

Comités de Ética de Investigación en América Latina: Funciones y conflictos de interés referentes a ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica o por centros de investigación clínica

Bogotá, 27 de octubre de 2016

Antonio Ugalde, Departamento de Sociología, Universidad de Texas-Austin

Temas a tratar

- Tipos de Comités de Ética de Investigación (CEI)
- Composición de los CEIs
- Conflictos de interés de los CEIs
- Funciones y responsabilidades de los CEIs
- Consentimiento informado
- Monitoreo de los ensayos clínicos: obligaciones y limitaciones
- Retos
- Recomendaciones
- Conclusiones

Puntos de partida

1. Los ensayos clínicos de medicamentos en humanos son **experimentos**, cuyos efectos secundarios son desconocidos pero pueden ser serios, incluso irreversibles y mortales
2. Proteger el bienestar del individuo es más importante que el avance científico
3. Un ensayo clínico no se puede ejecutar sin la aprobación de un CEI

Tipos de CEI

- **Institucionales:** ubicados en centros privados o públicos donde se va a llevar a cabo el experimento → es mas fácil supervisar la implementación de la investigación. Algunos cobran por evaluar protocolos y evalúan ensayos clínicos que hacen otras instituciones.
- **Comerciales** (independientes): son privados, pueden ser fundaciones, no suelen estar en centros de investigación y cobran por la revisión.
- **Nacionales o Regionales:** son pocos, suelen ser públicos, pueden tener mayor capacidad técnica o más recursos para adquirirla.

La Composición de los CEI (1)

Numero ideal de miembros: no se ha definido. Al menos 5. En América Latina hay CEIs con más de 10-15 miembros y otros creados ad hoc con menos de 3.

Composición ideal: un representante de la comunidad, especialistas en bioética, metodología, farmacólogos clínicos, científicos sociales pero no se ha definido quien debe nombrar al representante de la comunidad y que se entiende por especialista en bioética.

¿Deben trabajar ad honorem los miembros de los comités?

Conflictos de interés de los CEIs

Todos pueden tener conflictos de interés:

Independientes/comerciales: Los conflictos son inherentes a su condición de negocios. Si no aprueban rápidamente los EC o requieren muchos cambios no se les vuelve a contratar. Se acaba el negocio

Nacionales y regionales: también susceptibles de conflicto pero hay posibilidad de establecer sistemas de control social

Conflictos de interés de los CEIs

Institucionales: los miembros de los CEI tienen presiones de los administradores de hospitales y de los centros de investigación (equipos, financiamiento, prestigio), los colegas (hoy por tí, mañana por mí).

Hay evidencia de que miembros de CEIs que por razones legítimas ponen objeciones para aprobar o retrasan la aprobación de protocolos pueden ser removidos de los CEIs.

Una Funcion Esencial

Proteger a los pacientes que aceptan participar en investigación biomédica

1. Verificando que el objetivo del protocolo es avanzar la ciencia, su metodología es adecuada y es pertinente realizar el estudio en esa población.
2. Asegurando que se respeta la dignidad del paciente, se minimizan los riesgos del EC, se protege al participante y los riesgos y beneficios del EC se distribuyen equitativamente
3. Monitoreando el experimento durante su implementación

Avanzar la ciencia: contexto

- Hay poca innovación (unas 30 NME al año, pero solo 1-2 son innovaciones verdaderas).
- Según la oficina de evaluación de tecnología de EE UU, el 97% de los productos aprobados por la FDA durante los últimos 25 años eran “me too” (mas caros con poco valor añadido). El 70% medicamentos útiles (3%) se habian descubierto en laboratorios públicos.
- Solo el 10% de las moleculas que se testan en humanos se comercializan

Avanzar la ciencia: contexto

- Se están realizando una cantidad desconocida de ensayos clínicos (unos 100.000, y el 70% son de medicamentos. → Una proporción elevada no tienen como objetivo avanzar la ciencia.**

Avanzar la ciencia

- ¿Qué % de CEI puede determinar si el diseño de un protocolo contribuye a avanzar la ciencia?
Para ello hay que evaluar:
 - Molécula en investigación – resultados de los ensayos pre-clínicos y clínicos
 - Conocimientos de farmacología clínica y medicina especializada
 - Capacidad para evaluar el diseño del ensayo, que cada vez son mas complicados, el tamaño de muestra, su distribución etc...

