



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS FARMACÉUTICAS.
NOVARTIS S.A.

LEY RICARTE SOTO Y LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CHILE

Supervisor

Prof. Elena María Vega
Depto. De Cs. y Tecnología
Farmacéutica.
Universidad de Chile.

Monitor/es

BQ. Oscar Negroni	Q.F. Tomás Arévalo
Clinical Study Manager	Hematology Franchise Head
Novartis Chile S.A.	Novartis Chile S.A.

UNIDAD DE PRÁCTICA PROLONGADA PARA OPTAR
AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Cynthia Nicole Padilla Muñoz

Santiago, Chile

2017

Índice de Contenidos

Índice de Tablas.	3
Índice de Figuras.	3
Índice de Gráficos.	3
Resumen: Ley Ricarte Soto y la Investigación Clínica en Chile.	4
Summary: Ricarte Soto Law and Clinical Research in Chile	6
Introducción	7
Objetivo General.	13
Objetivos Específicos.....	13
Metodología.....	14
Resultados.....	17
Discusión	27
Conclusiones	34
Referencias	35

Índice de Tablas.

Tabla N°1: Legislación vigente en Chile referida a Estudios Clínicos.....	20
Tabla N°2: Resumen del Título V de la Ley Ricarte Soto.....	22
Tabla N°3: Realidad Internacional de la Continuidad de Tratamiento Post-Ensayo.....	24
Tabla N°4: <i>Status</i> de pólizas de seguro para Ensayos Clínicos	26

Índice de Figuras.

Figura N°1: Ejemplo de la Cobertura del Seguro de Responsabilidad Civil para sujeto participante de un Estudio Clínico.....	24
---	----

Índice de Gráficos.

Gráfico N°1: Número de Ensayos Clínicos en Chile desde 2010 a octubre de 2017.....	25
Gráfico N°2: Número de ensayos clínicos desde 2014 a octubre de 2017 en LA.....	25
Gráfico N°3: Número de Ensayos Clínicos en diferentes países miembros de la OCDE desde enero a octubre de 2017	26

Resumen: La Investigación Clínica en Chile.

La práctica prolongada para optar al Título de Químico Farmacéutico fue desarrollada en el Laboratorio Novartis Chile S.A, específicamente en el Departamento de Estudios Clínicos – Oncología en donde se desarrollaron diferentes procesos administrativos, seguimientos de documentación regulatoria, entrenamientos, soporte al equipo en diversas plataformas electrónicas, generando una disminución en los tiempos de presentación a los comités de ética y envío de documentación a los respectivos centros de investigación según necesidad.

Novartis S.A es una compañía internacional creada en 1996 a través de la fusión de Ciba-Geigy y Sandoz; su historia se remonta a más de 250 años, con un principal foco en desarrollo de productos innovadores.

Los estudios clínicos promueven el desarrollo de medicamentos y dispositivos médicos innovadores para el tratamiento y prevención de enfermedades. En humanos, estos estudios, deben cumplir con principios éticos que protejan la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes en la investigación. Con ello, Novartis Chile S.A, además de adherirse a la legislación chilena, sigue elevados estándares internacionales establecidos en materia de protocolos de estudios clínicos para estas investigaciones, como lo son: la Declaración de Helsinki (1964) y sus revisiones posteriores, y las Directrices para Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (1996).

A nivel nacional, tales principios son traducidos en requerimientos locales aplicados por el Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Pública (ISP), que comprenden el compromiso serio y formal de proteger a los participantes de estudios clínicos, además de respaldar la objetividad, veracidad, y almacenamiento de datos obtenidos en la investigación. Particularmente a nivel local, la Ley 20.850 o Ley Ricarte Soto (LRS), publicada en junio de 2015, que trata del financiamiento por parte del Estado de tratamientos de alto costo, también hace referencia a la regulación de los ensayos clínicos y plantea importantes aspectos como lo son: 1) El control exclusivo y mandatorio otorgado al Instituto de Salud Pública (ISP) durante todas las etapas de los ensayos y la vigilancia de los centros que los realizan; 2) Continuidad de tratamiento, que consiste en que los participantes de los estudios tienen derecho a continuar con el tratamiento recibido durante el estudio una vez terminado este, financiado por las entidades que patrocinan los estudios y mientras el fármaco o dispositivo se consideren útil; 3) Seguro de responsabilidad civil, el cual abarca un período de hasta 10 años en caso de aparición de cualquier efecto adverso, el cual se asume que es causado por el fármaco o dispositivo médico en investigación, mientras no se demuestre lo contrario en un proceso judicial.

Actualmente, en Chile los puntos 2 y 3 referidos a los artículos 111C y 111E respectivamente, resultan inviables de realizar. El artículo 111E debido a que no existen seguros de responsabilidad civil con la cobertura mencionada. Mientras que la continuidad de tratamiento en forma gratuita (artículo 111C), tal como está redactada en la ley, sería imposible de poner en práctica en cuanto a su monitorización ya que no se puede prever el tiempo que persistirá la utilidad terapéutica para el paciente en particular, lo que dejaría en un inminente riesgo a quienes reciban fármacos sin registro sanitario.

Summary: The Clinical Research in Chile

The internship to apply for the Pharmacist Degree was developed in the Novartis Chile S.A., specifically in the Department of Clinical Trials – Oncology where different administrative processes, regulatory documentation follow-up, trainings, team support in different electronic platforms, generating a decrease in the preparation and submission to Ethic committees and sending documentation according to demand.

Novartis S.A is an international company created in 1996 through the merger of Ciba-Geigy and Sandoz. Its history goes back more than 250 years, with a focus on the development of innovative products.

Clinical studies promote the development of innovative medicines and medical devices for the treatment and prevention of diseases. In humans, these studies must comply with ethical principles that protect the safety and well-being of the subjects participating in the research. Novartis Chile SA adhere to Chilean legislation and follows high established international standards regarding clinical study protocols for these investigations, such as: the Helsinki Declaration (1964) and its subsequent revisions, and the Guidelines for Good Clinical Practices of the International Conference on Harmonization (ICH) (1996).

At the national level, those principles were interpreted into local requirements and applied by the Ministry of Health and the Institute of Public Health (ISP). The requisites include a serious and formal commitment to protect participants of clinical studies, in addition to supporting objectivity, veracity, and storage of data obtained in the investigation.

Particularly at local level, the Ricarte Soto Law (Nº 20.850), published in June 2015, deals with the financing of high-cost treatments by the State. This law also refers to the regulation of clinical trials and raises important aspects as:

1) The exclusive and mandatory control granted to the Institute of Public Health (ISP) during all the stages of the clinical studies and the monitoring of the centers that carry them out; 2) Continuity of treatment, this consists that the patients have the right to continue with the therapy received during the study, once is completed, financed by the entities that sponsor the studies and while the drug or device is considered useful; 3) Liability insurance, which covers a period of up to 10 years in case of any adverse effect, which is assumed to be caused by the drug or medical device under investigation, until proven otherwise in a process judicial.

Currently, in Chile points 2 and 3 referring to articles 111C and 111E respectively, are not viable. In case of article 111E, there are no civil liability insurance with the coverage required by law. Meanwhile, the continuity of treatment free of charge (111C), as drafted in the law, would be impossible to implement in terms of monitoring since the duration of therapeutic utility cannot foreseen for a patient in particular. This situation would leave patients who receive drugs without sanitary registration in an imminent risk.

Introducción

La práctica prolongada fue desarrollada en el Laboratorio Novartis Chile S.A, específicamente en el Departamento de Estudios Clínicos – Oncología. Esta se extendió desde el 05 de abril de 2017 hasta el 05 de noviembre de 2017, en donde se pudo conocer en profundidad y de manera práctica cómo se desarrollan los ensayos clínicos en Chile.

En este proceso, la principal función fue brindar apoyo administrativo al equipo para lo cual al ingresar se realizó un “*on-boarding*” con diferentes tipos de entrenamientos tanto virtuales como presenciales. Esta inducción abarcó el conocimiento de las plataformas ocupadas, los documentos esenciales para la conducción de ensayos clínicos y normativas propias de la compañía. Además, se indagó acerca de diferentes tipos de cáncer, su fisiología, tratamientos disponibles y nuevas alternativas en investigación.

