que los pacientes firmaron consentimiento escrito y que no se notificó ANMAT por las causas antes mencionadas.

Nótese que otra vez aparecen manifestaciones que indican que una obra social habría otorgado las drogas utilizadas. No existe ninguna observación al respecto, ni medidas de constatación por parte de ANMAT.

Luego de las constancias obrantes en el expediente que dan cuenta de las reuniones llevadas a cabo por la comisión ad-hoc interviniente, a fs. 29 ésta se expidió el 21 de enero de 2003, por nota que incluye éste y otros estudios analizados en el expediente, en los siguientes términos: *“...esta Comisión considera que si bien es un esquema estándar, debió ser notificado a esta administración con la aprobación de los Comités de Docencia e Investigación y del Comité de Etica. No se halló dicha notificación”*, y eleva a la Intervención los actuados, atento al incumplimiento comprobado, *“a fin de que se tomen las medidas que estime corresponde”*.

El 23 de enero de 2003, en foja no foliada, el señor Subinterventor de ANMAT derivó los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos, a fin de que

“determine la acción legal correspondiente”. Posteriormente no se registraron nuevos movimientos impulsorios.

CASO 17

“abstracto” N° 1936 publicado en ASCO 2001:

Se trata de una investigación clínica para una nueva indicación de una combinación de dos drogas: Docetaxel y Cisplatino, como terapia en el cáncer de mama metastásico.

El “abstracto” menciona que el “objetivo” del estudio fue *“evaluar la factibilidad, respuesta y toxicidad con la combinación de D y C, como terapia de primera línea en pacientes con MBC (cáncer de mama metastásico)”*.

El estudio se realizó íntegramente en Argentina (Buenos Aires). No surge el período en que se llevó a cabo.

La conclusión a la que arribó indica: *“buena respuesta antitumoral, factibilidad y moderada toxicidad”*. (Fuente: libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 1936, 47b, 2001).

Ante el pedido de informe de esta Defensoría, ANMAT omitió remitir información sobre este caso. No obstante ello, en el expediente 47-9922-01-4 aparecen constancias al respecto.

A fs. 7 de dicho expediente, en el cual se analizan diversos estudios, se solicitó información al Director de la Institución participante. Dicha comunicación nunca fue respondida. Luego de las constancias obrantes en el expediente que dan cuenta de las reuniones llevadas a cabo por la comisión ad-hoc interviniente, a fs. 29 ésta se expidió el 21 de enero de 2003, por nota que incluye éste y otros estudios analizados en el expediente, en los siguientes términos: *“...esta Comisión considera que se trata de un ensayo de nueva indicación”*, y eleva a la Intervención los actuados, atento al incumplimiento comprobado, *“a fin de que se tomen las medidas que estime corresponde”*.

El 23 de enero de 2003, en foja no foliada, el señor Subinterventor de ANMAT derivó los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos, a fin de que *“determine la acción legal correspondiente”*. Posteriormente no se registraron nuevos movimientos impulsorios.

III.4) Casos en los que la DAJ se expidió.

CASO 5 -

“abstracto” N° 1052 publicado en ASCO 2001:

Se estudió la eficacia clínica de una combinación de drogas no aprobadas para la aplicación en cáncer de páncreas (í, en cambio, aprobadas para otras indicaciones). En este sentido se expresa el “abstracto” en el que se publicó la investigación: *“...este estudio investiga la eficacia clínica de la combinación de estos dos tratamientos. Se trataron 28 pacientes con PC (Cáncer de Páncreas) avanzado...”*. En cuanto a las conclusiones indica: *“MLC combinado con TBH parece tener actividad antitumoral y sinergista en el PC avanzado”* (Fuente: Libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 1052, 264^a, 2001). El estudio se realizó completamente en Argentina, en diversos centros de atención pública.

Remitido el pedido de informes de esta Defensoría, la respuesta de la ANMAT indicó que fue elevado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos mediante expediente 1-47-9759-01-2 a la Intervención Nacional de ese mismo organismo el 10-6-02, manifestando además que el caso en cuestión encuadra en la normativa analizada. Así, dijo: *“En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de aplicación y alcance de la Disposición 5330-97”*

Visto el expediente mencionado en el párrafo anterior, surge que el 14 de agosto de 2001 la Comisión Interventora de ANMAT solicitó información a los directores de dos de las Instituciones en las que se llevó a cabo el estudio clínico.

A fs. 9/13 del expediente se agrega nota de uno de los Hospitales requeridos, acompañada por: a) copia de una nota por la cual se informó al investigador principal la aprobación de la investigación clínica otorgada por el Comité de Docencia e Investigación del mencionado nosocomio; b) otra nota remitida el día 21 de abril de 1999, por la Secretaría del Comité de Docencia e Investigación del Hospital al Coordinador de Medicamentos de ANMAT. En esta nota (b) la Secretaria del Comité mencionado expresaba respecto a la investigación en cuestión que *“no se consideró procedente remitir información al ANMAT conforme al decreto ley 150/92 artículo 1, pues el presente estudio conlleva un procedimiento clínico que no ensaya ningún procedimiento nuevo”*.

A fs. 15, se derivan las actuaciones para la intervención de la Comisión ad-hoc, la cual se expidió a fs. 18 el día 10 de junio de 2002, informando al señor Interventor que *“...por expediente 1-47-402-99-1 se consideró que estudios como el presentado requiere de autorización previa por parte de esta Administración Nacional en el marco de la Disposición ANMAT 5330/97 de acuerdo a los fundamentos expuestos en informe técnico de fecha 9/02/01 elaborado por el Dr. R. Díez cuya copia se adjunta al presente expediente a fojas 18 a 20”*. Dicho dictamen técnico, que fue suscripto el 9 de febrero de 2001, indica que la investigación analizada *“Evidentemente se trata de un ensayo clínico, como los mismos autores reconocen en la carátula del proyecto, en su desarrollo y en la publicación que han realizado con resultados previos del mismo procedimiento”*, y luego de una vasta descripción técnica concluye *“...el procedimiento referido en el expediente de referencia debería necesitar una solicitud de aprobación por*

la ANMAT, en caso de reunir los requisitos para ser desarrollados de acuerdo a las normativas en vigencia”.

Este informe técnico es curiosamente interpretado por la Dirección de Asuntos Jurídicos en un dictamen (N° 2316/01). Para mayor ilustración se transcribe a continuación la parte del mismo que aquí nos interesa: “(...) se advierte que se plantearon dudas sobre la precedencia o no de una autorización por parte de la ANMAT en los términos de la Disposición n° 5330/97”.

Es decir que ya en el expediente 1-47-402-99-1, la DAJ iniciaba una interpretación que ponía en duda el ámbito de aplicación de la Disposición 5330/97 y la amplitud de las competencias de ANMAT. ¿Qué tuvo en cuenta la DAJ para plantear tal duda? Dos dictámenes propios, la opinión del Comité de Docencia e Investigación del Hospital requerido, y finalmente la opinión técnica del Dr. Diez, que ya se comentara.

Dijimos que la interpretación de la DAJ resultaba curiosa puesto que la pieza suscripta por un profesional idóneo en la materia, el Dr Diez, es clara en cuanto a que la investigación debió ser aprobada por ANMAT; posición que fue luego, abonada por el CEMA, también integrada por médicos y biólogos. ¿Podía la Dirección de Asuntos Jurídicos invalidar la opinión de la asesoría técnica, o más bien en base a ella debía indicar los procedimientos y normas aplicables?. ¿Y qué hizo la DAJ?. Consideró que “...debería citarse al Dr. (investigador médico) (...) para que presente el protocolo de ensayo clínico (...). En caso de que se haya concluido, se le deberá indicar que estudios como el presente requieren la aprobación de esta Administración Nacional, indicándole en su caso los motivos que llevaron a adoptar esta postura”.

Este último párrafo es ilustrativo acerca de la, por lo menos, negligente conducta asumida por la DAJ. Solamente hace falta proceder a la lectura de la Disposición 5330/97 -ver Capítulo V “Del Incumplimiento de la Presente

Normativa” incluido en este informe- para conocer cuáles son las obligaciones de ANMAT ante el incumplimiento de sus disposiciones. ¿La propuesta manifestada por la DAJ -además de su loable intento de docencia- en ese dictamen no implica la renuncia a las competencias propias del organismo?.

Seguidamente de fs. 39 a 41 se agregan notas del Subinterventor, del Coordinador de Evaluación de Medicamentos y de la Jefa de Servicios de Ensayos Clínicos, en las que se informa que el investigador principal habría efectuado su presentación en el expediente 1-47-402-99-1, y una última nota del Coordinador de Evaluación de Medicamentos a la Dirección de Asuntos Jurídicos elevando las actuaciones -exp. N°1-47-9759-01-2- al efecto de su anexión con el mencionado 1-47-402-99-1 que, según se indica, también obraría en la Dirección de Asuntos Jurídicos.

Posteriormente no se realizaron nuevos movimientos, ni los expedientes vinculados han sido agregados.

CASO 4 -

“abstracto” N° 825 publicado en ASCO 2001:

Esta investigación clínica estudió la combinación de dos drogas no aprobadas para la patología cáncer avanzado de cuello de útero. Se trata de las drogas CARBOPLATINO y PACLITAXEL.

Según indica el “abstracto”, el “propósito” de la investigación fue un *“estudio fase II de paclitaxel y carboplatin en pacientes con cáncer cervical avanzado”*.

En cuanto a los pacientes integrados, el “abstracto” indica: *“la elección incluyó: pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia con cáncer cervical*

documentado histológicamente, metastásico, enfermedad mensurable bidimensional y grado de actividad 0-2...”

Se incluyeron 43 pacientes de entre 30 y 73 años, con treinta y dos pacientes “actualmente” evaluables. 11 pacientes murieron por progresión de la enfermedad. 18 pacientes se encuentran vivos.

El estudio se realizó parcialmente en Argentina (Buenos Aires), no aclarándose en el “abstracto” el período en el que se efectuó.

Remitido el pedido de informes por esta Defensoría, se informó mediante nota de la Intervención de la ANMAT que *“Se solicitó información mediante expediente 1-47-9760-01-4. Fue derivado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos a la Intervención de Anmat para que se tomen las medidas que estime corresponder con fecha 20-5-2002. En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de aplicación y alcances de la Disposición 5330-97. Actualmente se halla en la Dirección de Asuntos Jurídicos”* (fs. 120 Actuación DP N° 11298/02).

Analizado el expediente que tramita ante ANMAT surge lo siguiente:

El día 14 de agosto de 2001 el Interventor remitió una solicitud de informes al Señor Director de uno de los establecimientos en los cuales se llevó adelante el estudio.

