

CARTA AL DIRECTOR

Entorno regulador de la investigación clínica argentina según la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

MSc. Maykel Pérez Machín¹
Dr. Celso Arabetti²

RESUMEN

Dentro de los ensayos clínicos realizados en Latinoamérica que aparecen publicados en las revistas científicas biomédicas se evidencia la gran participación de los laboratorios argentinos en el proceso de investigación clínica de medicamentos; varios centros del Polo Científico Productivo cubano tienen iniciados ensayos clínicos con vacunas terapéuticas en este país. La redacción del documento de Buenas Prácticas Clínicas armoniza las regulaciones en varios países de Latinoamérica pero, a pesar de esto, en el entorno regulador existen diferentes restricciones locales definidas por las propias agencias sanitarias. El conocimiento del marco normativo de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina es de vital importancia para el desarrollo futuro de ensayos clínicos multinacionales en este país. En el artículo se presentan las principales disposiciones establecidas por la agencia regulatoria argentina para la ejecución de ensayos clínicos.

DeCS:

ENSAYOS CLINICOS
CONTROL DE MEDICAMENTOS Y
NARCOTICOS
VIGILANCIA SANITARIA

SUMMARY

Among the clinical trials carried out in Latin-America, and that have been published in biomedical scientific journals, it is noticeable a great participation of the Argentinean laboratories in the process of drug clinical research. Several centers of the Cuban Productive Scientific Pole have begun clinical trials with therapeutic vaccines in this country. The writing of the Good Clinical Practices document harmonizes the regulations in several Latin-American countries, but in spite of that, there are different local restrictions in the regulating system which are determined by the local public health agencies. The knowledge about the regulations of the National Administration of Drugs, Food and Medical Technology of the Republic of Argentina is vital for the future development of multinational clinical trials in this country. This article presents the main regulations established by the Argentinean regulating agency for the implementation of clinical trials.

MeSH:

CLINICAL TRIALS
DRUG AND NARCOTIC CONTROL
HEALTH SURVEILLANCE

Muchos países de Latinoamérica disponen de políticas regulatorias que garantizan la seguridad de los productos biológicos y biotecnológicos que se evalúan clínicamente en seres humanos; dentro de las agencias regulatorias latinoamericanas podemos citar al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil, la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos de Cuba (CECMED) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina. El fortalecimiento de la capacidad nacional para garantizar el control y la vigilancia sanitaria de estos productos es un paso de avance para el desarrollo de las agencias regulatorias.¹

La ANMAT fue creada en el año 1992 a causa de un desastre sanitario derivado de la preparación de propóleos en la República Argentina. En el año 2006 la participación de este país en la investigación clínica representaba el 37% de toda América Latina y colaboraron en los ensayos clínicos un total de 2 513 sitios clínicos, con 5 022 investigadores y una inclusión de 36 745 pacientes;^{2,3} desde que la ANMAT comenzó a regular las actividades relacionadas con los medicamentos se ha incrementado la cantidad de ensayos clínicos -muchos de ellos son estudios multinacionales multicéntricos-. Para cubrir con un marco regulatorio adecuado y pertinente la ANMAT, como otras agencias sanitarias de Latinoamérica, pone en vigencia varias regulaciones, todas en consonancia con la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para facilitar el registro sanitario en estos grandes mercados de medicamentos.^{1,4-6} El decreto No.1490 del 20 de agosto de 1992 le confiere a la ANMAT la función de representar al Estado Nacional en cuanto a políticas de salud y establece varias disposiciones:

Disposición 5330/1997: Regula la realización de los ensayos clínicos en Argentina, establece el régimen de Buenas Prácticas de Investigación en estudios de Farmacología Clínica y contempla los siguientes apartados:⁴

- Ámbito de aplicación y alcances
- Responsabilidades de los diferentes actuantes en la investigación
- Información preclínica de la droga
- Protocolo de la droga
- Aprobación por un Comité de Ética
- Modelo de consentimiento informado escrito
- Aprobación por parte del Comité de Investigación del Centro
- Antecedentes y carta de compromiso del investigador
- Plan de monitoreo del estudio