Novartis S.A es una compañía internacional encargada del cuidado de la salud de las personas, con base en Basilea (Suiza), la cual provee soluciones para atender las diversas necesidades de los pacientes alrededor de todo el mundo. Fue creada en 1996 a través de la fusión de Ciba-Geigy y Sandoz; su historia se remonta a más de 250 años, con un principal foco en desarrollo de productos innovadores. Desde sus comienzos con producción de tintes, siguiendo con producción de sustancias químicas, continuando hasta lo que al día de hoy le confiere, productos farmacéuticos. Actualmente, se subdivide en las siguientes 3 categorías: medicamentos innovadores (NOVARTIS), cuidado de la visión, (ALCON) y medicamentos genéricos y biosimilares (SANDOZ). [1]

La compañía centra su capacidad de innovación en la atención de pacientes en todo el mundo, ya que participa activamente en programas de desarrollo preclínico y clínico de diferentes proyectos internacionales. Al centrarse en el paciente y siguiendo la ciencia, Novartis S.A ha descubierto innovadores tratamientos para enfermedades que van desde el cáncer hasta enfermedades degenerativas. Según se informa en su página web, la inversión del grupo Novartis en I+D ha alcanzado los 8.900 millones de dólares en 2015. Asimismo, cuenta con más de 200 proyectos en I+D, 137 de los cuales son desarrollados en la *División Innovative Medicines*. En la actualidad la compañía se encuentra con 6 estudios clínicos iniciados en Chile. [2]

Estos estudios son fundamentales para el desarrollo de medicamentos y dispositivos médicos innovadores para el tratamiento y prevención de enfermedades, que sean seguros y eficaces. De todas las moléculas que son descubiertas, las seleccionadas para ser testeadas en Estudios Clínicos corresponden a una muy pequeña tasa. De forma aproximada, se estima que por cada 10.000 moléculas en la etapa de investigación básica sólo 250 entrarán en la siguiente etapa de investigación preclínica, y posteriormente de éstas 250, sólo entre 1 a 5 entrarán en la siguiente etapa de investigación clínica, que a su

vez se subdivide en 4 fases. Estos estudios son posibles de realizar gracias a voluntarios (participantes sanos o enfermos, a quienes se les llamará indistinguiblemente como “sujetos participantes de la investigación”) que están de acuerdo a participar, libremente y sin coerción alguna, para tratarse con estos nuevos fármacos y dispositivos médicos. [3]

Estos productos de investigación, desde punto de vista sanitario, pueden encontrarse:

- Sin registro sanitario disponible, es decir no autorizados aún por el ISP para su comercialización.
- Con registro sanitario vigente y disponible en el mercado, con el objetivo de buscar ser investigado para mejorar las formulaciones existentes o evaluar su efectividad en otras enfermedades.

Cabe destacar que tales estudios deben cumplir con principios éticos muy altos, los cuales buscan proteger la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes de estudios clínicos. Los laboratorios pertenecientes a la Cámara de Innovación Farmacéutica (CIF), entre ellos Novartis Chile S.A, además de adherirse a la legislación chilena, deben seguir elevados estándares internacionales establecidos en materia de protocolos de estudios clínicos para estas investigaciones, como lo son: la Declaración de Helsinki (1964) y sus revisiones posteriores, las Directrices para Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (1996), entre otras. [12]

En todo el mundo, más del 75% de la investigación clínica se realiza en países desarrollados, principalmente ubicados en Norteamérica o Europa, donde la autoridad regulatoria exige altos niveles de calidad para la realización de estos estudios. [4]

A nivel nacional, tales principios son traducidos en requerimientos aplicados por las autoridades locales, el Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Pública (ISP), que comprenden el compromiso serio y formal de proteger a los participantes de estudios clínicos, además de respaldar la objetividad, veracidad, y almacenamiento de datos obtenidos de la investigación.

Esto se fundamenta en la Ley 20.120, la cual establece las exigencias que se deben cumplir para la realización de un estudio clínico en Chile, tanto para los Patrocinadores, Directores de establecimientos de salud donde se llevan a cabo estudios clínicos, Investigadores de estudios clínicos, y Comités de Ética-Científicos, además de las sanciones en caso de incumplimiento del reglamento. [5]

Entre otras leyes que regulan la investigación, recientemente, se ha incorporado la Ley 20.850, también conocida como Ley Ricarte Soto (LRS), publicada el 6 de junio de 2015, nombrada en homenaje póstumo al periodista Luis Ricarte Soto Gallegos. A este periodista en el año 2010 le fue detectado cáncer de pulmón y el convocó, en mayo de

2013, a la Marcha de los Enfermos cuyo objetivo principal era expresar el descontento popular por el alto costo de los medicamentos y tratamientos médicos. Transcurridos meses después, en septiembre de 2013, fallece debido a su misma enfermedad.

La LRS, anunciada en el discurso de 21 de mayo de 2015 por la Presidenta de la República Michelle Bachelet, consiste principalmente en un Sistema de Protección Financiera para diagnóstico y tratamientos de enfermedades de alto costo, la cual posee una Cobertura Universal, incorporando a todos los usuarios de diferentes sistemas previsionales de salud: FONASA, ISAPRES, CAPREDENA Y DIPRECA, sin considerar su situación socioeconómica, siempre que su patología se encuentre en el listado vigente. [6]

La Ley Ricarte Soto no sólo abarca temas relacionados con el acceso a la salud de la población chilena, sino que también parte de ella involucra el desarrollo de los Estudios Clínicos en Chile, lo cual queda de manifiesto en el Título V DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ELEMENTOS DE USO MÉDICO, en donde se mencionan nuevos aspectos que rigen la conducción de los Ensayos Clínicos, tales como la continuidad de tratamiento post-ensayo que debe otorgarse de manera gratuita a los pacientes sujetos de ensayos clínicos, por parte del titular de la autorización especial para su uso provisional con fines de investigación o del titular del registro, mientras subsista su utilidad terapéutica.

La Declaración de Helsinki, en cuanto a la continuidad de tratamiento una vez finalizado el Ensayo Clínico, señala en su artículo 34 que los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los pacientes anfitriones deben proveer el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo, información que se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado. [7]

De acuerdo a esto, a nivel internacional la Continuidad de Tratamiento Post-Ensayo se lleva a cabo de diferentes maneras; por ejemplo en países de la Unión Europea se permite que los pacientes gravemente enfermos obtengan los medicamentos a través de un Programa de Uso Compasivo, como resulta actualmente llevado a cabo en España. Este tipo de programa se encuentra definido en el apartado 2 del artículo 83 del Reglamento (CE) N°726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea, como: la dispensación, por motivos compasivos, de un medicamento perteneciente a las categorías mencionadas en los apartados 1 y 2 del artículo 3, a un grupo de pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitadora o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización de acuerdo al artículo 6, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos. Esta legislación fue concebida en Europa en 2004. Hasta

entonces, Francia e Italia eran los dos únicos países europeos con programas de uso compasivo incorporados en su legislación nacional. No obstante, el marco europeo no incluye ninguna reglamentación obligatoria del procedimiento que deben seguir los países para introducir y ejecutar sus propios Programas de Uso Compasivo.

Los Estados miembros deben notificar a la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) cuándo hacen uso de la disposición relacionada a programas de uso compasivo. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), previa consulta con el fabricante o solicitante, puede emitir su opinión sobre las condiciones de uso y distribución y sobre los pacientes beneficiarios del uso compasivo en una determinada indicación terapéutica. [8]

De forma similar, en Estados Unidos existen Programas de Acceso Expandido, estrictamente regulados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA), que permiten a los pacientes con enfermedades o condiciones graves acceder a medicamentos, productos biológicos o dispositivos médicos que aún se encuentran en investigación. Estos aún no han sido aprobados por la FDA y por tanto no han probado su eficacia y seguridad, existiendo una mayor incertidumbre que pueden resultar ser eficaces en el tratamiento de una condición o no, comparado con un producto farmacéutico que ya ha sido aprobado por la FDA. [9]

En Chile, los pacientes pueden obtener medicamentos sin registro sanitario a través de una Solicitud de Importación de Uso Provisional, la cual se lleva a cabo en pacientes aislados, con enfermedades graves o una condición que amenaza inminentemente su vida y que no tiene alternativas terapéuticas comparables o satisfactorias hasta el momento, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable la utilización de un medicamento sin su aprobación sanitaria vigente. La importación se llevará a cabo a través de una Solicitud de Certificado de Destinación Aduanera y Autorización de Uso Provisional para Uso Personal disponible en la página web del ISP. [10]

Por otro lado, en la Ley Ricarte Soto además se menciona que los patrocinadores de Ensayos Clínicos deben contar con un seguro, que beneficie a todos los sujetos que sean parte del ensayo, protección que se extenderá una vez acreditado el daño hasta 10 años desde su manifestación, aunque estos se deriven de hechos o circunstancias que no se hubieran podido prever o evitar según el estado de los conocimientos de la ciencia existentes en el momento de producirse los daños. [11]

Respecto a los daños que pueden producirse, es importante señalar que existen diferentes tipos descritos en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (GCP):

- 1) Evento adverso, el cual no tiene relación causal con el fármaco.
- 2) Efecto (o reacción) adversa, donde sí existe una relación causal con el fármaco.

- 3) Efecto (o reacción) adversa seria, donde además de existir una relación causal con el fármaco, su administración a cualquier dosis puede resultar en: muerte, riesgo vital, requiere o prolonga la hospitalización, incapacidad persistente significativa, produce anomalía congénitos o defectos al nacer. [12]

Relacionado a este tema, en otros países como España, el Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, en vigor desde el 13 de enero de 2016, en los artículos 9 y 10 del Capítulo III hacen referencia a la indemnización por daños y perjuicios y régimen de responsabilidad, respectivamente. En el reglamento se reconoce que los ensayos clínicos no siempre suponen un riesgo adicional para los participantes, en comparación con el tratamiento clínico normal. Por consiguiente, en los casos en los que no hay ningún riesgo adicional o existe un riesgo insignificante, no se requiere ninguna compensación por perjuicios específica (seguro o indemnización). En el caso de los ensayos en los que existe un riesgo adicional, el patrocinador tiene la obligación de garantizar una cobertura del seguro adecuada. [13]

En Estados Unidos el año 2000, el Presidente Clinton firmó una orden ejecutiva que requería que *Medicare* reembolsara todos los costos de atención de rutina del paciente para los pacientes que participan en ensayos clínicos y solicitó acciones adicionales para promover la participación de los beneficiarios de *Medicare* en Ensayos Clínicos para todas las enfermedades. Posteriormente, en marzo de 2010, el Presidente Obama firmó la Ley de Atención Médica Asequible (*Patient Protection and Affordable Care Act, ACA*), que regula una completa reforma del sistema de salud, prometiendo generar reglas para lograr compañías de seguros más responsables, menores costos en salud, garantizar más opciones de atención y mejorar la calidad de la atención de salud para todos los estadounidenses. Una parte de esta normativa busca garantizar la cobertura para las personas que participan en ensayos clínicos y menciona que las aseguradoras tendrán prohibido abandonar o limitar la cobertura, porque una persona decide participar en un ensayo clínico. Se aplica a todos los ensayos clínicos que tratan el cáncer u otras enfermedades que amenazan la vida. [14]

A diferencia de *Medicare*, las disposiciones de ACA para cobertura incluyen ensayos clínicos de cualquier fase que se lleven a cabo en relación con el objetivo de prevención, detección, o tratamiento de cáncer u otra enfermedad o condición de alto riesgo de vida. El ensayo clínico debe haber sido aprobado o financiado por una organización federal, realizarse bajo una nueva solicitud de fármaco en investigación revisada por la FDA.