A fs. 3 del expediente mencionado obra la respuesta del Director Médico de aquella institución. Dicha respuesta indica:

1. que el trabajo *“se basó en un estudio multicéntrico internacional donde nuestra institución actuó como oficina operativa”*;
2. que *“se efectuó como estudio clínico”*;
3. que *“cada institución participante cuenta con la aprobación del Comité de Ética o de Investigaciones correspondiente”*;
4. que *“los pacientes han firmado consentimiento informado”*

5. que *“no se presentó solicitud al ANMAT dado que es un estudio post venta OFF LABEL”*.

Es pertinente agregar que la respuesta no fue acompañada por ninguna documentación que la avale (al menos esto es lo que surge de los expedientes estudiados), ni copias de los consentimientos informados, ni ninguna otra pieza probatoria (las cuales ANMAT tampoco solicitó).

A fs. 10, y con fecha 24 de septiembre de 2001, se agrega el dictamen técnico, firmado por el Coordinador de Evaluación de Medicamentos de ANMAT, en el que declara *“En relación al trabajo (...) el Director Médico del Instituto (...) responde a fs. 3 del presente expediente en el punto 5 “No se presentó solicitud a ANMAT dado que es un estudio post venta OFF LABEL”...Se considera que el uso médico en interés del paciente de drogas ya aprobadas para nuevas indicaciones (no aprobadas según su prospecto) recae en la responsabilidad del profesional y en su conocimiento profundo del fármaco y mientras su intención sea la práctica médica no requiere aprobación de las autoridades regulatorias. Sin embargo la utilización del fármaco aprobado en el marco de un estudio de investigación, cuando la intención principal es desarrollar información acerca de su eficiencia o seguridad requeriría aprobación de la Administración”*.

Es claro que el dictamen, en este punto, distingue la investigación, de la práctica médica en el consultorio. En tal sentido, como ya se ha advertido, es importante comprender que la medicina cura, y la investigación estudia. Así, es posible entender que cuando un medicamento se administre fuera de indicación con el objeto de observar, probar, conocer su toxicidad, eficacia, respuesta, etc. será obligatoria la notificación y aprobación de ANMAT. Obviamente, los pacientes incluidos en la **investigación** reciben un tratamiento y en este sentido son “curados”, “atendidos” etc. y en ello reside el componente “asistencial”. No obstante ello, al ser dichas curas y atenciones los procesos mensurables de

estudio, son parte constitutiva de una investigación en farmacología clínica, la que cae dentro del ámbito de la Disposición 5330/97.

Asimismo, expresa el Coordinador de Evaluación de Medicamentos que: *“los estudios para una nueva indicación están contemplados en el capítulo II de la disposición 5330/97 como que requerirán aprobación por parte de esta Administración. La disposición 5330/97 no diferencia entre los estudios de nueva indicación que serán utilizados para lograr la aprobación de una nueva indicación en el prospecto del producto y aquellos que se llevan a cabo a fin de aumentar la información científica disponible para la atención de los pacientes”.*

La opinión técnica deja claro que tampoco existe diferencia entre los estudios que se efectúan con el sólo objeto de aumentar la información científica, y aquellos otros que tienen como objeto la aprobación de esa nueva indicación en el prospecto del producto a los efectos de la Disp. 5330/97. Todos ellos están incluidos en su ámbito de aplicación.

Finalmente, y en virtud de los motivos expresados, la Coordinación citada eleva los actuados a la Dirección de Asuntos Jurídicos *“a fin de que esa Dirección determine las acciones administrativas y/o legales adecuadas a desarrollar”.*

A fs 12/15 corre agregado al expediente el dictamen de la Dirección de Asuntos Jurídicos. El mismo debe ser especialmente analizado, pues efectúa otra singular interpretación (¿distorsiva?) del dictamen técnico. Concluyendo, igualmente, en otra arbitraria restricción a las funciones de contralor del organismo.

Este dictamen, por ser idéntico en el expediente ahora estudiado y en el siguiente, se analizará posteriormente a la narración de aquél.

Resultan sumamente relevantes los pasos procedimentales subsiguientes: Con posterioridad al informe de la Dirección de Asuntos Jurídicos,

el Coordinador de Evaluación de Medicamentos remitió el expediente a la Jefa del Servicio de Ensayos Clínicos para su análisis y consideración por la Comisión Asesora y Evaluadora de Ensayos Clínicos.

A pedido de la Comisión Interventora los actuados pasan para la intervención de la comisión ad-hoc para el análisis de la documentación (fs. 17, 17/12/01).

Dicha Comisión se expidió el día 20 de mayo de 2002 (confirmando lo que ya había expresado la Coordinación de Evaluación de Medicamentos en el dictamen técnico antecedente de fs 10/11), expresando que el trabajo analizado *“se trata de un ensayo clínico controlado y (...) por lo tanto se halla alcanzado del ámbito de aplicación y alcances de la Disposición ANMAT 5330/97 según el capítulo II de dicha Disposición. Dado que dicho Ensayo Clínico no fue presentado para su aprobación ante esta Administración se observa un incumplimiento con lo establecido por la misma”* (fs. 21).

En fecha 31 de mayo de 2002, y en hoja sin foliar se agrega nota del Subinterventor de ANMAT en la que expresa: *“...atento a lo actuado esta Intervención considera que debe efectuarse una investigación, en consecuencia se remite los presentes actuados a los fines de que se proceda a la instrucción del sumario pertinente”*

Finalmente a fs. 23, última del expediente en análisis, el Departamento de Sumarios de la Dirección de Asuntos Jurídicos solicita al Departamento de Dictámenes que indique persona física o jurídica a la que debe instruirse sumario y normativa legal presuntamente infringida. Esta actuación tuvo lugar el día 10/06/02, posteriormente no hubo nuevos movimientos.

De la vista de los actuados, se observa que existe otro expediente en el que se requirió información sobre idéntico estudio clínico, dirigido a otro de los centros intervinientes. Se trata del expediente N° 1-47-9758-01-9. En éste luce a

fs. 3/20 (refoliado) respuesta del hospital requerido. Posteriormente se agregan idénticos dictámenes de la CEMA y de la DAJ (fs. 27/28 y 29/32, respectivamente), y finalmente a fs. 38 en fecha 20 de Mayo de 2002, obra nota de la Comisión Ad-Hoc interviniente, en la que se indica que “...se observa que se trata de un ensayo clínico controlado y por lo tanto se halla alcanzado en el ámbito de aplicación y alcances de la Disposición ANMAT 5330/97...” .

Posteriormente se agrega a fs. 39, en fecha 31 de Mayo de 2002, nota de remisión a la DAJ por parte del Sr. Subinterventor de ANMAT, “a los fines de que proceda a la instrucción del sumario pertinente”. Y a fs. 40, luce providencia del departamento de Sumarios en la que solicita al Departamento de Dictámenes, persona física o jurídica a la que debía instruirse sumario, y normativa presuntamente infringida.

Desde el día 10 de Junio de 2002 no se registran movimientos al respecto.

CASO 8 -

“abstracto” 2063 - 2001:

Se trata de una investigación para una nueva indicación de la droga TOPOTECAN. Esta droga se encuentra aprobada para cáncer de ovario y cáncer de pulmón. En el caso descrito se investigó su utilización en cáncer de células cerebrales (Glioma). Cabe aclarar que existe un tratamiento standard para esta patología. Se trata de la droga denominada BCNU.

El “abstracto” publicado expresa: “*Investigamos tolerancia y eficacia cuando se administra TPT inmediatamente después del diagnóstico en forma concomitante con radioterapia estereotáctica (...) y como terapia adyuvante en pacientes con diferentes formas de glioblastoma...*”.

Se trataron 45 pacientes de edad promedio 58 años. Es lo que surge del “abstracto”, en cuanto especifica *“Se incluyeron cuarenta y cinco pacientes en esta investigación clínica en curso...”*. Es interesante agregar que el mencionado “abstracto” expresa *“Debido a los resultados obtenidos, decidimos investigar la eficacia del TPT en pacientes con alto grado de gliomas recurrente. Se incorporaron cuarenta y tres pacientes en este estudio...”*. Las conclusiones mencionan que el tratamiento *“...parece ser bien tolerado... las respuestas y la evolución de sobrevivida (...) es promisoria”*. (Fuente: Libro de resúmenes XXXVII Am. Soc. Clin. Oncol. Abst. 2063, 78 b, 2001).

La respuesta de ANMAT al pedido de informes remitido por esta Defensoría, indica que *“Fue derivado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos a la Intervención Nacional de Anmat para que se tomen las medidas que estimen corresponder con fecha 24-5-2002 (expediente 1-47-8102-01-5). En el informe se menciona que se hallaría contemplado en el ámbito de Aplicación y alcances de la Disposición 5330-97. Actualmente se halla en la Dirección de Asuntos Jurídicos”*.

Del expediente mencionado por la Coordinación, surge que el día 14 de agosto de 2001 la Comisión Interventora remitió un pedido de información al Director del Hospital interviniente (fs. 14). Dicha solicitud fue contestada el 23 de agosto de 2001. La respuesta indicaba, entre otras cosas, que *“... la droga se utilizó en estos pacientes en forma compasiva”; “...todos estos pacientes no tenían ninguna otra alternativa de tratamiento por lo cual se considera terminales...”; “... la droga se halla disponible en el comercio”; “... los pacientes fueron informados uno a uno”; “...se les comunicó que el tratamiento y sus resultados serían registrados”; “... asimismo se le hizo firmar aceptación sobre el uso de la medicación y sus toxicidades”; “... no tuvimos eventos adversos ni mortalidad asociados al uso de Topotecan”*.

A fs. 52 corre agregada nota de la Comisión Interventora al investigador principal en la que se solicitan aclaraciones y nuevas informaciones, entre ellas listado de pacientes terminales identificados por códigos o iniciales, edad, tipo tumoral y estadio. Asimismo, se solicitó aclaración acerca de si el consentimiento fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y si el presunto uso compasivo fue aprobado por el Comité de Docencia y el Comité de Ética.

A fs. 59 se agrega otra nota de los investigadores en la cual se aclara que *“... NO se solicitó aprobación en el ANMAT debido a que la disposición 5330/97 hace referencia a Estudio de Investigación Clínica”*, agregándose posteriormente copia de documentación relativa a la investigación hasta fs. 139.

La Coordinación de Evaluación de Medicamentos se expidió en dictamen que corre agregado a fs. 140/141. En el mismo expresa: *“... el Topotecan si bien se halla aprobado por esta Administración, no fue utilizado por los profesionales para la indicación que constan en los prospectos aprobados por ANMAT ni en la línea terapéutica para la patología. Los profesionales aducen el llamado uso “off label” o fuera de indicación habitual del fármaco (...). No se aporta la aprobación del Comité de Ética del Hospital, la cual fue solicitada por ANMAT según consta a fs. 14”*. Indica también el Coordinador que el grupo investigador no solicitó aprobación de ANMAT y que adujo que se trató de un uso compasivo.