Buena parte de la información necesaria no esta publicada, es solo accesible a la industria

Estudio debe ser pertinente

- Las comunidades que participan en el estudio deben tener la posibilidad de beneficiarse de los resultados – 11 de los 12 productos contra el cáncer aprobados por la FDA en 2012 cuestan mas de US\$100.000 por tratamiento

?Deben hacerse estos EC en países de bajos y medianos ingresos?

?Hay otras formas de utilizar los recursos – investigadores – para que redunde en mayores beneficios para el país?

Respetar la dignidad del paciente

- Consentimiento informado
- Sin aprovecharse de situaciones de vulnerabilidad
 - Falta de acceso a servicios de salud y/o medicamentos
 - Incapacidad para tomar una decisión informada:
 - Capacidad para razonar
 - Capacidad para entender los riesgos y obligaciones inherentes a la participación en el ensayo clínico

Consentimiento informado: Verificar si el participante/sujeto entiende:

que un EC es un experimento, y no un estudio o proyecto

la forma de consentimiento

que está expuesto a riesgos que pueden ser graves

su participación acarrea responsabilidades y si no pudiera asumirlas debe comunicarlo

→ No se suele hablar de experimento sino de proyecto, estudio

→ Se han encontrado firmas falsificadas, no entienden la forma, ni conceptos básicos (aleatorio, ensayo clínico, experimento, placebo ...).

→ Se minimizan o solo se habla de riesgos

→ no conocen todas sus responsabilidades, ni entienden las consecuencias de cumplirlas

Responsabilidades

Asegurar que si se toman muestras de tejidos u otro material biológico se obtiene un consentimiento nuevo en el que se explica si la muestra se envia al extranjero, como se almacena, tiempo, para qué se va a usar, que beneficios obtendrá, la confidencialidad...

Si el ensayo dura más de 3 o 4 años se debe obtener un nuevo consentimiento informado

Realidad

No siempre se toma un nuevo consentimiento

→ Nunca se explica lo demás y nunca se beneficiarán los donantes

→ ¿se cumple?

Consentimiento informado: Libre de coacción

- Limita la autonomía /libertad para decidir
 - La falta de acceso a servicios de salud de calidad fuera del ensayo clínico?
 - El que reclute el médico tratante?
 - Incentivos (refrigerio, transporte, mejores instalaciones, mejor atención)?
 - Si al reclutar se exageran los beneficios y minimizan los riesgos?

CI: Sin aprovecharse de situaciones de vulnerabilidad

- Pacientes que tienen limitado acceso a medicamentos y servicios de salud
- Pacientes que creen que se van a beneficiar personalmente de participar en el EC (concepto terapeutico errado)
- Pacientes que no entienden los riesgos – casi todos, pero especialmente los de bajo nivel educacional

La poblacion latinoamericana, se puede considerar vulnerable? De ser asi solo se deben hacer EC que no se puedan hacer en poblaciones no vulnerables

Minimizando los riesgos

- ¿Discuten los CEIs como minimizar el riesgo del EC para los participantes?
 - Adecuación del centro
 - Capacidad del equipo investigador
- ¿Evalúan el diseño y discuten cuál es el mejor tratamiento para el grupo comparador?
- Identifican los ensayos siembra (los que tienen objetivo de marketing y no de avanzar la ciencia)
 - Hay más estudios con placebo en AL que en EE UU y Europa,

Protegiendo al participante

- tiene una póliza de seguro en caso de que sufra un evento adverso o muerte, y que si él-ella tuviera que utilizarla se les ayudaría a obtener una justa compensación.
- si el experimento resultara exitoso, tendrá en el futuro, si lo requiriera, acceso al medicamento.

→ No se sabe de casos en que se haya usado la póliza, porque el sujeto es frecuentemente pobre y no puede contratar a un abogado, la firma farmacéutica raramente acepta que el daño, incluso la muerte, es el resultado del experimento.

→ El CEI no puede asegurar que esta obligación se cumpla. Hay problemas logísticos y dudas difíciles de contestar. Tampoco se sabe el precio que tendrá en el mercado.

Asegurando la distribución equitativa de riesgos y beneficios

- En AL una elevada proporción de pacientes se reclutan en el sector público → nivel socioeconómico bajo que no van a tener acceso al medicamento que ha ayudado a descubrir (por su elevado costo)
- Los beneficios recaen en pacientes de elevados ingresos, EE UU, Europa

Monitoreo: en que consiste

- Revisar los informes de seguridad que envia el patrocinador
- Monitorear los efectos adversos

Es esto suficiente?