En cuanto a esto, cabe destacar que las normas por las que se rigen los Estudios Clínicos en España y Estados Unidos, relacionadas con la continuidad de tratamiento post-ensayo y la póliza de seguro, no son equiparables a lo señalado por la Ley Ricarte Soto.

Al iniciar la práctica prolongada, y tomado conocimiento de estos antecedentes, de forma paralela, fue sugerido realizar una investigación acerca del impacto de la Ley Ricarte Soto en la Investigación Clínica en Chile. El trabajo inició con una vaga noción al respecto y, a medida que se fue recopilando la información, se pudo establecer cómo la Ley Ricarte Soto ha repercutido en la promoción de la investigación clínica en el país en los últimos dos años.

Objetivo general.

- Desarrollar la Práctica Prolongada para optar al Título de Químico Farmacéutico en el Laboratorio Novartis Chile S.A.

Objetivos específicos.

- Conocer mediante el “*on-boarding*” la información necesaria para el desarrollo de la práctica prolongada.
- Efectuar labores administrativas en el Departamento de Estudios Clínicos - Oncología y estudiar el funcionamiento de éstos en Chile.
- Optimizar procesos para la conducción de Ensayos Clínicos de acuerdo a los Procedimientos Operativos Estándar (SOP) de Novartis S.A.
- Investigar acerca de la Ley Ricarte Soto y los Estudios Clínicos en Chile.

Metodología

- **Sección A:**

- **Etapa I: Realizar práctica prolongada en Novartis Chile S.A.**

Se realizó la práctica prolongada con la duración de 7 meses, la cual se extendió 1 mes más por acuerdo entre los Monitores de la práctica, Profesora Supervisor y Secretaría de Prácticas, con el objetivo de brindar apoyo en la auditoría realizada en la compañía.

- **Etapa II: Brindar apoyo administrativo al Departamento de Estudios Clínicos – Oncología.**

Luego de la inducción, se procedió a brindar apoyo al equipo de Estudios Clínicos realizando labores administrativas tales como envío y recepción de documentación, elaboración de carpetas de los estudios, seguimiento de documentos, preparación de archivos necesarios para una auditoría, visitas a centros de investigación, participación de entrenamiento de Buenas Prácticas Clínicas, entre otras.

- **Etapa III: Optimización de procesos para la conducción de Ensayos Clínicos en Novartis Chile S.A – Oncología.**

Junto con brindar apoyo administrativo se trabajó simultáneamente en la optimización procesos de acuerdo a las políticas de Novartis S.A establecidas en los Procedimientos Operativos Estándar (SOP). Tales procesos incluyen el envío de Notificaciones de Seguridad a los centros de investigación, seguimiento y actualización del “*Trial Master File*” (TMF), preparación de “*Investigator Site File*” para los nuevos centros de investigación, y preparación de documentos esenciales para Auditoría.

- **Sección B:**

- **Etapa I: Análisis de la Ley Ricarte Soto.**

Paralelamente al desarrollo de la práctica prolongada, se realizó una búsqueda bibliográfica con foco en la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto), particularmente en el Título V DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ELEMENTOS DE USO MÉDICO de la presente normativa.

- **Etapa II: Análisis de la Legislación Internacional de Estudios Clínicos y regulaciones locales de países miembros de la OCDE.**

Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica similar para otras normativas internacionales y locales de países de la Unión Europea, Estados Unidos y Latinoamérica, pertenecientes a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).

- **Etapa III: Consulta sobre la cantidad de Ensayos Clínicos aprobados en Chile, desde 2010 a octubre de 2017.**

Se extendió una consulta por medio de la Oficina de información, reclamos y sugerencias (OIRS) en la página web del Instituto de Salud Pública (ISP) sobre la cantidad de estudios clínicos aprobados desde enero de 2010 a octubre de 2017.

- **Etapa IV: Recopilación de información de Ensayos Clínicos registrados en la base de datos de *ClinicalTrials.gov* en Latinoamérica y países miembros de la OCDE.**

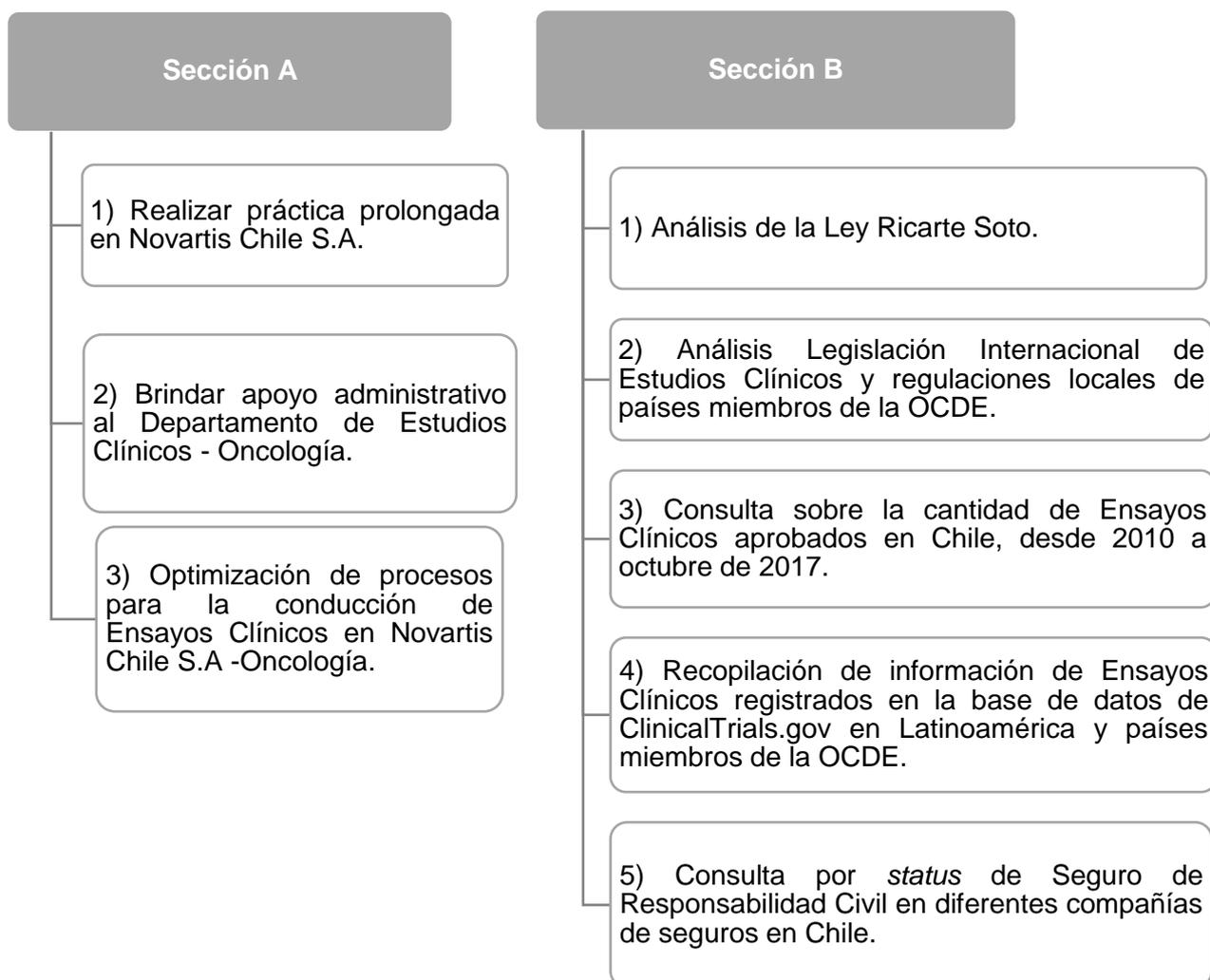
A través de la base de datos de *ClinicalTrials.gov*¹ se recopiló información de los Ensayos Clínicos registrados en países de Latinoamérica desde el 2014 a octubre de 2017, y de la cantidad de Ensayos Clínicos por millón de habitantes en países miembros de la OCDE en el presente año.

- **Etapa V: Consulta por *status* de Seguro de Responsabilidad Civil en diferentes compañías de seguros en Chile.**

Se realizó una búsqueda del *status* en Chile de Seguros de Responsabilidad Civil tal como exige la Ley 20.850, en diferentes compañías de seguros registradas en la Superintendencia de Valores y Seguros (SVS) de Chile.