Finalmente el citado Coordinador de la ANMAT explica, tal como lo hiciera en el dictamen técnico emitido en el expediente analizado anteriormente, la diferencia que existe entre el uso del medicamento fuera de prospecto en la simple práctica médica y la utilización de drogas en una nueva indicación para aumentar la información científica disponible o para lograr la aprobación de aquella nueva indicación en el prospecto (ver comentarios del caso anterior).

Se agrega a fs. 142/145, dictamen de la Dirección de Asuntos Jurídicos que será analizado juntamente con el caso N° 4 por compartir sus términos. No

obstante ello, es atinado decir que el dictamen concluye que ANMAT “ *no cuenta con facultades para fiscalizar y/o controlar el ejercicio del profesional que administra un medicamento para una indicación no autorizada en su prospecto*”, pretendiendo confundir los conceptos de práctica asistencial e investigación, y anulando así las facultades de contralor del organismo.

Al igual que en el caso anterior, la Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos emitió dictamen (fs. 149) confirmando lo ya expresado por el dictamen técnico de fs.140/141 y agregando nueva información.

Expresa el mismo que “... *esta Comisión opina que el resumen señalado no se encuadra dentro de la descripción transcripta de Uso Compasivo de Medicamentos*”. Asimismo sigue diciendo la Comisión que “... *en base al resumen y los Formularios presentados a fs. 115 a 126 y la Hoja de Información, para el paciente a fs. 127 a 132 (...) el referido resumen corresponde a un ensayo clínico ya que su objetivo fue evaluar la eficacia y toxicidad de Topotecan, se utilizó la droga en dosis estándar, existieron criterios fijos de selección de los pacientes y de seguimiento de los mismos y fue diseñado de una manera prospectiva. Por lo tanto se halla alcanzado en ámbito de la aplicación y alcances de la Disposición ANMAT 5330/97, según el Capítulo II de dicha Disposición*”.

Este dictamen esta fechado el 24 de mayo de 2002 y sellado en Secretaría Privada de la ANMAT el 5 de junio del mismo año.

La foja siguiente, última del expediente analizado, consta de una remisión del interventor de ANMAT a la Dirección de Asuntos Jurídicos del organismo a fin de que evalúe “*la necesidad de iniciar un sumario administrativo*”. Luego de dicha agregación fechada el 7 de junio de 2002 no se registraron nuevos movimientos.

III.5) Dictamen de la DAJ casos 4 y 8.

Resulta pertinente transcribir los dictámenes de la DAJ, para luego vertir las consideraciones correspondientes:

Dictamen Caso 4:

“CEMA S/ INFORME

COORDINACION DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS Y AFINES

DR. MARTIN SEOANE

S/D

1.- Por los presentes actuados esa CEMA solicita la intervención de esta Dirección de Asuntos Jurídicos, con relación a las acciones administrativas y/o legales adecuadas a desarrollar, dado que de acuerdo a una presentación que obra en el expediente N° 1-47-6112-01-7, en el 37° Congreso de la American Society for Clinical Oncology (A.S.C.O.) realizado en San Francisco, Estados Unidos, en mayo del corriente año, se presentaron los resultados de investigaciones clínicas con fármacos realizadas en Argentina sin contar autorización previa de esta Administración. En particular, esa CEMA informa que relevó los trabajos presentados ante el mentado Congreso, obrando en estos actuados las gestiones efectuadas a fin de obtener los antecedentes relacionados con el trabajo titulado: "Paclitaxel and Carboplatin as first line treatment for advanced carcinoma of de cervix", estudio que se habría llevado a cabo por profesionales del Instituto Dr. de esta Ciudad de Buenos Aires.

De acuerdo a las constancias adjuntadas esa CEMA concluye en su informe de fs. 10/11 en lo siguiente:

- a) El Director Médico del Instituto Dr. a fs. 3 responde indicando que no se presentó solicitud a A.N.M.A.T. dado que es un estudio de post venta "off label"
- b) A continuación esa CEMA considera que el uso médico en interés del paciente de drogas ya aprobadas para nuevas indicaciones (no aprobadas según su prospecto), recae en la responsabilidad del profesional y en su conocimiento profundo del fármaco y mientras su intención sea la práctica médica no requiere aprobación de las autoridades regulatorias. Sin embargo la utilización del fármaco aprobado en el marco de un estudio de investigación, cuando la intención principal es desarrollar información acerca de su eficacia o seguridad requeriría aprobación de la Administración.

Al respecto señala que los estudios para una nueva indicación están contemplados en el Capítulo 11 de la Disposición 5330/97 como que requerirán aprobación por parte esta Administración. Aclara que la Disposición 5330/97 no diferencia entre los estudios de nueva indicación que serán utilizados para lograr la aprobación de una nueva indicación en el prospecto del producto y aquellos que se llevan a cabo a fin de aumentar la información científica disponible para la atención de los pacientes.

Por todo lo expuesto, requiere a esta Dirección de Asuntos Jurídicos que determine las acciones administrativas y/o legales adecuadas a desarrollar.2.- La cuestión sometida a este Servicio Jurídico requiere que sea delimitada tomando en consideración los alcances jurídicos involucrados en la temática bajo estudio.

Del informe que esa CEMA efectúa a fs. 10/11, no se habría concluido si el estudio efectuado en el Instituto Dr. estaría comprendido dentro de los alcances de la Disposición A.N.M.A.T. n° 5330/97, por entender esa área técnica que la aludida norma no diferencia entre los estudios de nueva indicación que serán utilizados para lograr la aprobación de una nueva indicación en el prospecto del producto y aquellos que se llevarán cabo a fin de aumentar la información científica disponible para la atención de los pacientes.

En tal sentido se advierte que nos encontramos ante la necesidad de aclarar los alcances de la expresión contenida en el Anexo 1, Capítulo 11 de la Disposición A.N.M.A.T. n° 5330/97 que dice: "Con respecto a los estudios de Fase IV requerirán aprobación por parte de esta Administración Nacional los siguientes: Estudios para una nueva indicación".

A tales fines resulta necesario establecer las pautas que deben tenerse en cuenta para la interpretación del texto legal que nos ocupa.

Ha sostenido la Procuración del Tesoro de la Nación, que "la interpretación de las leyes no ha de efectuarse tan sólo en base a la consideración indeliberada de su letra, sino estableciendo la versión técnicamente elaborada de la norma aplicable al caso. Esa solución se impone en aquellos casos en que la interpretación literal de las normas puede acarrear un resultado desatinado -no previsto ni querido por el legislador-, supuestos en los que cobran relevancia otras herramientas de hermenéutica, tales como la indagación de la significación jurídica de la norma, la relevancia de la intención de su autor, la armonización con las demás disposiciones del ordenamiento reglamentario bajo examen y la obtención del mejor resultado que han sido sentadas por la Corte Suprema en diversos pronunciamientos (Cfr. Revista de la Procuración del Tesoro de la Nación, Buenos Aires, 2000, número 3.1 página 128, parágrafo 283).

Por su parte, la Corte Suprema de Justicia de la Nación tiene dicho que "cuando la expresión literal presenta imperfecciones técnicas, dudas o ambigüedades jurídicas o admite razonables distinciones, la misión judicial consiste en recurrir a la ratio legis, porque no es el espíritu de la ley el que debe subordinarse a las palabras sino éstas a aquél, máxime cuando aquella ratio se vincula con principios constitucionales que siempre han de prevalecer en la interpretación de las leyes" (cfr. Fallos CSJN 322:1699).

La duda planteada por esa área técnica resulta razonable, toda vez que de la letra de la norma no se distingue si los estudios para nueva indicación se realizarán para incorporarlos posteriormente a un prospecto o para aumentar los conocimientos científicos del medicamento para la atención de los pacientes.

De acuerdo a las pautas precedentemente expuestas, la inteligencia del texto legal debe efectuarse teniendo en cuenta no sólo la expresión literal, sino además la intención de su autor, y cómo se armoniza con el resto de las normas dentro de las cuales se encuentra inserta.

Dentro de este contexto interpretativo, la Disposición n° 5330/97 fue dictada por la A.N.M.A.T., creada por el Decreto n° 1490/92, a través del cual se le otorgaron competencias determinadas, encontrándose entre ellas todo lo referido al "control" y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana." (cfr. art. 3, inc. a) Decreto n° 1490/92).

En función de ello tiene la atribución de "autorizar, certificar, inscribir y registrar en cumplimiento de las disposiciones pertinentes, los productos, sustancias, elementos y materiales comprendidos en el art. 3° del presente" (cfr. art. 80, inc. k).

La A.N.M.A.T. dentro de las atribuciones conferidas por el Decreto 1490/92, es la autoridad de aplicación de la ley de medicamentos n° 16.463, y sus decretos y, resoluciones reglamentarias, a través de las cuales se regulan las actividades relacionadas con la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito de drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos (sic) de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

Las normas reglamentarias de la ley de medicamentos establecen los requisitos que deberán reunir las solicitudes que se presenten ante la autoridad sanitaria para obtener la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales, debiéndose incluir información del producto, información técnica, proyectos de rótulos y etiquetas, proyectos de prospectos que reproducirán: las inscripciones no variables de los rótulos y etiquetas; la acción o acciones farmacológicas y terapéuticas que se atribuyen al producto con indicaciones clínicas precisas y con advertencias, precauciones y, cuando corresponde los efectos adversos que puedan llegar a desencadenar, posología habitual y dosis máximas y mínimas, forma de administración, presentaciones. (cfr. art. 3 del Decreto n° 150/92).

La Disposición n° 5330/97, en el Anexo II, Glosario, define lo que es un estudio clínico. A continuación, define cada una de las fases de investigación, indicando hacia el final que "luego que un medicamento y/o especialidad medicinal ha sido comercializado los estudios clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos métodos de administración, o nuevas combinaciones (asociaciones), etc., son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal".

Teniendo en cuenta entonces las competencias y atribuciones de A.N.M.A.T., y que los estudios clínicos "para explorar nuevas indicaciones ... son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal" parece razonable que las autorizaciones que se otorguen en este sentido se hagan en vistas de una posible futura inclusión en un trámite de solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

De todo lo expuesto se infiere asimismo que la A.N.M.A.T. no cuenta con facultades para fiscalizar y/o controlar el ejercicio del profesional que administra un medicamento para una indicación no autorizada en su prospecto. Si en algún caso A.N.M.A.T. toma conocimiento de la acción de algún profesional en tal sentido, deberá dar intervención al área competente del Ministerio de Salud a fin de que analice el incumplimiento o no de la ley de ejercicio profesional no 17.132.