Disposición 1067/2008: Regula el reporte de las reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas (RAMSI) ocurridas en el país.⁴ El patrocinador debe asegurar que todas las RAMSI informadas por los investigadores del estudio sean enviadas a la ANMAT en un plazo de 15 días hábiles a partir de la toma de conocimiento del patrocinador (si son fatales o amenazan la vida el plazo es de siete días con la misma condición); los reportes iniciales deberán ser seguidos por otros detallados dentro de los 14 o siete días hábiles posteriores respectivamente. En dicho reporte deberá aparecer el balance riesgo-beneficio para el fármaco en estudio y lo referente a las indicaciones en el país; deberá detallarse si hay reportes similares con esta droga en otros individuos (dentro y fuera del país). Se aceptará un único reporte de RAMSI por droga que se refiera a todos los expedientes y las disposiciones

aprobatorias por parte de la ANMAT de estudios que se están realizando en el país con dicha droga.

El patrocinador debe comunicar inmediatamente a los investigadores y al Comité de Ética y de Docencia e Investigación que aprobaron el estudio a pesar de todas las RAMSI ocurridas en otros centros de investigación del país. Cuando las RAMSI ocurran en ensayos clínicos doble ciego se deberá develar el código de tratamiento de ese enfermo concreto a los efectos de la notificación; siempre que sea posible se mantendrá el carácter ciego para el investigador y para las personas encargadas del análisis y la interpretación de los datos. Las reacciones adversas atribuibles al placebo no están sujetas a este sistema de notificación individualizada; esta disposición con relación a los eventos adversos difiere en algunos aspectos de la norma cubana, que establece lo siguiente:⁷⁻⁹

El investigador clínico es el responsable, con la cooperación del médico y la enfermera de la familia o ambos, de notificar de forma inmediata (antes de las 24 horas) los eventos adversos (EAs) graves inesperados, además de informarlo en el modelo correspondiente del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), a la Autoridad Reguladora (CECMED), al Comité de Revisión y Ética (CRE) y al centro promotor;⁹ esta notificación será llevada a cabo mediante el Modelo para el reporte expedito de Reacciones Adversas Inesperadas Graves. En el caso de que se produzcan EAs graves no relacionados con la administración del producto el investigador debe, de igual forma, informar en el modelo correspondiente del CRD y notificar en un plazo de tiempo inferior a siete días al CENCEC, al CRE y al promotor; en estos casos se establece que el investigador confeccione un informe del cual dejará una copia en la Carpeta del investigador y que entregue además copias al CCI y al CRE (o a ambos) y dos copias al Asistente de Investigación Clínica (AIC) del estudio -una para la carpeta del CENCEC y otra al centro promotor-. Las reacciones adversas leves y moderadas o que se consideren no relacionadas con el tratamiento en estudio también deberán ser notificadas; esta información será recogida en el modelo de reacciones adversas del CRD y será descrita en el informe final del estudio.

Disposición 3436/1998: Regula las modificaciones a los estudios clínicos ya autorizados⁴ y -si una vez autorizado el ensayo clínico y puesto en ejecución surgen diversas situaciones que motivan al patrocinante o al investigador principal a la realización de modificaciones al protocolo aprobado originalmente- establece que⁴ las modificaciones se realicen en base a evidencias de centros internacionales coordinadores o de la propia experiencia local y destinadas a brindar inmediata y mayor protección a los pacientes o voluntarios incluidos en la investigación, buscando minimizar los efectos secundarios y las reacciones adversas a través de mejores y más frecuentes controles o de la reducción y el espaciamiento de la medicación.

Queda establecido por la ANMAT un apartado muy puntual para las importaciones y exportaciones de medicamentos en el ensayo clínico en el que se detallan las circunstancias especiales en las que se requiere, a causa de errores en los cálculos iniciales de la medicación, de alguna importación adicional de medicamento o placebo diferente de las cantidades iniciales ya autorizadas en el protocolo para no interrumpir la secuencia terapéutica del paciente; también se definen los procedimientos de actuación para aquellos casos en los se requiere la exportación adicional de material biológico en cantidades superiores a las originalmente previstas en la autorización

otorgada por la entidad reguladora, los que deben conservar varias exigencias y, dentro de ellas, una cadena de frío.