¹ www.clinicaltrials.gov

Esta metodología se puede ver resumida en el siguiente esquema:



Resultados

Durante la realización de la práctica prolongada en el Departamento de Estudios Clínicos – Oncología el principal aprendizaje estuvo relacionado con el desarrollo de Ensayos Clínicos. Las principales actividades llevadas a cabo se vincularon con el apoyo administrativo, a través del cual se logró disminuir tiempos en diferentes procesos, los cuales se encontraban fuera de plazo de acuerdo a los Procedimientos Operativos Estándar (SOP, en inglés) de Novartis S.A.

Estos procesos se describen a continuación:

- Seguimiento y actualización de “*Trial Master File*” (TMF).

La conducción de un ensayo clínico requiere bastantes documentos que resultan esenciales para su desarrollo, los cuales deben ser actualizados periódicamente y almacenados por el patrocinador que corresponden al “*Trial Master File*” (archivo maestro de documentación) de acuerdo a los requerimientos establecidos en la regulación local e internacional, con el fin de obtener trazabilidad de todo lo ocurrido en el transcurso de la investigación

Tales documentos incluyen certificados de entrenamientos de buenas prácticas clínicas actualizado, currículum vitae y certificados de título de los investigadores y coordinadores del centro de investigación, protocolo del estudio, manual del investigador y consentimientos informados sometido al comité de ética, junto con cualquier otro material que se le entregue a los participantes del ensayo que de igual forma debe ser sometido al comité de ética respectivo. Para lograr contar con toda la documentación al día, primero se llevó a cabo un seguimiento de éstos verificando su existencia tanto físicamente como en la plataforma virtual llevando una planilla actualizada semanalmente. Los documentos pendientes fueron cargados a la plataforma y los documentos originales fueron archivados dentro de la carpeta del ensayo.

Cabe destacar que de acuerdo a la SOP de Novartis S.A., no todos los documentos requieren ser archivados físicamente pero sí deben encontrarse disponibles en la base de datos. De esta forma se logró cumplir con los tiempos exigidos para subir los documentos a la plataforma dispuestos en la SOP de Novartis Chile S.A.

- Envío y seguimiento de Notificaciones de Seguridad (INs) del Ensayo Clínico.

El principal objetivo de esta tarea es que estos sean enviados en el menor tiempo posible con el fin de poner en conocimiento al Investigador Principal y su equipo de investigación sobre información de seguridad para los participantes. De esta forma, diariamente llegan INs de las cuales en su gran mayoría corresponden a reportes de

eventos adversos serios e inesperados, de todos los centros en los cuales es conducido un Ensayo Clínico, tanto nacionales como internacionales. Estos reportes se envían a los centros de investigación activos mediante una plataforma en el plazo de 3 días, a pesar que en la normativa chilena no se establecen plazos para el envío de estas notificaciones de seguridad.

Para lo cual una vez solicitado el acceso a esta plataforma, se brindó soporte con el envío de INs a cada uno los centros de investigación activos que conducen el estudio clínico en Chile. Además, se procedió a llevar un registro semanal de la cantidad de reportes que estaban pendientes por revisar desde los centros. De acuerdo a la SOP de Novartis Chile S.A., estas notificaciones deben ser recibidas por el Investigador Principal dentro de 15 días. Posteriormente deben ser expuestas al equipo de investigación y ser enviadas periódicamente al Comité de Ética respectivo.

En el plazo de 6 meses se logró disminuir la cantidad de notificaciones pendientes y estar en adherencia con la SOP de Novartis Chile S.A.

- Elaboración de “*Investigator Site File*”.

Al momento de iniciar un nuevo estudio clínico y abrir un centro de investigación es necesario preparar dos archivadores que contengan los documentos esenciales, uno para el patrocinador, que corresponde al TMF (mencionado anteriormente), y otro para el centro de investigación, el cual se denomina “*Investigator Site File*” (Archivo del Investigador).

En este proceso se brindó apoyo con la elaboración, personalizando cada uno de los documentos que requieren el código del estudio y el nombre del Investigador Principal, para posteriormente archivarlos en una carpeta igualmente identificada con el código del estudio, número del centro y nombre del Investigador Principal.

De igual modo, este proceso se cumplió a cabalidad en los plazos establecidos en las políticas de Novartis Chile S.A. para iniciar la conducción de nuevos Ensayos Clínicos en los respectivos centros de investigación.

- Apoyo administrativo al Departamento de Estudios Clínicos.

Además, durante el desarrollo de la práctica prolongada se realizaron labores como el envío de documentos a los centros, solicitud de impresiones y de pagos a comités de ética para someter un nuevo estudio clínico o en caso en enmiendas al protocolo original del estudio. Se hizo seguimiento mediante correo electrónico de estos procedimientos con el objetivo de conocer los plazos en la recepción de dichos documentos.

- Apoyo en actualización de documentos para Auditoría.

Otro de los objetivos de la práctica fue preparar la documentación para cumplir con éxito la auditoría que se realizó en octubre de 2017. Para esto fue necesario conocer en detalle las Buenas Prácticas de Documentación y las Buenas Prácticas Clínicas. Se revisó, en cada uno de los archivos, su correspondiente firma y fecha, y la calidad de imagen de los documentos subidos en la plataforma. Se procedió a imprimir los documentos faltantes, corregir de acuerdo a las Buenas Prácticas de Documentación algunas fechas, e informar a los monitores clínicos de los documentos que estaban pendientes por subir en la plataforma virtual. Finalmente se cumplió con éxito la auditoría, sin hallazgos.

- Visitas a Centros de Investigación Clínica.

Con el objetivo de conocer la función que desempeña un Monitor Clínico, se realizaron visitas a diferentes centros de investigación donde estaban siendo conducidos Ensayos Clínicos. En estas visitas se conocieron las instalaciones, el lugar donde se almacena el fármaco en investigación y los comparadores, además de toda la documentación que debe manejar el Centro de Investigación.

El Monitor Clínico brinda soporte a la conducción del estudio guiando y respondiendo dudas del Investigador Principal y de su equipo respecto al estudio. Además, entre sus funciones están, vigilar el progreso en general del estudio, asegurar que el personal del centro cumple con el protocolo de investigación, las normas de Buenas Prácticas Clínicas y las regulaciones tanto locales como internacionales que rigen los Estudios Clínicos. Por otra parte, debe monitorear y seguir los eventos adversos que se hayan presentado en los participantes del estudio se registren en la base de datos, la cual consiste en una plataforma para la recopilación de los datos que se obtengan del estudio, y que además éstos sean informados en los plazos correspondientes.

- Participación en Entrenamiento de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

En los últimos meses de la práctica prolongada, el equipo de Estudios Clínicos de Novartis Chile S.A. realizó un entrenamiento acerca de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas al personal del Hospital Calvo Mackenna en donde se brindó apoyo con la organización del material gráfico entregado en el entrenamiento.

- Investigación de la Ley Ricarte Soto y la Investigación Clínica en Chile.

Respecto a la investigación realizada en forma paralela a la práctica prolongada de la Ley Ricarte Soto y su impacto en los Estudios Clínicos en Chile se obtuvieron los siguientes resultados:

En la Tabla N°1 se observa de manera resumida la legislación actualizada a octubre de 2017, por la cual se rigen los estudios clínicos que se realizan en Chile.

Tabla N° 1: Legislación vigente en Chile referida a Estudios Clínicos.

Nombre	Fecha publicación	Descripción
	Fecha inicio vigencia	
Código Sanitario Decreto con Fuerza de Ley N° 725	31 enero 1968	Vinculado a la Ley 20.850 dentro del Libro Cuarto De los Productos Farmacéuticos, Alimenticios, Cosméticos y Artículos de Uso Médico.
	23 septiembre 2017	
NORMA TÉCNICA N° 57	04 junio 2001	Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos.
	04 junio 2001	
LEY N° 19.628	28 agosto 1999	Sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal.
	23 julio 2011	
LEY N° 20.120	22 septiembre 2006	Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana.
	22 septiembre 2006	
DECRETO SUPREMO N° 114 /10	19 noviembre 2011	Reglamento vinculado a la Ley N° 20.120.
	14 de enero 2013	
RESOLUCIÓN N° 441	13 de febrero 2012	Establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile.
	13 de febrero 2012	
LEY N° 20.584	24 abril 2012	Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud.
	01 octubre 2012	
DECRETO 1284 EXENTO	29 diciembre 2014	Aprueba norma técnica n° 173 sobre buenas prácticas de manufactura (BPM) para productos farmacéuticos destinados al uso en investigaciones científicas en seres humanos.
	29 diciembre 2014	
NORMA TÉCNICA N° 173	18 diciembre 2014	Sobre buenas prácticas de manufactura (BPM) para productos farmacéuticos

Nombre	Fecha publicación	Descripción
	Fecha inicio vigencia	
	18 diciembre 2014	destinados al uso en investigaciones científicas en seres humanos.
RESOLUCIÓN N° 460	30 enero 2015	Aprueba guía de buenas prácticas clínicas elaboradas por el departamento de Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública.
	30 enero 2015	
RESOLUCIÓN N° 5161	07 enero 2017	Actualiza guía para la autorización y control del uso de productos farmacéuticos en investigación científica y deroga las Resoluciones N° 403 y 2.263 exentas.
	07 enero 2017	
RESOLUCIÓN N° 5174	07 enero 2017	Actualiza guía de inspección de estudios clínicos farmacológicos del Instituto de Salud Pública de Chile y deroga Resolución N° 405 exenta.
	07 enero 2017	
LEY N° 20.850	06 junio 2015	Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a don Luis Ricarte Soto Gallegos
	26 enero 2016	

En la Tabla N°2 se muestra un resumen de los artículos 111A al 111 G presentes en el Título V De los Ensayos Clínicos de Productos Farmacéuticos y Elemento de Uso Médico, correspondientes a la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto).