3.- Con lo expuesto, se devuelven los actuados a esa CEMA a los fines de su conocimiento y efectos que estime corresponder.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS Buenos Aires, 28/11 de 2001"

Dictamen Caso 8:

“EXPTE. N° 1-47-8102-01-5
CEMA S/INFORME

COORDINACION DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS Y AFINES
DR. MARTIN SEOANE
S/D

1- Por los presentes actuados esa CEMA solicita la intervención de estatal: Dirección de Asuntos Jurídicos, con relación a las acciones administrativas y/o legales, adecuadas a desarrollar, dado que de acuerdo a una denuncia que obra en el expediente n° 1-47-6112-01-7, en el 37° Congreso de la American Society for Clinical Oncology (A.S.C.O) realizado en San Francisco, Estados Unidos, en mayo del corriente año, se presentaron, los resultados de investigaciones clínicas con fármacos realizadas en Argentina sin contar con autorización previa de esta Administración.

En particular, esa CEMA informa que relevó los trabajos presentados ante el mentado Congreso, obrando en estos actuados las gestiones efectuadas a fin de obtener los antecedentes relacionados con el trabajo titulado: "Promising Survival with concomitant and adjuvant Topotecan for newly diagnosed glioblastoma and recurrent malignant estudio que se habría llevado a cabo por profesionales del Hospital de esta Ciudad de Buenos Aires.

De acuerdo a las constancias adjuntadas esa CEMA concluye en su informe de fs. 140 en lo siguiente:

- a) Los profesionales del Hospital aportan como respuesta (fs. 37 y 50) a los requerimientos efectuados, que no se presentó solicitud a la A.N.M.A.T. dado que "la droga se utilizó en forma compasiva" y "que todos estos pacientes no tenían ninguna otra alternativa de tratamiento." (el comillado pertenece al informe de CEMA)
- b) Esa CEMA indica que el topotecan si bien se halla aprobado por esta Administración, no fue utilizado por los profesionales para la indicación que consta en los prospectos aprobados por la A.N.M.A.T. ni en la línea terapéutica para la patología.
- c) Los profesionales aducen en su respuesta el llamado uso "off label" o fuera de indicación habitual del fármaco, dado que en opinión del grupo existe bibliografía científica internacional que avala el uso de este medicamento en estos casos puntuales (según lo hacen constar a fojas 37 y 69/103).
- d) Esa Cema advierte que no se adjunta la aprobación del Comité de Etica del Hospital como fuera solicitado por esa área oportunamente (cfr. fs. 14).
- e) A fs. 37 los profesionales hacen constar que los pacientes fueron informados mediante consentimiento, cuyo modelo se adjunta a fs. 127/132.
- f) A fs. 59 el grupo investigador dice que "no se solicitó aprobación de A.N.M.A.T debido a que la Disposición 5330/97 hace referencia a estudios de investigaciones clínicas", y aclara que este estudio es de "Uso compasivo" (el comillado pertenece al informe, de CEMA).

g) Finalmente esa CEMA considera que el uso médico de fármacos ya aprobados, pero para utilizarlos en una nueva indicación (la cual no consta en el prospecto), recae en la responsabilidad del profesional y en su conocimiento profundo del fármaco y mientras su intención sea la práctica médica no requiere aprobación de las autoridades regulatorias. Sin, embargo la utilización del fármaco aprobado en el marco de un estudio de investigación cuando la intención principal es desarrollar información acerca de su eficacia o seguridad requeriría aprobación de la Administración.

Al respecto señala que los estudios para una nueva indicación están contemplados en el Capítulo II de la Disposición 5330/197 con que requerirán aprobación por parte de esta Administración. Aclara que la Disposición 5330/97 no diferencia entre los estudios de nueva indicación que serán utilizados para lograr la aprobación de una nueva indicación en el prospecto del producto y aquellos que se llevan a cabo a fin de aumentar la información científica disponible para la atención de los pacientes.

h) Por todo lo expuesto, requiere a esta Dirección de Asuntos Jurídicos que determine las acciones administrativas y/o legales adecuadas a desarrollar.

2.- La cuestión sometida a este Servicio Jurídico requiere, que sea delimitada tomando en consideración los alcances jurídicos involucrados en la temática bajo estudio.

Del informe que esa CEMA efectúa a fs. 140/141, no se habría concluido si el estudio efectuado por los profesionales del Hospital estaría comprendido dentro de los alcances de la Disposición A.N.M.A.T. n° 5330/97, por entender esa área técnica que la aludida norma no diferencia entre los estudios de nueva indicación que serán utilizados para lograr la aprobación de una nueva indicación en el prospecto del producto y aquellos que se llevan a cabo a fin de aumentar la información científica disponible para la atención de los pacientes.

En tal sentido se advierte que nos encontramos ante la necesidad de aclarar los alcances de la expresión contenida en el Anexo 1, Capítulo II de la Disposición A.N.M.A.T. n° 5330/97 que dice: "Con respecto a los estudios de Fase IV requerirán aprobación por parte de esta Administración Nacional los siguientes: Estudios para un nueva indicación".

A tales fines resulta necesario establecer las pautas que deben tenerse en cuenta para la interpretación del texto legal que nos ocupa.

Ha sostenido la Procuración del Tesoro de la Nación que "la interpretación de las leyes no ha de efectuarse tan sólo en base a la consideración indeliberada de su letra, sino estableciendo la versión técnicamente elaborada de la norma aplicable al caso. Esa solución se impone en aquellos casos en que la interpretación literal de las normas puede acarrear un resultado desatinado -no previsto ni querido por el legislador-, supuestos en los que cobran relevancia otras herramientas de hermenéutica, tales como la indagación de la significación jurídica de la norma, la relevancia de la intención de su autor, la armonización con las demás disposiciones del ordenamiento reglamentario bajo examen y la obtención del mejor resultado que han sido sentadas por la Corte Suprema en diversos pronunciamientos" (Cfr. Revista de la Procuración del Tesoro de la Nación, Buenos Aires, 2000, número 33, página 128, parágrafo 283).

Por su parte, la Corte Suprema de Justicia de la Nación tiene dicho que "cuando la expresión literal presenta imperfecciones técnicas, dudas o ambigüedades jurídicas, o admite razonables distinciones, la misión judicial consiste en recurrir a la ratio legis, porque no es el espíritu de la ley el que debe subordinarse a las palabras sino éstas a aquél, máxime cuando aquella ratio se vincula con principios constitucionales que siempre han de prevalecer en la interpretación de las leyes" (cfr. Fallos CSJN 322:1699).

La duda planteada por esa área técnica resulta razonable, toda vez que de la letra de la norma no se distingue si los estudios para nueva indicación se realizarán para incorporarlos posteriormente a un prospecto o para aumentar los conocimientos científicos del medicamento para la atención de los pacientes.

De acuerdo a las pautas precedentemente expuestas, la inteligencia del texto legal debe efectuarse teniendo en cuenta no sólo la expresión literal, sino además la intención de su autor, y cómo se armoniza con el resto de las normas dentro de las cuales se encuentra inserta.

Dentro de este contexto interpretativo, la Disposición n° 5330/97 fue dictada por la A.N.M.A.T., creada por el Decreto n° 1490/92, a través del cual se le otorgaron competencias determinadas, encontrándose entre ellas todo lo referido al "control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana." (cfr. art. 3°, inc. a) Decreto 1490/92).

En función de ello tiene la atribución de "autorizar, certificar, inscribir y registrar en cumplimiento de las disposiciones pertinentes, los productos, substancias, elementos y materiales comprendidos en el art. 3° del presente" (cfr. art. 8°, inc. k).

La A.N.M.A.T. dentro de las atribuciones conferidas por el Decreto n° 1490/92, es la autoridad de aplicación de la ley de medicamentos n° 16.463, y sus decretos y resoluciones reglamentarias, a través de las cuales se regulan las actividades relacionadas con la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito de drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

Las normas reglamentarias de la ley de medicamentos establecen los requisitos que deberán reunir las solicitudes que se presenten ante la autoridad sanitaria para la obtener la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales, debiéndose incluir información del producto, información técnica, proyectos de rótulos y etiquetas, proyectos de prospectos que reproducirán: las inscripciones no variables de los rótulos y etiquetas; la acción o acciones farmacológicas y terapéuticas que se atribuyen al producto con **indicaciones clínicas precisas** y con advertencias, precauciones y, cuando corresponde los efectos adversos que puedan llegar a desencadenar, posología habitual y dosis máximas y mínimas, forma de administración, presentaciones. (cfr. art. 3° del Decreto n° 150/92).

La Disposición n° 5330/97, en el Anexo II, Glosario, define lo que es un estudio clínico. A continuación, define cada una de las fases de investigación, indicando hacia el final que "luego que un medicamento y/o especialidad medicinal ha sido comercializado, los estudios clínicos diseñados **para explorar nuevas indicaciones**, nuevos métodos de administración, o nuevas combinaciones (asociaciones), etc., son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal".

Teniendo en cuenta entonces las competencias y atribuciones de la A.N.M.A.T., y que los estudios clínicos "para explorar nuevas indicaciones ... son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal", parece razonable que las autorizaciones que se otorguen en este sentido se hagan en vistas de una posible futura inclusión en un trámite de solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

De todo lo expuesto se infiere asimismo que la A.N.M.A.T. no cuenta con facultades para fiscalizar y/o controlar el ejercicio del profesional que administra un medicamento para una indicación no autorizada en su prospecto. Si en algún caso la A.N.M.A.T. toma conocimiento de la acción de algún profesional en tal sentido, deberá dar intervención al área competente del Ministerio de Salud a fin de que analice el incumplimiento o no de la ley de ejercicio profesional n° 17.132.

3.- Con lo expuesto, se devuelven los actuados a esa CEMA a los fines de su conocimiento y efectos que estime corresponder.

DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS

Buenos Aires, de 2001. –

DICTAMEN”

De los dictámenes transcritos remarcaremos aquellos aspectos salientes que aquí interesan.

