

“Desafíos Regulatorios de la Globalización y el Acceso a Medicamentos de Calidad”

Análisis de la situación de las inspecciones de BPC y aspectos éticos en los ensayos clínicos Iberoamérica

Susy Y. Olave Quispe

División de Asuntos Internacionales y de la UE

Carmen Tristan Antona, Ernesto Vera Sanchez, Sagrario Hidalgo Freyre

Área de Inspección de Buena Práctica Clínica y Buena Práctica de Farmacovigilancia

INTRODUCCION

- *Dentro de EAMI Identificar un nuevo grupo de trabajo y promover las actividades de intercambio de experiencias y conocimientos*
- *Desde la AEMPS en la línea permanente de cooperación con Latinoamérica, objetivo 5 del Plan Estratégico General 2009-2012*

- En la línea del Documento de Reflexiones de la EMA sobre los aspectos éticos y de BPC de los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano realizados fuera de la Unión Europea y que se presentan para la autorización de comercialización a las Autoridades Regulatoras Europeas (16/04/2012)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/04/news_detail_001494.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Globalización de ensayos clínicos y sus retos

Cuando se discuten las pautas éticas que deben regir la investigación en los países en vías de desarrollo hay varios temas que siguen siendo motivo de discusión:

- imperialismo ético, y universalismo o relativismo moral;
- tratamiento estándar en los países en vías de desarrollo y concepto de vulnerabilidad;
- balance riesgo-beneficio;
- proceso del consentimiento debidamente informado;
- la capacidad para realizar los EC y la revisión ético-científica;
- la interpretación de lo que exige la aplicación el principio de justicia en investigación;
- las situaciones en la que los investigadores tienen un conflicto de intereses
- los desafíos especiales que plantea la investigación en genética humana, transferencia genética y células madre




OBJETIVO

Obtener una visión general de la situación de las inspecciones de Buena Práctica Clínica (BPC) y aspectos éticos en los ensayos clínicos, en los países que conforman EAMI.

METODOLOGIA

- Se preparó un cuestionario de situación estándar
- Se envió a 21 países que conforman EAMI
- Fecha de envío: 30/04/2012
- Periodo de respuesta: 1/05/2012 – 15/07/2012



ePTMI
Encuentros de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos

CUESTIONARIO DE SITUACIÓN DE LAS INSPECCIONES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN EN IBEROAMÉRICA

OBJETIVO

Obtener una visión general de la situación de las inspecciones de Buena Práctica Clínica (BPC) y aspectos éticos en los ensayos clínicos, en los países que conforman EAMI y conocer su desarrollo.

La información recibida será compilada y analizada por la AEMPS, y servirá como antecedente para preparar un panel de discusión en el IX EAMI que tendrá lugar en Chile en septiembre de 2012 y para desarrollar las actividades de cooperación en áreas que se consideran deficientes.

Por favor devuelva este cuestionario completado antes del 30 de mayo de 2012 a: solave@aemps.es

¡Su participación es fundamental!
¡Gracias por su colaboración!

A. DATOS DE LA AGENCIA O AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS Y ENSAYOS CLÍNICOS

País			
Nombre de la entidad (Ministerio, Institución)			
Dirección de la Entidad			
Nombre de la persona que contesta esta encuesta			
Puesto de trabajo		Teléfono (con prefijo país)	
E-mail		Fax (con prefijo país)	
Página web en Internet:			

GRUPO DE INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS Y ASPECTOS ÉTICOS DE LA RED EAMI
Cuestionario de situación de las inspecciones de BPC y aspectos éticos en la investigación en Iberoamérica

Pág 1/6 Versión 1.0 Fecha: 19 abril 2012

RESULTADOS



Países participantes: 17/21

Argentina, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, Paraguay, México, Uruguay, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil y Bolivia.

Otros países: Costa Rica, Nicaragua, Panamá y República Dominicana

RESULTADOS

- I. Aspectos legislativos
- II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución
- III. Actividades de Formación
- IV. Colaboración en inspecciones de BPC con otras autoridades

RESULTADOS

I. Aspectos legislativos

1. La legislación que se utiliza para las inspecciones de BPC y aspectos éticos es:

b. Legislación específica sobre EC e inspecciones de BPC **13/17**

c. Obliga a seguir las normas de BPC

ICH **12/17**: Argentina, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, España, Guatemala, Paraguay, México, Uruguay, Perú, Portugal.