Tabla N°2: Resumen del Título V de la Ley Ricarte Soto.

Artículo	Descripción
Artículo 111A	Los productos farmacéuticos y los elementos de uso médico para ser utilizados en investigaciones científicas en seres humanos deberán contar con una autorización especial para su uso provisional, otorgada por el Instituto de Salud Pública conforme al presente Libro; esta autorización especial no podrá tener una duración mayor a un año, contado desde la fecha de la resolución que la concede, y podrá ser renovada por períodos iguales y sucesivos.
Artículo 111B	El titular de la autorización, la entidad patrocinante, el investigador principal y el respectivo centro donde se realice la investigación serán responsables de notificar al Instituto de Salud Pública y al Comité Ético Científico que corresponda, en el plazo y según la forma que establezca el reglamento respectivo, de las reacciones adversas y los eventos adversos producidos con ocasión del estudio. Asimismo, serán responsables del cumplimiento de las normas sobre farmacovigilancia y tecnovigilancia conforme al reglamento.
Artículo 111C	El paciente que haya participado en un ensayo clínico tendrá derecho a que, una vez terminado éste, el titular de la autorización especial para uso provisional con fines de investigación y, con posterioridad en su caso, el titular del registro sanitario del producto sanitario de que se trate, le otorgue a sin costo para el paciente la continuidad del tratamiento por todo el tiempo que persista su utilidad terapéutica, conforme al protocolo de investigación respectivo. Esta obligación afectará al titular del registro sanitario, aun cuando no haya sido el titular de la autorización provisional o haya adquirido con posterioridad el registro sanitario.
Artículo 111D	Todo centro donde se realice investigación de productos farmacéuticos y elementos de uso médico en seres humanos deberá estar acreditado por el mismo Instituto de Salud Pública, conforme a los estándares, exigencias y procedimientos que establezca el reglamento. La misma autoridad será competente para la fiscalización del cumplimiento de los protocolos de investigación, de los consentimientos informados, de las

Artículo	Descripción
	<p>buenas prácticas clínicas, de las notificaciones de reacciones adversas y de eventos adversos y, en general, del cumplimiento de la normativa relacionada con esta materia.</p> <p>El Instituto de Salud Pública tendrá libre acceso a la información relacionada con la investigación. Toda obligación de reserva contemplada en protocolos, o convenciones y documentos en general, será inoponible a esa autoridad.</p> <p>Toda disposición en contravención a esta ley contenida en los referidos protocolos, convenciones y documentos es nula, sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones contenidas en los artículos 89 y 91, letra b), de la ley N°19.039, de Propiedad Industrial, cuyo texto refundido, coordinado y sistematizado fue fijado por el decreto con fuerza de ley N°3, de 2006, del Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción.</p>
Artículo 111E	<p>Serán responsables por los daños que causen con ocasión de la investigación, aunque estos se deriven de hechos o circunstancias que no se hubieren podido prever o evitar según el estado de los conocimientos de la ciencia o de la técnica, existentes en el momento de producirse los daños. Asimismo, acreditado el daño, se presumirá que éste se ha producido con ocasión de la investigación. La acción para perseguir esta responsabilidad prescribirá en el plazo de diez años, contado desde la manifestación del daño.</p>
Artículo 111F	<p>Será obligación de los titulares de las autorizaciones especiales para uso provisional para fines de investigación de productos farmacéuticos y, o elementos de uso médico contar con una póliza de seguro por responsabilidad civil, conforme al reglamento que se dicte a través del Ministerio de Salud. A través de un decreto supremo del Ministerio de Salud se establecerá la clase de los elementos de uso médico para cuya investigación será obligatoria la presentación de pólizas de seguro.</p>
Artículo 111G	<p>Las infracciones de lo dispuesto en el presente Título serán sancionadas conforme a las normas del Libro Décimo de este Código y a las contenidas en la ley N°20.120, sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana.</p>

A partir de la información bibliográfica recopilada sobre la Legislación vigente en diferentes países miembros de la OCDE en cuanto a la Continuidad de Tratamiento Post-Ensayo Clínico, se realiza una comparación con foco en la legislación de España, Estados Unidos y Chile que se observa en la Tabla N°3.

Tabla N° 3: Realidad Internacional de la Continuidad de Tratamiento Post-Ensayo.

País	Disponibilidad de Continuidad de Tratamiento	Condiciones
España	Sí	- Entrega gratuita del fármaco en investigación hasta su comercialización. - Programas de Uso Compasivo
Estados Unidos	No	- Decisión del patrocinador de la investigación. - Programas de Acceso Expandido.
Chile	Sí	- Entrega gratuita del fármaco en investigación mientras persista su utilidad terapéutica. - Uso provisional de productos farmacéuticos en determinadas circunstancias para uso personal.

Para una mayor comprensión del artículo 111E de la Ley Ricarte Soto referido al tiempo de cobertura de la póliza de seguro, se ejemplifica la Figura N°1. En esta se observa un sujeto participante en la investigación clínica que hace uso de esta disposición, producto de un daño manifestado 40 años después de finalizada su participación en el estudio.

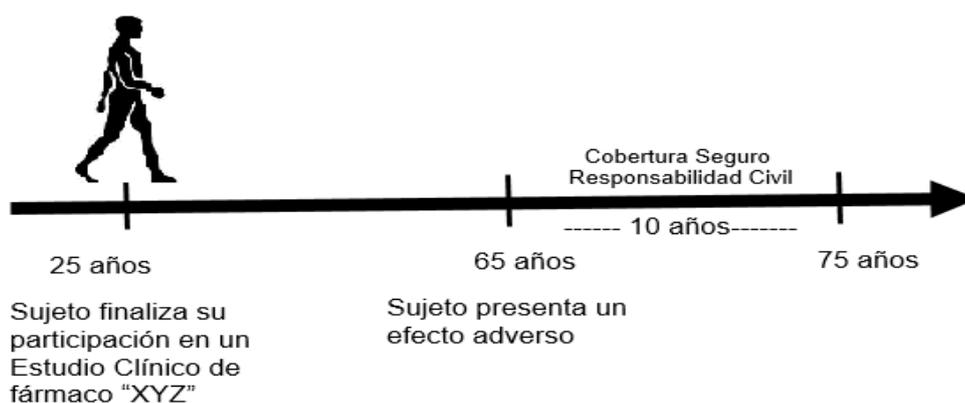


Figura N°1: Ejemplo de la cobertura del Seguro de Responsabilidad Civil para sujeto participante de un Estudio Clínico

A través de la Oficina de Información, Reclamos y Sugerencias (OIRS) se pudo recabar información procedente del ISP en relación a la cantidad de ensayos clínicos

aprobados por la autoridad regulatoria, comparado con la cantidad de ensayos clínicos que anunciaron su inicio en los centros de investigación desde enero de 2010 a octubre de 2017. Esta información se presenta en el Gráfico N°1.

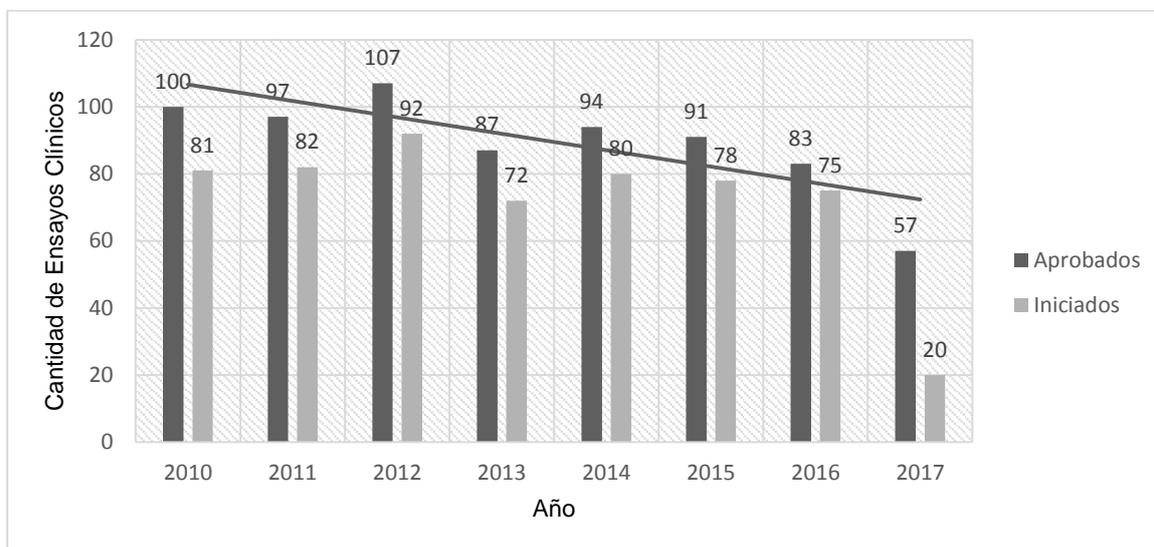


Gráfico N°1: Número de Ensayos Clínicos en Chile desde 2010 a octubre de 2017.

Por otra parte, se observa en el Gráfico N°2 la posición de Chile respecto a la cantidad de Ensayos Clínicos en diferentes países de Latinoamérica (LA), a partir de datos extraídos de la plataforma *ClinicalTrials.gov*.