Hemos visto que la Dirección de Asuntos Jurídicos dice: *“Del informe que esa CEMA (Coordinación de Evaluación de Medicamentos) efectúa a fs. (...), no se habría concluido que el estudio efectuado en el Instituto (...) estaría comprendido dentro de los alcances de la disposición ANMAT N° 5330/97 “: “Nos encontramos ante la necesidad de aclarar los alcances contenidos en Anexo I , Capítulo II de la Disposición ANMAT N° 5330/97, que dice: “con respecto a los estudios de Fase IV requerirán aprobación por parte de esta Administración Nacional los siguientes estudios para una nueva indicación”... “La duda planteada por esa área técnica resulta razonable, toda vez que de la letra de la norma no se distingue si los estudios para nueva indicación se realizarán para incorporarlos posteriormente a un prospecto o para incrementar los conocimientos científicos para la atención de los pacientes”*

Posteriormente esa Dirección de Asuntos Jurídicos efectúa una serie de consideraciones respecto a la interpretación que debe hacerse de ese apartado legal. Así llega a la conclusión de que *“La ANMAT no cuenta con facultades para fiscalizar y/o controlar el ejercicio del profesional que administra un medicamento para una indicación no autorizada en su prospecto”* y que si *“en algún caso la ANMAT toma conocimiento de la acción de un profesional en tal sentido deberá dar intervención al área competente del Ministerio de Salud a fin de que analice el incumplimiento o no de la ley de ejercicio profesional n° 17.132”*.

En primer término corresponde señalar que no se advierte la razón por la cual la DAJ plantea que el informe de la CEMA no concluye si el estudio analizado cae bajo el ámbito de la Disp. 5330/97, toda vez que por el contrario, con toda claridad la Coordinación citada ha destacado la diferencia que existe entre la práctica “off label” en el consultorio y una **investigación** para una nueva indicación de una droga ya aprobada, informando que en este caso sí se precisa autorización otorgada por ANMAT.

Evidentemente, olvida la citada Dirección que la fiscalización ordenada por la Disp. 5330/97 debe efectuarse sobre todos los estudios o investigaciones para una nueva indicación.

Volvemos a recordar: la administración de un medicamento fuera de indicación, en el ámbito del consultorio médico a un paciente en forma individual no requiere aprobación de ANMAT sino que esa fiscalización se halla sujeta a las normas de ejercicio profesional y a la responsabilidad médica. Pero si esa administración medicamentosa se efectúa no sólo con el ánimo de curar sino también con la intención de probar la aplicación o aumentar el conocimiento sobre ella, como ha dicho la CEMA, se está en el ámbito de la norma.

¿Cómo saber si se está en uno u otro caso?

En primer lugar, si existe una publicación que informa que se ha efectuado una **investigación**, pues no cabe duda al respecto. Si se ha efectuado un **protocolo**, se han efectuado mediciones de las variables tales como **toxicidad**, **respuesta**, etc., tampoco caben dudas al respecto. En los casos que analizamos los investigadores **han publicado “abstractos” y en ellos han explicado cómo y con qué objetivos se llevaron a cabo las investigaciones clínicas**. Frases como *“este estudio Fase II se planeó para determinar la viabilidad, eficacia y toxicidad de G+CDDP en pacientes mayores de edad...”*; *“desde marzo 1999 hasta noviembre de 2000, se reclutaron 27 pacientes con enfermedad*

mensurable...”; “a) este estudio confirma la eficacia y seguridad de la combinación... b) este régimen fue factible de administrar en forma ambulatoria. c) la toxicidad fue moderada” dan cuenta de ello. ¿Puede la DAJ plantear razonablemente que no nos hallamos ante investigaciones clínicas, refutando lo que los mismos investigadores han publicado como tales?

Por otra parte, tampoco existe razón alguna ni sustancia lógica que permita distinguir entre investigaciones con fines científicos e investigación con fines prospectivos, pues la Disposición no distingue y obliga a ANMAT a fiscalizar todos los casos que se han descrito. ¿Puede la DAJ distinguir donde la norma no distingue? A efectos de contestar a esta pregunta veamos las expresiones del capítulo II de disp. 5330/97 denominado *“del ámbito de aplicación y los alcances”*, en el que determina a qué investigaciones ha de aplicarse la norma: *“Para llevar a cabo investigaciones de farmacología clínica tanto en sus Fases I, II y III los sujetos de existencia física y /o ideal deberán solicitar autorización a la ANMAT... Con respecto a los estudios de Fase IV requerirán aprobación por parte de esta Administración los siguientes:*

Estudios para una nueva indicación”.

Cabe agregar a mayor abundamiento que la Disposición se ocupa de detallar expresamente cuáles son las investigaciones que quedan fuera del alcance de sus prescripciones: *“estudios realizados en seres humanos sin fines farmacoclinicos y /o terapéuticos.* “Por último, quedan exentos de la norma pero aún así requieren la **notificación** de su iniciación a la ANMAT los siguientes: Estudios abiertos, controlados, comparativos con drogas ya aprobadas para esa indicación, comparativos de dos formas farmacéuticas ya aprobadas, estudios farmacoeconómicos, estudios que cuantifican parámetros bioquímicos con drogas ya aprobadas que no estudian la eficacia de la droga.

Si la norma ha establecido expresamente cuáles son las investigaciones que quedan fuera de su ámbito, ¿puede el administrador crear por sí nuevas exclusiones?. ¿Es razonable decir que la norma ha sido ambigua, oscura y que debe ser interpretada a la luz de la hermenéutica jurídica, cuando en realidad ha plasmado taxativamente su ámbito de aplicación?.

Ahora bien, ¿cómo llega la Dirección de Asuntos Jurídicos a semejante conclusión?.

Primero, planteando un duda técnica que, en cuanto a lo expresado por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos, nunca existió.

En segundo término, trayendo a colación el Anexo II, Glosario en el cual se define a la Fase IV indicando que luego de que un medicamento y/o especialidad ha sido comercializado, los estudios clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos métodos de administración o nuevas combinaciones son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal.

Finalmente, con la argumentación de que la ANMAT autoriza las inscripciones de nuevos medicamentos en el Registro de Especialidades Medicinales, en cuyas solicitudes se deberán incluir las informaciones correspondientes al prospecto, concluye que: *“...las autorizaciones que se otorguen en este sentido (estudios de nuevas indicaciones) se hagan en vistas de una posible futura inclusión en un trámite de solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades medicinales”*.

Quiere decir, la Dirección citada, que todas las investigaciones en farmacología clínica que exploren nuevas indicaciones pero cuyo objeto no sea la posible futura inclusión en un trámite de solicitud de inscripción en el registro ya mencionado quedan fuera del ámbito de contralor del organismo.

Pero si la Disposición ha sido creada con el fin de tutelar los derechos de los sujetos sometidos a investigaciones, ¿qué es lo que diferencia los derechos

humanos de los sujetos sometidos a investigaciones con fines científicos o con fines prospectivos? A mayor abundamiento, ¿es posible determinar a priori el fin de la investigación?

Además, cuando el citado Anexo II Glosario expresa que *“luego de que un medicamento y/o especialidad ha sido comercializado, los estudios clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos métodos de administración o nuevas combinaciones son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal”*, evidentemente impone la obligación de que éstos últimos pasen por todos los procedimientos previstos para los primeros (por supuesto, menos los que sean innecesarios). Y si los estudios de nuevo medicamento deben ser, en su totalidad, autorizados por la ANMAT, los de nueva indicación o nueva posología, también deben seguir esa suerte.

En último término, puede tenerse presente lo establecido por el capítulo de principios generales de la disposición 5330/97, cuyas normas servirán para interpretar la totalidad del texto ordenado por la disposición: *“...en toda investigación en farmacología clínica deberá prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad. La realización de ensayos de investigación en farmacología clínica debe llevarse a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y con escrupuloso respeto por la integridad física y psíquica de los individuos involucrados”*. Es evidente que la norma tiene como fin el control de todas las investigaciones en farmacología clínica. Ello surge de los párrafos recién citados que vienen a reafirmar la claridad del capítulo II, que ha establecido el ámbito de aplicación en forma precisa.

Por último, debe decirse que cuando la Dirección de Asuntos Jurídicos plantea que la ANMAT no cuenta con facultades para fiscalizar el ejercicio del

profesional que administra un medicamento para una indicación no autorizada en su prospecto, en realidad impone una falsa digresión, pues justamente la disposición 5330/97 no se refiere a un control tal, no establece la fiscalización del ejercicio profesional del médico en su consultorio con un fin asistencial, sino que establece un régimen de fiscalización de las investigaciones en farmacología clínica, que en muchos casos se basan en la administración de medicamentos fuera de prospecto.

No cabe duda pues, que este régimen de contralor incumbe a las competencias del organismo de contralor, establecidas por la norma de creación del mismo, el decreto 1490/92. Lo dispuesto por el art. 1º, así como por los artículos 2 y 8 del texto legal, es suficientemente claro en este aspecto.

Una última reflexión: se ha verificado que existen estudios fármaco-clínicos que cuentan con la aprobación de la ANMAT conforme a la Disp. 5330/97, que presentan características muy similares, por no decir idénticas, a los examinados en este informe, en los que la DAJ casualmente entendió que el organismo no debía intervenir (Casos 4, 5 y 8). No se advierte razón alguna que justifique tal dispar tratamiento, o mejor dicho, esta marcada contradicción.

La interpretación del área jurídica termina por permitir que se enmascare una situación de investigación, haciéndola pasar por una simple administración asistencial de medicamentos.

Y con esto tolera que pueda evadirse el fin primordial que tuvieron en miras tanto el Código de Nuremberg como la Declaración de Helsinki y la Disposición 5330/97, que es el procedimiento ético ineludible, salvaguarda última de las personas sometidas a la experimentación.

III.6) La posición de la Asociación Argentina de Oncología.

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Sr. Interventor

Administración Nacional de Medicamentos,

Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Dr. Norberto Pallavicini/Dr. Roberto Lugones

La Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Oncología Clínica tiene el agrado de dirigirse al Sr. Interventor para manifestarle su honda preocupación ante ciertos hechos que han tomado estado público y que afectan gravemente a la especialidad toda.

El desarrollo de la Oncología en la Argentina tiene una trayectoria que es reconocida en nuestro país y en el mundo como un modelo de desarrollo científico tanto en sus aspectos técnico-científicos como personales y humanos.

Gracias a la personalidad innovadora del Prof. Dr. Ángel H. Roffo nuestro país cuenta desde 1923 con uno de los primeros Institutos de Cáncer en América Latina y uno de los pioneros en el mundo.

Desde los años 50 el espíritu creador del Prof. Dr. inició e impulsó a la Oncología médica como especialidad y definió claramente que un buen especialista en Oncología es un médico honesto y técnicamente capacitado con una sólida formación en la Investigación Clínica.

Los estudios clínicos se conducen en sujetos humanos con el objetivo de aumentar y desarrollar el conocimiento generalizable. El interés de los sujetos humanos que participan en los estudios clínicos y que a la vez son pacientes necesita ser protegido asegurando que los estudios cumplan los requisitos de los códigos de ética como es la Declaración del Heisinki de la Asociación Médica Mundial.