En Cuba todas las modificaciones realizadas a un protocolo de ensayo clínico deben contar con la aprobación del CECMED en aras de velar por los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos en experimentación.¹⁰

Disposición 3112/2000: Se refiere a la incorporación y la desvinculación (o ambos) de establecimientos de salud e investigadores de la Comisión Evaluadora y Asesora de Ensayos Clínicos.⁴ Establece que bajo determinadas situaciones relacionadas con las modificaciones en los ensayos clínicos serán conformadas con la firma de por lo menos tres miembros de la Comisión Evaluadora y Asesora de Ensayos Clínicos, sin mediar ulterior trámite.

Disposición 690/2005: Se refiere a la guía de inspecciones a investigadores clínicos,⁴ establece su objetivo, su alcance y los procedimientos y detalla el proceso de inspecciones que comprende la selección del estudio, el inspector, la preparación para la inspección y su agenda, la comunicación, la conducción, el reporte y el resultado de la inspección.

En el caso particular de Cuba se define la realización de las auditorías y las inspecciones a los ensayos clínicos según los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CENCEC y se establecen las siguientes etapas:

- Inicio y preparación de la auditoría
- Ejecución de la auditoría
- Documentación de la auditoría
- Terminación de la auditoría
- Seguimiento de acciones correctivas

La inspección tiene características muy similares a la auditoría, pero esta última es realizada por la Agencia Reguladora Nacional (CECMED), la que realiza una revisión oficial de los documentos, las instalaciones, los registros y cualquier otro expediente relacionado con el ensayo clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palacios M. Las buenas prácticas clínicas en Colombia. *Colomb Med.* 2008; 39(4): 312.
2. Cañedo Andalia R, Arencibia RJ, Perezleo Solórzano L, Conill González C, Araújo Ruiz JA. La colaboración Cochrane en Cuba. Producción de ensayos clínicos en Iberoamérica. *Acimed* [serie en Internet]. 2004 [citado 12 Oct 2008]; 12(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://eprints.rclis.org/1694/1/cochrane.pdf>.
3. Ospina EG, Reveiz Hérault L, Cardona AF. Uso de bases de datos bibliográficas por investigadores biomédicos latinoamericanos hispanoparlantes: estudio transversal. *Rev Panam Salud Pública.* 2005; 17(4): 230-6.
4. Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica. Disposición 5330/97. ANMAT. Buenos Aires. 1997.
5. Innantuono R, Tessler J. *Farmacología general.* 2da ed. [s.l: s.n]. Colección de Farmacología; 1998.
6. Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH Harmonized Tripartite Guideline. ICH Secretarial, Geneva; Switzerland. 1996.

7. Organización Panamericana de la Salud. IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2-4 Marzo. República Dominicana: OPS; 2005. <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/redparfCONCLUSIONES-IV-conferencia.pdf>.
8. Organización Panamericana de la Salud. V Conferencia Panamericana sobre la armonización de la reglamentación farmacéutica. Buenos Aires; 2008 Nov.
9. CENCEC. Reporte de Evento adverso. Procedimiento normalizado de trabajo (PNT). La Habana; 2002.
10. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 59th WMA General Assembly, Seoul. [Internet] 2008 Oct [citado 3 Nov 2008]. Disponible en: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>.

DE LOS AUTORES

1. Profesor Asistente. ISCM-VC. Investigador Agregado. Coordinador Provincial de Ensayos Clínicos. ISCM "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Vicerrectorado de Investigaciones. Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos. E-mail: maykelpm@iscm.vcl.sld.cu.
2. Doctor en Medicina. Director de Investigaciones Clínicas de Medical Brokers. Profesor Asociado de la Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos "Prof. Luis M. Zieher". Tucumán 2133 P. 10 Of. 88 CF. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.