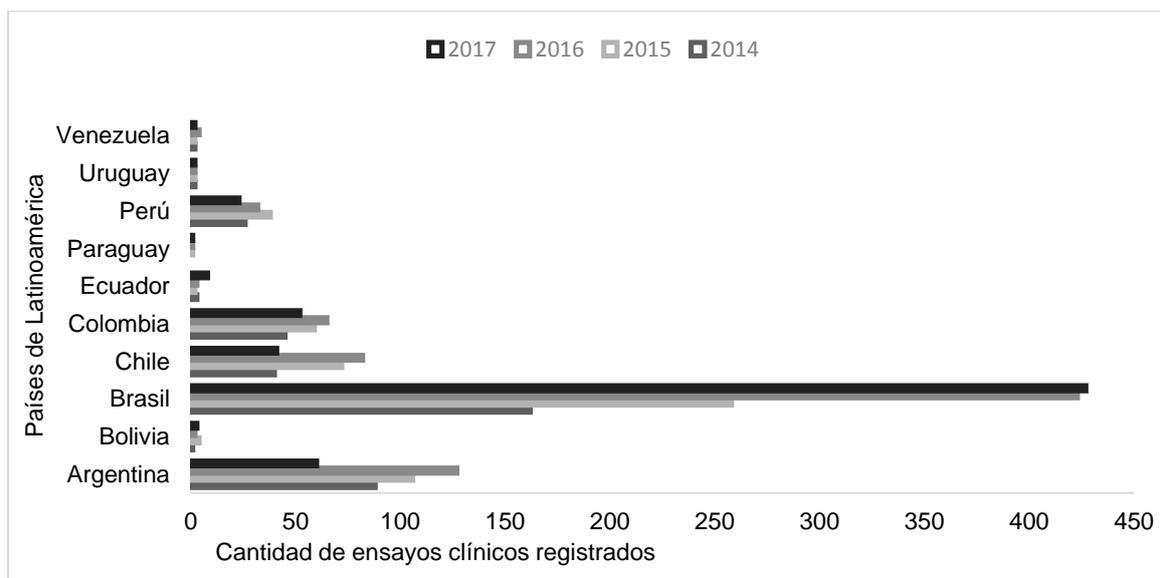


Gráfico N°2: Número de ensayos clínicos desde 2014 a octubre de 2017 en LA.

En el Gráfico N°3 se muestra la posición de Chile respecto a la cantidad de ensayos clínicos registrados por millón de habitantes, comparado con diferentes países miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE).

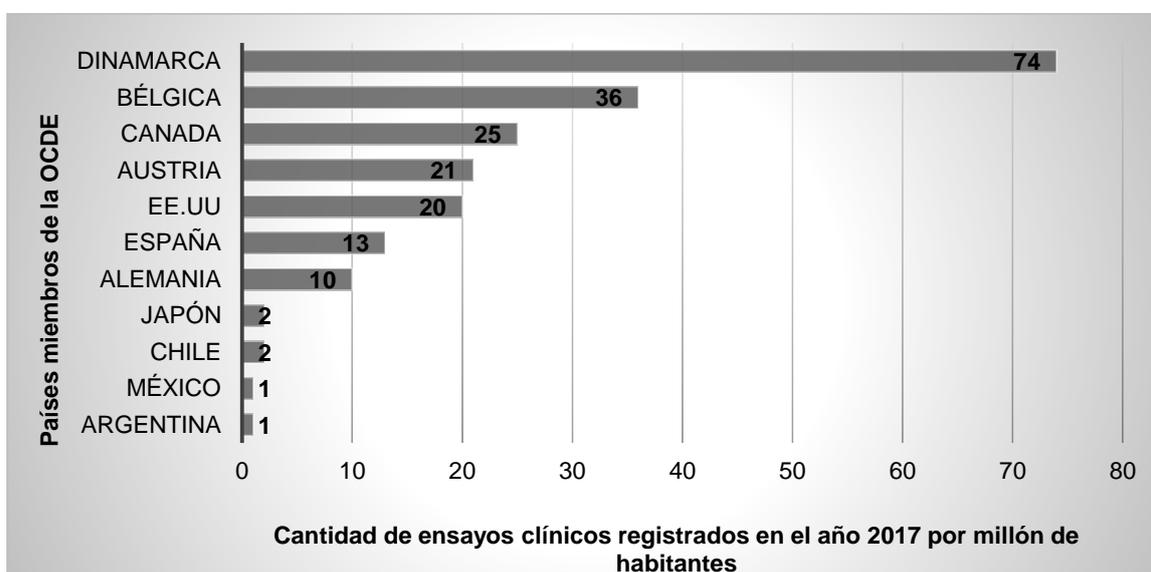


Gráfico N°3: Número de Ensayos Clínicos en diferentes países miembros de la OCDE desde enero a octubre de 2017.

Se observa en la Tabla N° 4 la disposición en el mercado de pólizas de seguros para Ensayos Clínicos conforme a la Ley 20.850, de acuerdo a lo consultado vía web en diferentes compañías de seguros pertenecientes a la Superintendencia de Valores y Seguros (SVS) de Chile, que se observan a continuación.

Tabla N°4: *Status* de pólizas de seguro para Ensayos Clínicos.

Compañía de Seguros	Seguro de Responsabilidad Civil acorde a Ley 20.850 para Estudios Clínicos disponible en Chile.
MAPRE	Se ajusta según requerimientos específicos.
HDI Seguros	No cuenta con este tipo de seguro
Pentavida	No cuenta con este tipo de seguro
Principal	No cuenta con este tipo de seguro
BICE vida	No cuenta con este tipo de seguro
Consortio	No cuenta con este tipo de seguro
Mutual de Seguros de Chile	No cuenta con este tipo de seguro

Discusión

Durante el desarrollo de la práctica prolongada se pudo conocer cómo es el desarrollo de un Estudio Clínico en Chile, qué regulaciones los rigen y principalmente toda la documentación necesaria para conducir un ensayo.

Sin duda, los Estudios Clínicos en Chile y alrededor de todo el mundo resultan claves para obtener nuevos conocimientos que fomentan la Salud Pública, dado por la gran cantidad de información que es posible extraer a partir de ellos. Además, contribuyen enormemente en experiencia para los investigadores junto a sus equipos multidisciplinarios en los centros de investigación científica.

Por ello, es esencial su desarrollo multicéntrico con el fin de obtener datos a partir de una mayor diversidad de personas, y así poder observar cómo se comporta un determinado producto farmacéutico en diferentes poblaciones. En conjunto, resulta clave en todo momento proteger la integridad, derechos y bienestar tanto físico como mental de los participantes así como también asegurar que los datos que surjan de la misma investigación sean verídicos y adecuadamente conservados.

Para lograr esto, existen pautas globales que armonizan las diferentes regulaciones locales propias de cada país en todo el mundo, y que resultan en Guías Éticas internacionalmente aprobadas y reconocidas para la conducción de ensayos clínicos. Un ejemplo de ello, es la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) publicada por la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation*, ICH) en la cual participaron países de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón. [15]

Si bien los países de Latinoamérica, no participaron en el proceso en sí de la creación de estas guías, países como Chile, Argentina, Perú, entre otros, han confirmado su adherencia a estas pautas internacionales, siguiendo los estrictos principios éticos y científicos que plantean.

En particular, las normativas locales de países de Latinoamérica hacen hincapié principalmente en regulaciones administrativas, quedando aún pendiente fortalecer el rol del Estado en la promoción y desarrollo de ensayos clínicos realizados por investigadores independientes o universidades. [16]

Dentro de Latinoamérica, en Chile existe una gran cantidad de regulaciones en materia de estudios clínicos que han sido promulgadas a lo largo del tiempo, como se puede ver en la Tabla N°1. Nuestro país presenta un gran número de estudios clínicos multicéntricos, principalmente estudios en fase III. [4]

Es así como en el año 2002 se registraron 45 solicitudes de autorización de importación y uso de producto farmacéutico para ensayos clínicos, mientras que en 2008 se tramitó un máximo de 140 solicitudes, principalmente del área oncológica. Se estima

una inversión de más de US\$30 millones y representa para el país una importante experiencia y diversidad de conocimientos para los profesionales chilenos, ya que involucra a más de 6.500 pacientes y cerca de 1.400 investigadores participando en ellos. [17]

Por otro lado, con la reciente publicación, en junio de 2015, de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) se observa que en la misma se incorporan regulaciones diseñadas para mejorar el acceso de la población chilena a tratamientos y diagnósticos de enfermedades de alto costo, y de igual forma, artículos que se refieren a la realización de ensayos clínicos. [18]

Esta ley no debería incluir modificaciones o cambios relacionados con investigación científica, debido a que ya existen leyes, normas y circulares por las cuales está regulada la ejecución de los Estudios Clínicos en Chile, como se observa en la Tabla N°1. Quienes requieren ser perfeccionadas en otro cuerpo legal único, ya que modificarlas en tantos cuerpos legales distintos, resulta confuso y difícil de unificar.

Los artículos, del 111A al 111G pertenecientes al Título V de la Ley Ricarte Soto (LRS), que se observan en la Tabla N°2, ya se encontraban incorporados anteriormente en el Código Sanitario Decreto con Fuerza de Ley N°725, sin embargo esta normativa no se encontraba vigente a tal fecha. De estos, cabe destacar los artículos 111C y 111E referidos a la Continuidad de Tratamiento Post-Ensayo y Seguro de Responsabilidad Civil, respectivamente. Además, la continuidad de tratamiento se reitera en el artículo 17 de la misma LRS. [11]

Esta nueva obligación para los patrocinadores de estudios clínicos, se incorpora con el objetivo de mejorar el acceso a los medicamentos para los participantes, reflejando un deber ético de los auspiciadores de estos estudios.