Este código, revisado en Edimburgo en el año 2000, requiere que la investigación cumpla con los principios científicos (sección 11) que los sujetos sean informados de los métodos de la investigación (sección 22) y que al reportar los resultados los investigadores están obligados a preservar la exactitud de los resultados (sección 27).

La conducta ética de los estudios clínicos tiene importantes implicancias para los pacientes en la práctica médica asistencial. Los clínicos usamos el conocimiento proveniente de esos estudios para decidir el tratamiento de futuros pacientes y para planificar futuros estudios clínicos.

Esta conducta ética de la investigación esta basada en los 3 principios fundamentales: Beneficencia, que debe primar el beneficio del paciente; Autonomía, la decisión voluntaria del paciente a participar en el estudio y Justicia: el derecho a recibir el mejor tratamiento disponible.

Desde hace mas de 20 años, la Asociación Argentina de Oncología Clínica nuclea a los oncólogos médicos de nuestro país y la integran entre otros, los Jefes de Servicio de Instituciones Nacionales, Provinciales, Municipales, Universitarias y de Hospitales de Comunidad, Directores de Instituciones, Directores de Cátedras, Profesores Universitarios y reconocidos especialistas oncólogos que actúan a lo largo ancho de nuestro país.

La reunión anual de trabajo de la Asociación Argentina de Oncología Clínica es el marco de referencia de la investigación clínica en nuestro país y los trabajos allí presentados de las diferentes instituciones son objeto de una rigurosa selección antes de ser aprobados, y luego son sometidos a una severa discusión por los pares.

Muchos de estos trabajos son luego presentados en la Reunión Anual de trabajo de la Asociación Americana de Oncología (ASCO) la cual tiene un reglamento riguroso (solo se pueden presentar los trabajos firmados por un miembro, cada miembro solo puede avalar un trabajo y solamente se aceptan los mejores) y su aceptación, publicación o presentación es un reconocimiento de la comunidad médica Internacional a la calidad de los trabajos allí presentados.

Asimismo, numerosos trabajos argentinos han sido publicados por las revistas científicas del máximo nivel mundial y son citados como referencia.

Nuestra Asociación propugna la mejor calidad científica dentro de las buenas prácticas clínicas y con una correcta metodología de la Investigación.

Desde hace mas de 30 años, numerosas auditorías Nacionales e Internacionales han revisado diferentes trabajos de diferentes grupos en la investigación clínica en cáncer y no ha habido, mas allá de algún error formal, ninguna impugnación grave o denuncia a trabajos científicos en cáncer en nuestro país.

Muchos de los trabajos efectuados se realizan con fármacos oportunamente aprobados por las autoridades correspondientes analizando si la eficacia o dosis en nuestros pacientes son iguales a las reportadas en la literatura internacional, diferentes formas de administración o variantes de dosis que son solo usos "off label" que no requieren ninguna aprobación especial.

La solicitud de información dirigida al ANMAT y efectuada por un colega oncólogo sobre TODOS los trabajos argentinos presentados en la Reunión de ASCO, parece, más que la sana duda o curiosidad sobre las condiciones reglamentarias de algún caso en particular, ser la instrumentación de una campaña pergeñada con intenciones no expresadas y cuya finalidad no alcanzamos a comprender.

Llama la atención que el mismo profesional es quien, en la órbita de la seguridad social y en el marco de la discusión de la procedencia o no de los así llamados protocolos nacionales convencionales, es un firme defensor de equivocadas políticas economicistas que afectan gravemente a la práctica correcta de la especialidad.

La Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Oncología Clínica repudia unánimemente esta actitud del referido colega que afecta a la credibilidad de toda la investigación clínica de nuestro país.

Esta Comisión Directiva reafirma la defensa de la buena práctica de la especialidad y de la correcta investigación clínica dentro de las normas nacionales e internacionales en vigencia.

Por último recordamos el artículo 4 del Acuerdo de París en la lucha contra el cáncer que establece el derecho de los pacientes a recibir la mejor terapéutica disponible.

Sin otro particular, saludamos al Sr. Interventor con nuestra consideración más distinguida.

Hasta aquí se ha reproducido la nota que la referida Asociación Argentina de Oncología Clínica enviara al entonces interventor de la ANMAT, Dr. Lugones. Cabe añadir que la misma está firmada por médicos especialistas, miembros de la comisión directiva de esa institución y, además, jefes de Oncología de distintos institutos y hospitales con reconocida autoridad médico asistencial.

Sin ánimo de polemizar con la posición aquí transcrita y en razón de que no se advierten argumentos específicos que puedan modificar sustancialmente los resultados de la investigación llevada adelante por esta Institución (DPN), resta mencionar que la sola descalificación de una denuncia, a través de una

falacia *ad hominem* no determina, necesariamente, que el objeto de la misma sea falso ni aporta elementos objetivos sobre ella.

En definitiva, ante una denuncia de la naturaleza de la examinada, corresponde que se determine si en los hechos las normas éticas nacionales e internacionales para la investigación se cumplen o no en nuestro país.

Por lo demás cabe remitirse, en cuanto a lo pertinente, a la normativa reproducida en el Capítulo II de este informe; a los casos descritos y al apartado III.8) del presente.

III.7) La posición de los médicos investigadores.

En general, la posición de aquellos que investigaron y a posteriori publicaron sus trabajos en el Congreso comentado, respecto al cumplimiento de la normativa en cuestión, que se consideraron que no estaban alcanzados por su imperio. Bien porque alegaron desconocimiento de la norma (“...*De buena fe no teníamos conocimiento de que el mismo debía ser reportado al ANMAT...*” ver Caso 1) o bien porque entendieron que no se trataba de investigaciones o experimentaciones controladas (“...*entendemos que no es necesaria la aprobación del ANMAT por tratarse de drogas previamente aprobadas por esa administración y disponible para su empleo por los oncólogos de nuestro medio...*”, ver Caso 9).

Huelga decir que la ignorancia de la existencia de una norma no excusa su incumplimiento, como tampoco exime de responsabilidad la pretensión injustificada (menos cuando, entre otras razones, la divulgación de estos trabajos ha sido efectuado como el resultado de investigaciones clínicas) de no ser alcanzados por ésta.

Para destacar como confirmación de lo dicho, es que a estos incumplimientos subyacen dos posturas éticas en torno a la relación médico paciente que resulta oportuno tener en cuenta:

a) *“... Dado que el estudio tenía un objetivo asistencial y compasional no fue considerado por nosotros como un trabajo de investigación clínica, y por lo tanto no solicitamos la aprobación de un Comité de Ética ni el aval del Comité de Docencia e Investigación. Los pacientes no firmaron consentimiento pero fueron cuidadosamente informados de su situación clínica y de sus posibilidades terapéuticas, y aceptaron el tratamiento propuesto...”* (ver, Caso 15). *“...La droga se utilizó en estos pacientes en forma compasiva”*; *“...todos estos pacientes no tenían ninguna otra alternativa de tratamiento por lo cual se considera terminales...”*; *“... la droga se halla disponible en el comercio...”* (ver, Caso 8).

b) *“..., De buena fe no teníamos conocimiento que el mismo debía ser reportado al ANMAT..., pacientes quienes firmaron un consentimiento informado..., permítame comentarle que un paciente cumplió la ilusión de bailar el vals de los quince años con su nieta, luego de más de un año de recaída del cáncer de vesícula...”*(ver Caso 1).

III.8) La posición de los asesores médicos de la ANMAT.

A los fines del presente hemos tomado dos dictámenes producidos por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines (CEMA) dependiente de ANMAT y el dictamen producido por el Dr. Roberto Diez en referencia a otro de los casos analizados. Los tres son suficientemente representativos e ilustran claramente la situación analizada:

1)

REF: Informe sobre Presentación a Congreso de A.S.C.O
EXPTE. 1-47-9760- 01-4

DIRECCION DE ASUNTOS JURICOS

Por la presente, se informa a Uds. acerca de los resultados de las actuaciones llevadas a cabo con relación a la presentación realizada por oncólogos de nuestro país ante el 37° Congreso de la American Society for Clinical Oncology (A.S.C.O.) realizado en San Francisco (EEUU) en mayo del corriente año.

Motivaron dichas actuaciones el informe por parte de un profesional que en esa reunión científica habían sido presentados los resultados de investigaciones clínicas con fármacos realizadas en Argentina sin autorización previa de esta Administración. Ante esta denuncia, que consta en el expediente 1-47-6112-01-7 la Comisión de Ensayos Clínicos relevó todos los resúmenes de trabajos presentados por profesionales argentinos a dicho Congreso, hallando que en algunos de ellos no constaba en esta Coordinación constancia de que hubiere sido solicitada autorización para su realización. Se debe aclarar que de la lectura de los resúmenes no surgía claramente si la presentación correspondía a una investigación con fármacos o no. En estos casos se solicitó información a los centros asistenciales en los que presumiblemente se realizó el ensayo o los profesionales que figuraban como autores de los mismos. La solicitud de información se halla a fojas 1 del presente expediente.

En relación al trabajo titulado "Paclitaxel and Carboplatin as first line treatment for advanced carcinoma of the cervix" el Director Médico del Instituto Dr. responde a fojas 3 del presente expediente en el punto 5 "No se presentó solicitud a A.N.M.A.T. dado que es un estudio de post venta "off label".

Se considera que el uso médico en interés del paciente de drogas ya' aprobadas para nuevas indicaciones (no aprobadas según su prospecto) recae en la responsabilidad del profesional y en su conocimiento profundo del fármaco y mientras su intención sea la práctica médica no requiere aprobación de las autoridades regulatorias. Sin embargo la utilización del fármaco aprobado en el marco de un estudio de investigación, cuando la intención principal es desarrollar información acerca de su eficacia o seguridad requeriría aprobación de la Administración.

Los estudios para una nueva indicación están contemplados en el Capítulo II de la disposición 5330/97 como que requerirán aprobación por parte de esta Administración. La disposición 5330/97 no diferencia entre los estudios de nueva indicación que serán utilizados para lograr la aprobación de una nueva indicación en el prospecto del producto y aquellos que se llevan a cabo a fin de determinar la información científica disponible para la atención de los pacientes.

Se elevan los presentes actuados a fin de que esa Dirección determine las acciones administrativas y/o legales adecuadas a desarrollar.