Aspectos que se deberian monitorear

- Proceso de reclutamiento:
 - Induccion inadecuada o paciente acepta libremente y con conocimiento de que es un experimento con riesgos
 - Pagos al reclutador
 - Violaciones de los criterios de inclusion/exclusion
- Monitoreo de seguridad
 - Adherencia al protocolo por parte del investigador y por parte del paciente
 - Exclusion oportuna de pacientes que sufren efectos adversos

No se hace por falta de recursos

Otros aspectos: evitar subsidios publico- privado

- Cuando el EC se realiza en un hospital público no se suele llevar contabilidad de los gastos directos e indirectos que ocasiona el ensayo y el sector publico acaba subsidiando al privado
- Cuando los recursos son escasos los pacientes del ensayo suelen tener preferencia sobre los otros pacientes
- Si un sujeto por la medicina testada enferma, se remite al sector público

Monitoreo del EC: obligaciones y limitaciones

- Cuando un paciente sufra efectos adversos o se enferme por cualquier causa durante el ensayo se debe informar al centro de salud del que depende el paciente o a sus médicos particulares.
- ¿Pero quien es responsable del costo de los servicios que requiere?
 1. El patrocinador del ensayo, o su seguro para el ensayo
 2. El seguro que tenga el sujeto
 3. El servicio público de salud

Retos

- La falta de transparencia de las farmacéuticas dificulta o hace imposible el trabajo de los CEI. Las empresas saben antes de que se realicen los ensayos clínicos los efectos adversos y los productos que no tienen ventajas sobre otros existentes
- ¿Cómo financiar los CEIs? Algunos hospitales y los CEI independientes suele cobrar una cantidad que no es suficiente, pero esto mismo puede crear un conflicto de interés
- ¿Cómo puede un CEI identificar un protocolo cuyo objetivo es: el evergreening? el marketing? un me-too que no tiene ventaja terapéutica sobre los tratamientos existentes?

Retos (2)

- ¿Es posible traducir el lenguaje técnico complejo de un consentimiento informado para que lo entienda un sujeto analfabeto o analfabeto funcional o de limitada educación primaria?
- Hay grandes presiones para acelerar el proceso decisorio de los CEIs. ¿Cómo pueden protegerse los CEIs?
- No existe un nivel de pobreza para determinar los grupos que se deben considerar como población vulnerable. ¿Quién lo define? ¿El CEI? ¿Debe para ello pedir al patrocinador información sobre el status socio-económico de los sujetos? No hay evidencia que ningún ensayo se haya rechazado porque todos sus sujetos sean pobres

Recomendaciones

- Crear Observatorios de Ensayos Clínicos que promuevan redes nacionales e internacionales para intercambiar información y experiencias relacionadas con ensayos clínicos.
- Crear una base de datos con nombres de super especialistas médicos y estadísticos expertos en ensayos clínicos independientes de la industria farmacéutica que puedan asesorar a los CEIs.
- Promover comités de ética nacionales o regionales para evaluar solamente protocolos de ensayos clínicos (no significa que no sigan existiendo los comités institucionales).

Conclusiones

- Los CEIs en América Latina y en muchos otros países incluyendo los de altos ingresos no están protegiendo a los sujetos ni asegurando que se cumplen los principios éticos fundamentales.
- El problema fundamental es que hay un claro conflicto de interés cuando la misma empresa que se beneficia del ensayo clínico es la que la ejecuta o determina quien la ejecuta. El problema aumenta cuando la empresa no es transparente.
- **POR LO TANTO, EL ENSAYO CLÍNICO LO DEBE IMPLEMENTAR UNA INSTITUCIÓN INDEPENDIENTE DE LA EMPRESA QUE DESARROLLA EL MEDICAMENTO.**

Conclusiones (2)

- Es necesario que las empresas farmacéuticas sean más transparentes y hagan pública toda la información sin revelar secretos industriales.
- Tenemos que ser conscientes que el sistema actual de aprobación ética de ensayos protege a la industria ya que puede afirmar el proceso actual de ejecución está avalado por CEIs que protegen a los sujetos, y cumple los principios éticos internacionales lo cual como hemos visto es un mito.

NO OLVIDAR

**Proteger el bienestar del
individuo es mas importante
que el avance científico**

Muchas gracias