Es importante señalar que resulta complejo prolongar un tratamiento más allá del término del ensayo en pacientes individuales, debido al lapsus de tiempo que puede existir entre el término del estudio y la apertura de los datos del grupo a que pertenecen los pacientes con el correspondiente análisis, para establecer de manera fundada su eficacia terapéutica, aún más para estudios en fases tempranas. Este lapso de tiempo es variable, pero aproximadamente corresponde a 2 años según el fármaco que se esté estudiando y la fase del ensayo clínico. [19]

Además, hablar de utilidad terapéutica, en base a respuestas positivas en algunos participantes, y sin contrastar con todo el perfil de seguridad y eficacia que se puede recopilar de la base de datos del producto en investigación, resulta en un concepto sesgado, impreciso, preliminar e incluso riesgoso, puesto que aún no se han superado las exigencias científicas, estadísticas y regulatorias necesarias para aprobar un medicamento. [20]

Si bien, por un lado es compleja la continuidad de tratamiento post-ensayo, por otro lado tampoco resulta ético que un participante de un Estudio Clínico permanezca sin tratamiento debido a que éste ha finalizado.

Respecto a este punto, se observa en la Tabla N°3, que países como Estados Unidos (EE.UU) y España presentan normas relacionadas a la Continuidad de Tratamiento Post-Ensayo Clínico; aspecto mencionado en la Declaración de Helsinki, pero con una modalidad bastante diferente a la presentada en el artículo 111C de la Ley Ricarte Soto. Por ejemplo en EE.UU, los Patrocinadores pueden contar con Protocolos de Tratamiento Expandido (ETP por sus siglas en inglés), para que de esta forma una vez terminado aquel ensayo, los participantes puedan contar con el fármaco en investigación mientras se obtiene su aprobación por parte de las Autoridades Regulatorias Locales, y posteriormente su lanzamiento en el mercado. [9]

Países como España, Venezuela, Perú y Portugal sí poseen continuidad de tratamiento post-ensayo si no existe una alternativa terapéutica disponible en el momento, pero el tiempo se limita hasta que el fármaco se encuentre con registro sanitario y disponible para su comercialización. [21]

Respecto al Programa de Uso Compasivo que posee la Unión Europea, en enero de 2010, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) publicó sus primeras recomendaciones acerca de cómo se debe usar un medicamento y el tipo de paciente que debería ser elegible. Una de ellas estaba relacionada con el uso compasivo de oseltamivir intravenoso (Tamiflu®), notificado a la EMA por Finlandia, en donde debe considerarse solo para tratar adultos y niños críticamente enfermos mayores de 1 año de edad que tiene una condición potencialmente mortal debido a una pandemia sospechada o confirmada (H1N1) o infección debida al virus de la influenza estacional A o B y respondiendo a los siguientes criterios: (1) pacientes que no responden a medicamentos antivirales autorizados orales o inhalados, o (2) pacientes a quienes se administró el medicamento por una vía distinta a intravenosa (por ejemplo, oseltamivir oral o inhalado) y no se espera que ésta sea confiable o la administración no sea factible.

Debido al carácter no vinculante del Reglamento europeo y la directriz del Comité de Medicamentos de Uso Humano, compete a cada Estado miembro la decisión de adoptar sus propios procedimientos jurídicos nacionales correspondientes para la introducción y ejecución de programas de uso compasivo. Alemania, por ejemplo, introdujo su propia reglamentación en julio de 2010 y ha instaurado un procedimiento rápido y eficaz para establecer programas de uso compasivo. Otros países europeos, como España, Noruega y los Países Bajos, también han establecido reglamentaciones nacionales. Austria y el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte prevén presentar pronto sus nuevas normas de procedimiento. [8]

En concordancia con la LRS, cuyo objetivo principal es cubrir enfermedades raras y de alto costo, una vez disponible el medicamento con su registro sanitario vigente en Chile, debería entrar en discusión para la Comisión de Recomendación Priorizada al momento de actualizar el listado de tratamientos disponibles.

Respecto al artículo 111E, el cual abarca el nuevo seguro de responsabilidad civil que deben contratar los patrocinadores de estudios clínicos, en primer lugar llama la atención que este artículo no menciona quién ni cómo se acreditaría el daño causado con ocasión de la investigación. Segundo, se exige que la responsabilidad prescriba en un plazo de 10 años contados desde la manifestación del daño, y no define cuánto tiempo cubre después de haber concluido el estudio clínico, por lo que redactado así el plazo no caducaría nunca.

Esto se observa de mejor manera, con el ejemplo contemplado en la Figura N°1, donde un sujeto que participa en un estudio clínico y finalizándose a los 25 años cumplidos del participante. Luego transcurren 40 años, y el sujeto manifiesta un efecto adverso de lo cual, de acuerdo a la información contenida en el artículo 111E del Título V de la LRS, decide activar su seguro para cubrir este efecto adverso, siendo responsabilidad de los Patrocinadores del Estudio Clínico del cual participó, cubrir los gastos relacionados a este efecto adverso durante los siguientes 10 años.

Cabe destacar que este efecto adverso manifestado, podría o no estar relacionado con el fármaco "XYZ" en investigación, sin embargo de acuerdo a este artículo se presume que todos los daños que se puedan presentar durante este tiempo ilimitado (desde que participa en el estudio clínico hasta que se presenta el efecto adverso) sean producto de la investigación. Sin embargo, los participantes en dicho periodo de tiempo podrían tener diferentes tratamientos para diferentes patologías, de los cuales se podrían presentar sus efectos adversos, o incluso ser la misma enfermedad, que por su avance natural, produzca el evento adverso.

Por otro lado, considerando que la presente normativa pretende ser aplicada a estudios de investigación que incluyen a estudios Fase I, la lista de efectos adversos que se pueden encontrar es incierta, ya que aún se dispone de poca información de seguridad sobre el producto farmacéutico en investigación. Generalmente los efectos adversos no serios son altamente frecuentes, pero irrelevantes al momento de comparar el riesgo versus beneficio de una investigación; sin embargo, para aquellos efectos adversos serios, que efectivamente ocasionen un daño severo en el sujeto vinculado a la investigación, y que tengan relación causal con el fármaco en investigación, indiscutiblemente deberían ser cubiertos. Para esto, debiera existir una comisión independiente para evaluar las razones y causas de los daños correspondientes de los sujetos participantes en la investigación.

Anterior a la publicación de la LRS, esta materia era regulada por Pautas Éticas Internacionales (CIOMS) [22] y por la regulación local (Norma Técnica N°57) [23] que obligaban al patrocinador a que cuente con una Póliza de Responsabilidad Civil (seguro u otra garantía suficiente) para el estudio. Dicha póliza debía cubrir la ocurrencia de un evento adverso o lesión relacionada con el producto en investigación o relacionado a algún procedimiento del estudio. Presumir que todo evento adverso que se presente al sujeto en investigación sea considerado como consecuencia del producto de investigación o de las actividades del estudio, no tiene concordancia con las Normativas Internacionales de Investigación Clínica que Chile ha suscrito anteriormente, como la Guía de Buenas Prácticas Clínicas ni la IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (República Dominicana 2005). [24]

Por otro lado, es inconmensurable calcular la probabilidad que ocurra algún efecto adverso luego de terminado un estudio clínico, lo que conlleva que este artículo sea imposible de cumplir ya que las pólizas indefinidas, y a todo evento, no existen en el mercado nacional ni extranjero, como se puede observar en la Tabla N°3, y de crearse, su costo haría inviable su financiamiento por cualquier patrocinador nacional o extranjero, privado, público o estatal. [25]

También, resulta importante considerar que, durante este tiempo ilimitado que existe desde la participación del sujeto en el estudio clínico hasta que se presente el efecto adverso, los patrocinadores o quien sea titular del registro sanitario, pueden no estar activos como tales en el mercado chileno, o incluso el fármaco puede haber perdido su registro sanitario.

En términos prácticos, en Chile, desde la publicación de la LRS, según los datos obtenidos por el ISP y consultado desde la OIRS (ver Gráfico N°1), la cantidad de ensayos que se realizan en el país va en disminución desde el año 2015, destacando que para lo que va del año 2017 hay solamente 57 estudios clínicos aprobados por el ISP de los cuales 20 han anunciado su inicio en los centros de investigación. En el gráfico se observa que, en todos los años consultados, hubo estudios no iniciados; sin embargo en el presente año esta cifra creció significativamente en comparación a años anteriores.

Por otro lado, según información publicada en el Diario El Mercurio, por la Cámara de Innovación Farmacéutica (CIF), que reúne a los Laboratorios Farmacéuticos Internacionales en Chile, la cantidad de ensayos clínicos en el país disminuyó un 37% entre enero de 2015 y noviembre de 2016 además muchos de los cuales, a pesar de ser aprobados, no fueron iniciados en los centros de investigación. [18] Se destaca que, de acuerdo al informe elaborado por la CIF: “en el país hay 3.586 pacientes participando en estos ensayos. Sin embargo, el 22% de los estudios de un total de 57, están suspendidos, debido a las dudas de la industria sobre los alcances de la norma”. [17]

Hasta el 2015, como se observa en el Gráfico N°2, Chile se posicionaba dentro de los países líderes en investigación clínica en Latinoamérica, seguido de Brasil y Argentina. Sin embargo, desde enero a octubre de 2017 se observa una disminución de los ensayos clínicos registrados en la plataforma de *ClinicalTrials* [26], posicionando a Chile en cuarto lugar dentro de los países de Latinoamérica, y de acuerdo al Gráfico N°3 en últimas posiciones respecto a los ensayos clínicos registrados por millón de habitantes, en otros países pertenecientes a la OCDE.