COORDINACION DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS
COMISION DE ENSAYOS CLINICOS
Buenos Aires, 24 de septiembre de 2001

2)

**REF: INFORME SOBRE PRESENTACIÓN A CONGRESO DE A.S.C.O
EXPTE. 1-47-8102-01-5**

A LA DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Por la presente, se informa a Uds. acerca de los resultados de las actuaciones llevadas a cabo con relación a la presentación realizada por oncólogos de nuestro país ante el 370° Congreso de la American Society for Clinical Oncology (A.S.C.O.) realizado en San Francisco (EEUU) en mayo del corriente año. Motivaron dichas actuaciones el informe por parte de un profesional que en esa reunión científica habían sido presentados los resultados de investigaciones clínicas con fármacos realizadas en Argentina sin autorización previa de esta Administración. Ante esta denuncia, que consta en el expediente 1-47-6112-01-7 la Comisión de Ensayos Clínicos relevó todos los resúmenes de trabajos presentados por profesionales argentinos a dicho Congreso, hallando que en algunos de ellos no constaba en esta Coordinación constancia de que hubiere sido solicitada autorización para su realización. En estos casos se solicitó información a los centros asistenciales en los que presumiblemente se realizó el ensayo o los profesionales que figuraban como autores de los mismos. La solicitud de información se halla a fojas 1 del presente expediente. En relación al trabajo titulado "Promising Survival with concomitant and adjuvant Topotecan for newly diagnosed glioblastoma and recurrent malignant glioma" los profesionales aportan como respuesta (fs 37 y 50) que no se presentó solicitud a A.N.M.A.T. dado que "la droga se utilizó en forma compasiva" y "que todos estos pacientes no tenían ninguna otra alternativa de tratamiento". El Topotecan si bien se halla aprobado por esta Administración no fue utilizado por los profesionales para la indicación que consta en los prospectos aprobados por ANMAT ni en la línea terapéutica para la patología. Los profesionales aducen el llamado uso "off label o fuera de indicación habitual del fármaco, dado que en opinión del grupo existe bibliografía científica internacional que avala el uso de este medicamento en estos casos puntuales (según lo hacen constar a fojas 37 y 69 a 103). No se aporta la aprobación del Comité de Ética del Hospital, la cuál fue solicitada por ANMAT según consta a fs 14 a fs 37 los profesionales hacer constar que los pacientes fueron informados mediante consentimiento, cuyo modelo se adjunta a fojas 127-132. A fs 59 el grupo investigador dice que en el punto 6 "no se solicitó aprobación de ANMAT debido a que la Disposición 5330197 hace referencia a estudios de investigaciones clínicas" y aclara en el punto 3 que este estudio es de "Uso compasivo".

Se considera que el uso médico de fármacos ya aprobados, pero para utilizarlos en una nueva indicación (la cuál no consta en el prospecto), recae en la responsabilidad del profesional y en su conocimiento profundo del fármaco y mientras su intención sea la práctica médica no requiere aprobación de las autoridades regulatorias. Sin embargo la utilización del fármaco aprobado en el marco de un estudio de investigación, cuando la intención principal es desarrollar información acerca de su eficacia o seguridad requeriría aprobación de la Administración.

Los estudios para una nueva indicación están contemplados en el Capítulo II de la disposición 5330/97 como que requerirán aprobación por parte de esta Administración. La disposición 5330/97 no diferencia entre los estudios de nueva indicación que serán utilizados para lograr la aprobación de una nueva indicación en el prospecto del producto y aquellos que se llevan a cabo a fin de aumentar la información científica disponible para la atención de los pacientes.

Se elevan los presentes actuados a fin de que esa Dirección determine las acciones administrativas y/o legales adecuadas a desarrollar.

COORDINACIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS COMISIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Buenos Aires, 24 septiembre 2001.

3)

REF. EXPTE 147-402-99-1

El expediente en cuestión se refiere a un ensayo clínico para evaluar el posible efecto antineoplásico de la administración de células híbridas, obtenidas por fusión entre células tumorales aisladas de un paciente y sus propios linfocitos B, con o sin la administración de células provenientes de un cultivo mixto linfocitario (propias y de donantes sanos). Los puntos más complejos son si se trata de un ensayo clínico y si cae en la esfera de la autoridad regulatoria de medicamentos su evaluación y control. Adicionalmente, el presunto protocolo merece algunos comentarios.

1. Evidentemente se trata de ensayo clínico, como los mismos autores reconocen en la carátula del proyecto, en su desarrollo y en la publicación que han realizado con resultados previos del mismo procedimiento.

2. El segundo punto se refiere a cuál es el principio activo en la mezcla celular utilizada como tratamiento, a la que los autores del protocolo aluden como autovacuna como forma de justificar que la misma no requeriría autorización de la ANMAT. El tratamiento se basa en un producto biológico, cuyas características son relativamente diferentes a las de los medicamentos más frecuentemente desarrollados por la industria farmacéutica, pero que caen dentro del área de incumbencia de las autoridades regulatorias de medicamentos. Un claro, ejemplo de esto es el paradigma de estas autoridades, la Food and Drug Administration de los EEUU, que frente a las particularidades de los productos biológicos, ha desarrollado una rama especializada en su evaluación, pero que de ninguna manera deja de evaluarlos. El desarrollo y evaluación de estos productos sigue los mismos pasos que las drogas obtenidas por síntesis química, aunque frecuentemente los criterios de evaluación son más complicados, por la complejidad de los productos y mecanismos involucrados. Ingresando a la base de datos de ensayos clínicos de la FDA (disponible en su página de Internet y establecida en 1997, como consecuencia del Acta de Modernización de la FDA) o a la literatura médica en bases como Medline se encuentran protocolos con células híbridas, que se han generado en principios conceptualmente similares al del protocolo de referencia, a cargo de corporaciones farmacéuticas o de otros organismos. En otros países como EEUU, a diferencia de Argentina, existentes agencias gubernamentales adicionales, con incumbencia en algunos ensayos clínicos en función de su grado de especialización, que evalúan en forma conjunta (no alternativa) con la FDA los ensayos clínicos de esa especialidad, cuando los mismos tienen facetas adicionales, más allá de las requeridas para la eventual autorización de comercialización del producto en evaluación. Este es el caso del National Cancer institute de EEUU, que evalúa con la FDA algunos protocolos. En nuestro medio no existe, hasta donde este asesor conoce, una subdivisión de la tarea regulatoria que implique una opinión adicional, además de la de ANMAT, para la autorización del ensayo (lo cual no obsta para el requisito de obtener otras autorizaciones, como las de la autoridad local en el sitio donde se vaya a realizar, la del comité de ética, etc., las cuales están definidas en varias disposiciones de ANMAT y de otros organismos).

3.- Un punto relevante es el carácter autólogo de parte del material empleado como principio terapéutico en el protocolo de referencia. Si bien es cierto que los linfocitos B y las células tumorales con las que se fabrica cada híbrido son del propio paciente, esto no permite inferir que después de su procesamiento en el laboratorio durante varios días, se le administra lo mismo que originalmente tenía. Es de destacar que el enfoque utilizado es muy interesante y que hay varios grupos en otros países avanzando sobre el mismo concepto (aumentar la capacidad de respuesta endógena a través de presentar los antígenos tumorales junto con una densidad apropiada de moléculas HLA de clase II). Sin embargo, como la experiencia de esos mismos grupos muestra, el proceso no es simple y en los diversos países requiere una cantidad significativa de recaudos en términos de eficacia y seguridad. ¿En qué difiere el producto inyectado del material originario? En principio, hasta el presente, no hay evidencia de células híbridas similares a las fabricadas en el laboratorio, en ningún tejido humano. Una célula híbrida puede tener actividades cualitativamente diferentes a otras células, aunque comparta cualitativamente su genoma. Un ejemplo banal es que un fibroblasto y una neurona de un mismo individuo, con genomas similares hacen cosas muy diferentes. En el caso del híbrido de referencia, la combinación que resulta de los genomas de las células originarias, más el resto de las moléculas biológicas que recibe de cada de ellas (sic), puede resultar en actividades diferentes a las de esas células originarias, tanto favorables (de hecho la presentación efectiva de los antígenos tumorales que los autores esperan obtener es diferente a lo que ocurría antes de la fusión) como desfavorables. El punto clave es que no puede considerarse que porque el material originario sea autólogo, el producto híbrido vaya a carecer de diferencias que puedan requerir valoración apropiada, como para cualquier otro material en desarrollo administrado a pacientes.

4.- Adicionalmente, la única descripción detallada del procedimiento de producción se encuentra en un trabajo correspondiente a un estudio previo (descrito como experiencia piloto en el protocolo). En él resulta evidente que el producto inyectado incluye no sólo células híbridas sino también medio de cultivo Mc Coy 5A y algunas citokinas (interleukina-2 con interleukina-6 o interferón γ , aunque no es evidente cuál es el criterio para utilizar una u otra citokina). Ni el medio de cultivo mencionado ni la interleukina 6, son productos autorizados para uso humano. No es evidente de qué manera garantizan que no lleguen al paciente los productos empleados en el proceso de fusión y cultivo (por ejemplo el policetilenglicol, la endotoxina, el anticuerpo monoclonal anti-CD19, el medio de cultivo, etc., ninguno de los cuales es apto para uso *in vivo* en humanos).

5.- Una fracción de los pacientes reciben células obtenidas de un cultivo mixto de los linfocitos, lo que no se describe en detalle, ni fundamenta, y claramente no puede ser considerado material autólogo.

.- En el protocolo hay numerosas inexactitudes, errores ortográficos, abreviaturas no definidas y otras inconsistencias.

Por todo lo antedicho, el procedimiento referido en el expediente de referencia debería necesitar una solicitud de aprobación por la ANMAT, en caso de reunir los requisitos para ser desarrollado de acuerdo a las normativas en vigencia.

COMISION INVESTIGADORA DE ANMAT
ASESOR DR. ROBERTO A. DIEZ
Bs. As., 9 de febrero de 2002

III.9) Glosario de incumplimientos.

Como ha podido comprobarse del raconto de casos efectuado, la Disposición 5330/97 ANMAT no ha sido adecuadamente aplicada.

El hecho de que la normativa en cuestión tenga el rango de “disposición” emitida por el organismo controlante, no permite que este “opte” por su aplicación o su “desuetudo”.

En tal sentido, el derecho vigente es de aplicación obligatoria, y además se considera conocido por las personas que deben adecuar a él sus conductas. Por ello, ni los investigadores podrían aducir desconocimiento de sus términos, ni el organismo controlante podría excusarse de su aplicación.

No debe soslayarse que las competencias de los funcionarios públicos son obligatorias, inclusive si están planteadas en términos facultativos.

¿Puede decirse que ha habido una real declinación de competencias por parte de ANMAT?

Si bien debe profundizarse la investigación en torno a la totalidad de las especialidades médicas, a juzgar por los casos que esta Institución ha verificado, existiría una verdadera situación de abandono de los deberes a cargo del organismo, pues no se trata de expedientes que aisladamente han quedado paralizados, sino que el proceder del mencionado organismo denota la negación

a intervenir y ejercer la fiscalización anterior, concomitante y posterior que la norma le ordena tanto de oficio como frente a las denuncias de particulares.