GCP- Documento de las Américas PANDRH **4/17**: Cuba, Uruguay, Brasil, Guatemala

d. Obliga a seguir la Declaración de Helsinki **14/17** Argentina, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, España, Guatemala, Paraguay, México, Uruguay, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil

I. Aspectos legislativos

d. Otros documentos de aspectos éticos:

- ✓ Código de Nurenberg 1947: **4/17** Cuba, Uruguay, Brasil, Guatemala
- ✓ Principios de Ética en investigación Biomédica del CIOMS-OMS 2002 **5/17**
- ✓ Cuba, Guatemala, Perú, Brasil, Paraguay
- ✓ Declaración Universal de Bioética y DDHH UNESCO 2005 **1/17** Perú
- ✓ Declaración Universal sobre el Genoma Humano y DDHH UNESCO **1/17** Perú
- ✓ Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos-UNESCO **1/17**
Perú
- ✓ Declaración de los DDHH 1948 **1/17** Brasil
- ✓ Convenio de Oviedo, del 4 de abril de 1997 sobre los DDHH y la biomedicina,
2/17 España y Portugal

I. Aspectos legislativos

2. ¿Cuál es la legislación de ensayos clínicos, inspecciones de BPC y aspectos éticos en investigación en su país?

Pais	Respuesta
Argentina	Disposición ANMAT Nº 6677/2010 (1º-1997)
Chile	Ley Nº 20.584, 2012 (Norma Técnica Nº 57, 2001)
Colombia	Resolucion 2378 de 2008 (Resoluciones 8430 de 1993)
Cuba	Normativa de Certificación de BPC / 2008
Ecuador	Registro Oficial 292 del 11 de marzo del 2008 Ensayos clínicos Registro Oficial 00099, de 13 de julio de 2006 Aspectos éticos
España	Ley 29/2006 , de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios Real Decreto 223/2004 , 6 febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo , 4 abril de 2001
Guatemala	Acuerdo Ministerial SP-466- 2007 . Normativa para de Ensayos Clínicos en Humanos
México	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1987); Lineamientos para Cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud COFEPRIS; 2012
Uruguay	Resolución Mercosur Nº 126/96 (internalizada como Decreto 189/1998) Decreto Nº 379/ 2008 Aspectos generales de la investigación en seres humanos.
Perú	Decreto Supremo Nº 017- 2006 -SA Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, modificado por el D.S. 006- 2007 -SA.
Venezuela	Reglamento de Investigación en Farmacología Clínica de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (Sept. 2004). Actualmente en revisión.
Portugal	Ley n.º 46/2004 de 19 de Agosto Realización de Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano Decreto-Ley n.º 102/ 2007 Principios y directrices de BPC en relación a los medicamentos en experimentación para uso humano
Brasil	RDC nº 36 aprobada em 2012 (RDC nº 39 aprobada em 2008) Instrução Normativa nº 04 aprobada em 2009 Resolução nº 196 aprobada em 1996 Resolução nº 251 aprobada em 1997
Bolivia	Resolución Ministerial Nº 0834 2004 Norma para estudios Clínicos
El Salvador	No
Honduras	No
Paraguay	No

I. Aspectos legislativos

3. ¿Considera en su país la necesidad de una legislación más específica sobre EC, inspecciones de BPC y aspectos éticos?

-Aspectos éticos en investigación Si = 8

Argentina, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Paraguay, México, Perú, Venezuela.

-Inspecciones de BPC Si =9 Chile, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Paraguay, Perú, Venezuela.

-Ensayos clínicos Si = 9 Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Paraguay, México, Venezuela

País	Aspectos a revisar
Argentina	“No hay una Ley de Ensayos Clínicos , son todas normas del PODER EJECUTIVO”
Colombia	“Una legislación más clara en lo referente a los estudios de carácter observacional y de parámetros farmacocinéticas”
México	“Detallar las obligaciones de los investigadores principales” “Especificar procedimientos para certificación de Centros de Investigación y Comités de Ética” “Registro en bases de datos de acceso público” “Detallar los términos de funcionamiento de CROs”
Cuba, Perú	“Elaboración de norma nacional para la creación de un Sistema Nacional de Control Ético para la regulación, registro, acreditación de los comités de ética en investigación”
Chile, Ecuador, España, Guatemala	Actualmente revisando sus normativas

II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución

1. ¿En que año se autorizó el primer ensayo clínico en su país?
2. ¿Realiza inspecciones de BPC?
3. ¿Cuántas inspecciones se han realizado 2007-2011?