Sintéticamente pueden enumerarse las siguientes irregularidades:

ANMAT no investigó

ANMAT no ha ejercido debidamente el poder de policía; no ha previsto mecanismos “de oficio” que le permitan conocer la existencia de investigaciones clínicas que se efectúen en forma irregular. Asimismo, se ha comprobado que el organismo no ha hecho aplicación de la mayor parte de las facultades/deberes que la norma le ha otorgado ante casos irregulares.

ANMAT no tramitó hasta el final las denuncias recibidas.

En el orden anterior, los expedientes se encuentran paralizados, en su mayoría desde el año 2001, sin justificativo alguno. En general, esta paralización ha tenido lugar como consecuencia de la inactividad de la Dirección de Asuntos Jurídicos, y de la falta de medidas impulsorias que se registra, inclusive por parte de la superioridad del organismo.

El Ministro de Salud de la Nación Ignora la situación.

ANMAT no ha puesto en conocimiento de la situación al Ministerio de Salud de la Nación tal como lo establece la disposición.

ANMAT no aplicó la Ley.

Las intervenciones de la Dirección de Asuntos Jurídicos, en los únicos tres casos en que se ha expedido, plantea consideraciones impertinentes a la luz de la normativa aplicable. Asimismo, dicha Dirección ha omitido disponer las

acciones correspondientes ante los casos de incumplimiento que la CEMA, en su carácter de órgano de asesoramiento técnico, ha detectado. Así, el organismo ha hecho caso omiso a los procedimientos obligatorios establecidos por la Disposición: no fueron iniciados los sumarios correspondientes, y en un caso que aparece como “paradigmático” se ha citado al médico investigador para “indicarle” que *“estudios como el presente requieren la aprobación de esta Administración Nacional, indicándole en su caso los motivos que llevaron a adoptar esta postura”*, olvidando el organismo que su obligación principal no es la de explicar la norma, ni mucho menos explicar las razones por las cuales aplica la ley, sino de ejecutarla garantizando su cumplimiento.

Hasta los detalles menores contribuyen a ocultar la verdad.

Se han advertido graves irregularidades administrativas y un gran desorden en la construcción de los expedientes correspondientes que impiden tener certezas de fechas, presentaciones, denuncias etc.

ANMAT desconoce si los pacientes sabían que estaban sometidos a una investigación fármaco-clínica

Se ha permitido la continuidad de las investigaciones clínicas, sin comprobar la eventual existencia de tratamientos carentes del consentimiento informado (con testigos), de la participación de un Comité de Ética, tal como prescribe la norma, así como de otras exigencias de carácter tuitivo de los pacientes.

Se desconoce si las investigaciones fueron llevadas adelante respetando la dignidad de las personas.

El organismo desconoce las eventuales irregularidades en que pudieron haber incurrido los investigadores, en orden a las normas emergentes de la disposición 5330/97, y de las normas bioéticas que se han comentado en el Capítulo II del presente, así como de los tratados internacionales de derechos humanos aplicables en la materia;

Se desconocen las consecuencias no queridas en la experimentación con humanos.

También desconoce el organismo la existencia de fallecimientos o lesiones que eventualmente pudieran haberse producido en relación con las investigaciones, en cuyo caso debiera haber dado inmediato traslado de la cuestión al Ministerio de Salud de la Nación, y en su caso instar las acciones legales correspondientes;

¿Se han realizado experimentos con niños o ancianos?

No se han efectuado averiguaciones sobre los casos en que aparentemente se han investigado poblaciones de neonatos, niños, adolescentes o ancianos especialmente protegidos por la norma.

¿Quién financió las investigaciones?

Asimismo, no se han formulado medidas con respecto al presunto pago de los tratamientos por obras sociales, lo cual es contrario al orden jurídico; tampoco se conoce si estas investigaciones fueron gratuitas o no para el paciente investigado.

¿Se cometieron delitos?

Respecto de los incumplimientos en que pudieren haber incurrido los investigadores, corresponde dar intervención al Ministerio de Salud de la Nación a sus efectos y a la Justicia Criminal para que efectúe la pertinente investigación.

Finalmente podemos decir que de la reiteración y gravedad de los incumplimientos descriptos se desprende que esta conducta resulta un accionar sistemático y generalizado en la materia por parte del organismo cuestionado.

III.10) Breve conclusión del Capítulo.

En general, de lo que se trata es de que unos -médicos investigadores- y otros -funcionarios públicos-, probablemente los unos de buena fe y los otros por, en el mejor de los casos, una cómoda declinación de competencias, intentan evadir la normativa que ha tenido entre sus objetivos, no solo una vigilancia técnico científica propia de todas esas investigaciones sino en primer orden el resguardo ético y de los derechos humanos de los investigados, para lo cual toda previsión es poca y todo intento por vadear esas salvaguardas éticas resulta, como mínimo, poco comprensible, y, por supuesto, inexcusable.

Capítulo IV

Recomendación - Informe al Congreso de la Nación -Traslado al Procurador General de la Nación.

IV.1) Recomendación al Ministerio de Salud de la Nación.

En mérito a lo expuesto, corresponde en primer lugar poner en conocimiento de lo actuado al Señor Ministro de Salud de la Nación. En segundo lugar efectuar la pertinente Recomendación en los términos del artículo 28 de la Ley N° 24.284 en la que se especificará:

1) que se investigue la situación jurídica de todas las investigaciones en farmacología clínica que se efectúan actualmente en la República Argentina, como así de las ya divulgadas por la principales publicaciones científicas nacionales o internacionales; 2) que se disponga la iniciación de los sumarios administrativos correspondientes deslindando las responsabilidades de los funcionarios actuantes; 3) que se inicien los procedimientos previstos por la Disposición 5330/97-ANMAT, como así aquellos previstos en la ley 16.463 y en el decreto N° 341/92, y en su caso aplique las sanciones previstas en dicha normativa; 4) que se dispongan las medidas necesarias con el objeto de elevar a rango legislativo las normas contenidas en la Disposición ANMAT-5330/97, ratificando su vigencia hasta tanto intervenga el Honorable Congreso de la Nación; 5) A través del señor Ministro de Salud de la Nación sea formulado el correspondiente recordatorio de los deberes legales y funcionales a los funcionarios de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA; 6) Poner la presente en conocimiento

del Señor Secretario de Derechos Humanos de la Nación; 7) En los términos del artículo 28 de la Ley N° 24.284 determinase el plazo de diez días corridos a fin de que el señor Ministro informe a esta Institución de las medidas que a todos estos efectos hubiere adoptado.

IV.2) Informe a la Comisión Bicameral del Congreso de la Nación, y a las Comisiones de Salud de ambas Cámaras Legislativas.

La importancia del tema tratado amerita elevar el presente informe especial al Honorable Congreso de la Nación.

Se busca con ello -además de mantener enterada a la Comisión Bicameral Permanente de la Defensoría del Pueblo del Honorable Congreso de la Nación y a las respectivas Comisiones de Salud de la Honorable Cámara de Senadores y de Diputados de la Nación-, promover la intervención de los señores legisladores a fin de que analicen la factibilidad de elevar el rango de la Disposición ANMAT 5330/97 a la jerarquía de Ley Nacional, con aquellas ampliaciones (si fueren necesarias) que se estimen pertinentes.

La solicitud expuesta encuentra su fundamento en la aparente “debilidad” que la categoría de la Disposición bajo análisis tiene, dado que es esta languidez legislativa de origen, la que permite que haya quienes estén pensando en su modificación “a sola firma”.

La “imposibilidad” del cumplimiento de esta normativa es el principal “argumento” esgrimido. Las “razones” de que ello sea así fueron vertidas -en ocasión de la inspección realizada por funcionarios de esta Institución- por agentes del organismo de contralor cuestionado. Según estas expresiones, la Disposición resulta “oscura” y además, su exagerada amplitud genera confusión

tanto en los médicos investigadores como en los funcionarios que deben velar por su aplicación.

Si se tiene en cuenta -insistimos en esto- que por tratarse de un norma de grado inferior que fácilmente podría ser modificada sin mediar ni siquiera la opinión, por ejemplo, del señor Ministro de Salud de la Nación; y advirtiendo la posición asumida frente a los hechos concretos por parte de la Dirección de Asuntos Jurídicos de la ANMAT, es que no resultaría extraño que se intentara llevar a la práctica aquellas modificaciones o restricciones anteriormente mencionadas.

Es de resaltar, como se ha dicho, que la Disposición N° 5330/97 ha recibido elogios de la comunidad científica en general. Y que esto no es casual ya que la misma ha receptado y plasmado la intención de quienes desde Nuremberg en adelante manifestaron su justificada preocupación por la cuestión ética en los experimentos con humanos. También, quienes oportunamente la redactaron tuvieron especial cuidado en atender la situación de los sujetos pasivos de la experimentación y de sus derechos tan sensiblemente involucrados puestos frente a las circunstancias señaladas.

Podría entonces resumirse lo expuesto diciendo que ambas cuestiones, la ética de los investigadores y los derechos humanos de los pacientes, fueron puestos bajo el dosel directo de: a) la responsabilidad de los médicos tratantes; y b) la vigilancia de todos esos actos bajo la custodia última e indelegable de las autoridades sanitarias nacionales.

Al plasmar esta “responsabilidad ética vigilada” se consiguió que en ella residiese la riqueza conceptual de la Disposición N° 5330/97 ANMAT, garantizando, como se dijo, que las salvaguardas pensadas durante años sean perfectamente ejecutables y cumplibles.

Pero, si a pesar de lo dicho y aún en la hipótesis de considerar necesaria la introducción de algunos cambios a la normativa expuesta, ¿es confiable dejar esa tarea en manos de quienes aduciendo cuestiones de “hermenéutica” soslayaron su evidente e ineludible obligación de vigilancia?

Por esto resulta imprescindible la intervención de los señores legisladores y, por supuesto, el necesario debate de las cuestiones que en este informe especial han sido ventiladas.

IV.3). Traslado al Procurador General de la Nación.

Atento a las consideraciones vertidas en el dictamen producido por la Unidad de Coordinación de Asesores (fs. 158/204) y la opinión del Area Legal y Contencioso de esta Institución, cuyo dictamen se agrega a fs. 205/221, resulta pertinente trasladar las presentes actuaciones al señor Procurador General de la Nación, de conformidad con el art. 26 de la ley 24.284.

Ello, toda vez que de las constancias obrantes en estas actuaciones, surge la existencia de *“hechos presumiblemente delictivos de acción pública”*, como posibles **lesiones** y supuesto **incumplimiento en los deberes de funcionarios públicos**.