Pais	Fecha de autorización del 1er EC	Fecha inicio de inspecciones BPC	Total de inspecciones 2007 -2011
Ecuador	2008	No	
El Salvador	2005	No	
Honduras		No	No
Bolivia		No	
Argentina	1997	1997	342
Cuba	1992	2002	50
España	1982	1997	76
Perú	1995	2004	397
Portugal	2005	2005	112
Guatemala	1999	2007	29
Venezuela	1995	2007	41
Chile	1997	2008	123
Paraguay	2008	2008	5
Uruguay	1999	2009	1
Brasil	1988	2009	27
Colombia	-	2009	223
México	-	2011	19

II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución

4. ¿Cómo está organizada las inspecciones de BPC en su institución?

a. En un área específica dentro de la Autoridad competente en medicamentos

a.1 Pertenece al Departamento de Inspecciones y Control de medicamentos **3/17**

España, Portugal y México.

a.2 Pertenece al Departamento de ensayos clínicos con medicamentos **8/17**

Argentina, Colombia, Cuba, Chile, Guatemala, Paraguay, Venezuela, Brasil.

a.3 Pertenece a otro Departamento de su institución **1/17**

Uruguay Grupo técnico de evaluación de ensayos clínicos

b. Desarrollada bajo la responsabilidad de otro organismo o institución que no sea la Autoridad competente en medicamentos **3/17**

- Ecuador Dirección Nacional de Inteligencia en Salud
- El Salvador Comité Nacional de Ética en Investigación en Salud
- Perú Instituto nacional de Salud – OGITT

c. No existe estructura **2/17** Honduras y Bolivia

II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución

5. ¿Cuenta con procedimientos de inspecciones de BPC?

Si = 13/17

Argentina, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, España, México, Uruguay, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil, Guatemala.

No = 4/17

El Salvador, Honduras, Paraguay, Bolivia,

6. Describa el personal que realiza las inspecciones

Media (min - max) = 5 (2 – 12)

Médicos de distintas especialidades, Farmacéuticos, Bioquímicos, Ing. Biotecnólogo

Dedicación parcial y completa

II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución

7. Tipo de inspecciones de BPC que realiza:

- Centros de Investigación **13/17**
- Comités de Ética en Investigación **6 /17**
- Centros de Investigación por Contrato (CRO) **9/17**
- Patrocinadores o promotores de ensayos clínicos **7/17**
- Otro lugar relacionado con el ensayo clínico **4 /17**

Centros logísticos, Farmacia, vacunatorios, sitios clínicos, unidades de fase I, archivo, laboratorio clínico y analítico, radiología

II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución

8. Hallazgos más relevantes según gravedad encontrados en las inspecciones de BPC en los últimos cinco años

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inicio de estudios sin la autorización por la Autoridad reguladora. ✓ Ausencia de informe favorable del CEIC ✓ Ausencia de contratos ej. entre el promotor y alguna de las CROs que participa en el estudio ✓ Ausencia de delegación de responsabilidades
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Problemas con el Consentimiento informado <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de CI en dos ensayos clínicos Utilización del CI no autorizado Proceso de obtención del CI poco claro
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Problemas con el medicamento experimental <ul style="list-style-type: none"> Utilización de medicación vencida Administración errónea del medicamento de investigación (por ejemplo doble de la dosis recomendada en el protocolo) Deficiente control y almacenamiento del medicamento en investigación
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inclusión de pacientes que no cumplen los criterios de selección
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Datos de las Historias Clínicas manipulados ✓ Error en la información incluida en el CRD ✓ Inconsistencia entre el reporte de la data clínica entre “documentos fuente” y “Libro de Reporte” para el Protocolo.
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Infraestructura de los centros de investigación no cumplen con los requisitos establecidos por el REC.
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ausencia de notificación de acontecimientos adversos graves al promotor
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ausencia de formación en BPC del investigador y su equipo ✓ Incumplimiento en relación a la cualificación de los investigadores principales, CEI. ✓ Pobre evidencia del compromiso de seguimiento por parte de los Comités de Ética Institucionales ✓ Desconocimiento de la importancia en el manejo de conflictos de interés a todo nivel (Centro de Investigación, Investigadores, CEI)

II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución

9. ¿Las inspecciones de BPC que realizan tienen su origen en?

- Inspecciones rutinarias **11/17** Argentina, Chile, Colombia, Cuba, España, México, Uruguay, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil
- Inspecciones motivadas o identificadas por su institución **10/17** Argentina, Colombia, Ecuador, España, Guatemala, México, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil
- Inspecciones motivadas por denuncias (pacientes, profesionales sanitarios) **11/17** Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, España, Guatemala, Paraguay, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil
- Inspecciones como observadores en inspecciones de otras autoridades (AEMPS, INFARMED, EMA, FDA, OMS) **6/17** Paraguay, México, Perú, Brasil, España, Portugal

II. Organización y desarrollo de inspecciones de BPC en su Institución

10. ¿Ha realizado sanciones como consecuencia de infracciones detectadas en las inspecciones en los últimos cinco años?

Si = 10/17

- Amonestaciones Perú
- Suspensión del estudio Colombia, Cuba, Ecuador, Guatemala, Brasil, España, Portugal
- Multas – Sanciones económicas Argentina, España
- Invalidación de datos Brasil, España, Portugal

No = 4/17

México, Paraguay, Uruguay, Chile

III. Actividades de Formación

1. ¿Ha organizado su institución en el país cursos internacionales o regionales sobre inspecciones de BPC en los últimos 5 años?

Si = 7/17 Argentina, Cuba, España, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil organizados por la Autoridades

2/17 Ecuador y Guatemala financiados por la industria

No = 7/17 Chile, Colombia, El salvador, Honduras, Paraguay, México, Uruguay.

III. Actividades de Formación

2. ¿El personal del Departamento/Área de inspecciones de BPC ha asistido a cursos regionales o internacionales sobre inspecciones de BPC?

Si = 9/17 Argentina, Chile, Cuba, El Salvador, España, Paraguay, México, Portugal, Brasil.

- ✓ GCP Inspection course, Indonesia 22-26 march 2010. OMS
- ✓ Cursos de formación de inspectores en BPC con la EMA primero bianuales y actualmente anuales desde el año 2002
- ✓ Curso Inspección de BPC ANMAT Argentina
- ✓ Curso BPC e Inspecciones. ANVISA 2010

III. Actividades de Formación

3. El IX encuentro EAMI describa los temas en los que le interesaría profundizar

Temas propuestos	
<ul style="list-style-type: none"> • Categorización de hallazgos y resultados de inspecciones, con base en riesgo sanitario • Clasificación y/o tipos de sanciones o infracciones derivadas de hallazgos críticos en las inspecciones. • Metodología de las inspecciones • Inspecciones en pacientes vulnerables (niños, ancianos, pacientes psiquiátricos y demenciados) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Aspectos éticos en la regulación de la investigación con medicamentos en seres humanos, • El doble estándar moral en ensayos clínicos • Regulación de las CROs • Certificación de investigadores y Centros de investigación • Funcionamiento de los comités de ética y organización como un Sistema Nacional de control ético • Procedimientos para la obtención del CI, • Métodos o recomendaciones para evaluar términos confusores o coercitivos en las Cartas de Consentimiento Informado; • Anuncios que se realizan para el reclutamiento de los sujetos que participaran en el estudio 	
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de programas de capacitación para la región 	
<ul style="list-style-type: none"> • Aspectos regulatorios sobre estudios observacionales y de fase IV. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Información mínima necesaria para el acondicionado, etiquetado y re-etiquetado de productos en investigación; 	

IV. Colaboración en inspecciones de BPC con otras autoridades

1. ¿Existe un sistema de coordinación entre la Autoridad reguladora y otras instituciones de su país?

Si = 9/17 Argentina, Cuba, España, Paraguay, Uruguay, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil

No = 8/17 Chile, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Bolivia

IV. Colaboración en inspecciones de BPC con otras autoridades

2. ¿Existe un sistema de coordinación entre la Autoridad reguladora de su país y Autoridades de otros países de Latinoamérica?

Si = 8/17 Argentina, Chile, Cuba, España, México, Uruguay, Venezuela, Brasil.

- Grupo de EC de la Red PARF liderado en sus inicios por Argentina.
- Acuerdos entre Chile- Brasil 2011
- Acuerdos entre Cuba y Brasil
- Colaboraciones entre España – Perú, España-México
- Coordinaciones México y Brasil,
- Coordinaciones entre Uruguay y Brasil

No = 9/17 Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Paraguay, Perú, Portugal, Bolivia.

IV. Colaboración en inspecciones de BPC con otras autoridades

3. ¿Existe un sistema de coordinación entre la Autoridad reguladora de su país y AEMPS, INFARMED, FDA, EMA, OMS

Si = 10/17 Chile, Colombia, Cuba, España, Guatemala, México, Perú, Venezuela, Portugal, Brasil

- ✓ Coordinaciones México y EMA (ES); México y FDA.
- ✓ España y Portugal procedimientos de colaboración con la EMA
- ✓ Coordinaciones Chile –FDA
- ✓ Coordinaciones Colombia – OPS
- ✓ Coordinaciones Cuba - Brasil, Cuba – Argentina, Cuba – Colombia
- ✓ Coordinaciones Guatemala- España, Guatemala-OMS
- ✓ Coordinaciones Perú – OMS, Perú – EMA (ES)
- ✓ Coordinaciones Venezuela – OMS/OPS
- ✓ Coordinaciones Brasil – Portugal, FDA, OMS, Francia, Canadá, Reino Unido, Suecia, Irlanda, Chile, Argentina, Colombia, Cuba, México, Mozambique, Cabo Verde, Honduras, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Uruguay, Paraguay, Venezuela, China

IV. Colaboración en inspecciones de BPC con otras autoridades

4. ¿Le interesaría colaborar compartiendo información y experiencias con otras autoridades de los países que conforman EAMI ?

Si = 17 países

Razones por las que es importante colaborar en inspecciones de BPC como EAMI
<p>“Compartir experiencia y situaciones que se presentan en las inspecciones de BPC”</p> <p>“Para homologar criterios de inspección de BPC, particularmente en estudios multinacionales”</p> <p>“el intercambio de información, la estandarización de prácticas de inspección y evaluación de estudios clínicos”</p>
<p>“es importante la coordinación y conocer el estado del desarrollo de los ensayos clínicos e inspecciones de BPC en los países de nuestra región, para aportar en la toma de decisiones como Agencias Reguladoras”</p>
<p>“garantizar la credibilidad y confiabilidad de los datos que se obtienen en los ensayos clínicos”</p>
<p>“Efectuar visitas simultáneas o intercambiar información en estudios multinacionales”</p>
<p>“es la única manera de trabajar de forma armonizada y de aprender todos juntos”</p>
<p>“Para capacitación, entrenamiento y aprendizaje”</p>
<p>“la experiencia de otras autoridades es muy importante para que los países de Iberoamérica cuenten con las capacidades”</p> <p>“para poder fortalecernos como autoridad sanitaria”</p>
<p>“Es una actividad de reciente implementación en el país, y es necesario el control positivo de quienes tienen la experiencia”</p>

PROPUESTAS

Plan de Formación

- **Curso de Inspecciones de Buena Práctica Clínica y aspectos éticos de los ensayos clínicos en los países que conforman EAMI.**

Solicitado PIFTE 2012 AECID. No aceptado debido a las limitaciones en los presupuestos de AECID.

Sin embargo, nos ofrecen los Centros de Formación de la AECID en Latinoamérica: Bolivia, Colombia, Guatemala, Uruguay.

PROPUESTAS

Plan de formación Opciones 2013:

- Asumir los gastos de alojamiento y viaje y utilizar los centros de formación de la AECID en Latinoamérica (Bolivia, Uruguay, Colombia, Guatemala)

Fechas:

- Pasantías en la AEMPS

Inspecciones de estudios de bioequivalencia para medicamentos genéricos

Fechas:



Muchas gracias por su atención!!!