A pesar que aún han transcurrido pocos años desde la publicación de la Ley Ricarte Soto, ya existe una disminución en la cantidad de ensayos clínicos aprobados e iniciados en los centros de investigación, lo cual genera incertidumbres respecto a la conducción de ensayos clínicos en Chile en diferentes sectores de la población lo cual se ve reflejado en opiniones emitidas por parte de académicos del área de la salud, la industria farmacéutica y los mismos voceros de agrupaciones de pacientes, a quienes afecta directamente. [17]

En este primer sector, hace referencia a la presente normativa la Doctora Sofía Salas, académica titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Diego Portales y miembro del Departamento de Ética del Colegio Médico, indica que “la ley excede las exigencias de las normas éticas internacionales (Declaración de Helsinki 2013 y en las Pautas CIOMS 2016) y la legislación europea, norteamericana y en particular la española”. [27]

Es importante señalar que la legislación española, a la que hace referencia la Dra. Salas, ha sido nombrada como pauta para la Ley Ricarte Soto en cuanto a la regulación de ensayos clínicos; sin embargo ésta señala claramente que la continuidad de tratamiento post-ensayo se otorga únicamente en situaciones especiales, con acceso individualizado y temporal, a diferencia de la nueva legislación chilena. Además, existen claras diferencias entre ambas normativas respecto de la responsabilidad legal por eventuales daños causados por una investigación clínica.

Además, la Dra. Salas, indica en el Portafolio de Salud del Diario Financiero que “un cambio legislativo de la ley 20.120 –que apunta a la investigación con seres humanos– para incorporar estos aspectos, hubiese requerido de una discusión más amplia, pero que dado el compromiso de sacar esta ley para el 21 de mayo, ‘es muy probable’ que por la premura no se dieran las instancias necesarias para recabar antecedentes desde el mundo científico.”

En el mismo artículo se plantea que “por la complejidad técnica de estos cambios, es posible que no todos los legisladores hayan comprendido a cabalidad sus consecuencias en la investigación biomédica que se realiza en Chile. Debido a que estos puntos no estaban regulados pero sí contenidos en la mayoría de las normas y

declaraciones internacionales sobre la investigación, era deseable que la propuesta legislativa hubiese sido equivalente a lo que estas normas internacionales indican”. [21]

En el área de la industria farmacéutica, Jean Jacques Duhart, vicepresidente ejecutivo de la Cámara de Innovación Farmacéutica (CIF), plantea que “desde que se aprobó la ‘Ley Ricarte Soto’ ha habido una caída de la cantidad de estudios. Creíamos que con el reglamento se iban a aclarar algunos aspectos, pero, por el contrario, se profundizan las dudas y los temores”. [18] Además, menciona en el Diario la Tercera que “para ser viable y valiosa la investigación clínica solo puede realizarse en condiciones de estricta protección de la salud de los pacientes, y de acuerdo con los mejores estándares internacionales. Apartarnos de ello, como hace la reciente normativa, significará quedarnos abajo del carro de la investigación y la innovación, que cada vez más países en el mundo están tomando.” [27]

Finalmente, a quien afecta directamente los cambios en la regulación de estudios clínicos es a los participantes con enfermedades raras y/o de alto costo, misma población a la cual está dirigida la LRS, ya que al suspender estos estudios clínicos se limita a los pacientes el acceso a tratamientos innovadores, tal como lo establece Fabio González, vocero de la Alianza de Pacientes, quien señala en el Diario La Tercera que “preocupa la suspensión de los tratamientos. Es la única forma que los enfermos tienen de mejorar su calidad de vida, mientras no haya una ley”. El añade que solicitaron al Ministerio de Salud que esta materia de responsabilidad se toque en otra normativa, pero que no les han dado respuesta. [17]

Es importante destacar, respecto a los principales cambios regulatorios relacionados a ensayos clínicos introducidos por la LRS, que no se ajustan a las mejores prácticas internacionales, e introducen un riesgo inaceptable para la salud de los sujetos participantes, lo que es una contradicción evidente con los objetivos planteados de la propia ley. El desincentivo de la Investigación en Chile podría conducir a perder numerosos beneficios de la Investigación Clínica, muchos de los cuales se encuentran mencionados en la página web de la CIF, tal como son: acceso a nuevas tecnologías; estímulo a la innovación, desarrollo e investigación en Chile; y por sobretodo beneficio directo para los pacientes.

A los efectos de esta investigación, la principal limitación se presentó en que la información de los datos de diferentes fuentes, tales como la plataforma *ClinicalTrials* y las consultas al ISP, no fue exacta. A pesar de esto, las cifras registradas en ambas fuentes mostraron disminución en la cantidad de Estudios Clínicos registrados en los últimos 2 años.

Conclusiones

En conjunto con la realización de la práctica prolongada en el Departamento de Estudios Clínicos - Oncología, en el presente trabajo se analizó el impacto de la Ley Ricarte Soto (Ley 20.850) en la Investigación Clínica en Chile, mediante información consultada al ISP y la plataforma internacional *ClinicalTrial*.

Primero, respecto al desarrollo de la práctica prolongada, se puede establecer que se cumplió a cabalidad con las instancias de aprendizaje, y durante el trabajo cotidiano se contribuyó a disminuir los tiempos de los diferentes procesos requeridos para tanto como para conducir un ensayo clínico activo como para dar inicio a un nuevo ensayo.

Segundo, de lo expuesto en la investigación realizada de la Ley Ricarte Soto y los Ensayos Clínicos en Chile, se establece que sí existe una realidad actual en donde se aprecia una falta de incentivo a la Investigación Clínica en Chile, principalmente debido a los cambios incorporados en los artículos 111C y 111E del Título V de la Ley Ricarte Soto, y que refleja un panorama inestable para la conducción de los Ensayos Clínicos en el país para un futuro próximo. El desembolso económico para un Laboratorio Farmacéutico Patrocinador de un Estudio Clínico, en brindar continuidad de tratamiento gratuito mientras persista la utilidad terapéutica del producto en investigación, es significativo. Sin embargo, el costo para el paciente y participante de la investigación, de acceder a este producto farmacéutico, sin registro sanitario, es invaluable considerando los riesgos de seguridad y efectividad del mismo, incluso considerando que la norma indica que se debe otorgar conforme al protocolo de investigación respectivo.

Por otro lado, a pesar que se exija un seguro para la realización de un ensayo clínico acorde a lo descrito en la Ley Ricarte Soto, en la práctica no se encuentra disponible en las aseguradoras chilenas ni internacionales seguros con tales características, resultando en un inminente obstáculo para el cumplimiento de tal requerimiento y la posterior realización de tales estudios.

El centro de la medicina es el enfermo y su principio básico es buscar siempre su bien; por lo tanto la investigación biomédica debe beneficiarlo, protegerlo y no dañarlo. Para progresar en la prevención, el diagnóstico y el manejo de las enfermedades con elementos nuevos o más eficaces son indispensables herramientas cuya utilidad y riesgo deben probarse mediante el método científico aplicado a la investigación clínica. En este marco, resulta trascendental la gran cantidad de datos que se obtienen luego de finalizado un ensayo clínico, por lo tanto el acceso a esta información junto con sus resultados, beneficia a participantes del estudio, pacientes, profesionales de la salud, y el público en general. Estos datos ayudan a las personas a tomar decisiones informadas sobre las potenciales opciones de tratamiento así como su participación en estudios clínicos.

Referencias

- [1] Novartis S.A. Historia [en línea] <<https://www.novartis.es/sobre-novartis/quienes-somos/historia> > [Consulta: 22 de noviembre de 2017]
- [2] Novartis S.A. Novartis Global Search [en línea] <<https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/globalsearch.nov>> [Consulta: 22 de noviembre de 2017]
- [3] ISP. ANAMED. Ensayos clínicos [en línea] <<http://www.ispch.cl/ensayos-clinicos>> [Consulta: 20 de julio de 2017]
- [4] Cámara de la Innovación Farmacéutica. Investigación Clínica en Chile [en línea] <<http://www.cifchile.cl/investigacion-clinica-en-chile/> > [Consulta: 10 de octubre de 2017]
- [5] Ley N° 20.120. Chile. Sobre la Investigación Científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. Ministerio de Salud, Santiago, Chile, 22 de septiembre de 2006.
- [6] Presidenta de la República Michelle Bachelet. Mensaje Presidencial 2015, Sector Salud 21 de mayo [en línea] <<http://web.minsal.cl/mensaje-presidencia3-sector-salud-21-de-mayo>> [Consulta: 03 noviembre de 2017]
- [7] Palacios, R. (2013). El acceso posterior al juicio y la nueva versión de la Declaración de Helsinki. Colombia Medica, 44 (4), 206-207.
- [8] Mussa Rahbari & Nuh N Rahbari. Uso compasivo de productos medicinales en Europa: situación actual y perspectivas [en línea] <<http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-085712/es/>> [Consulta: 27 de noviembre de 2017]
- [9] FDA. Expanded Access: Information for Patients [en línea] <<https://www.fda.gov/ForPatients/Other/ExpandedAccess/ucm20041768.htm>> [Consulta: 27 de noviembre de 2017]
- [10] ISP. Importación de Medicamentos, Cosméticos y Dispositivos Médicos para uso personal [en línea] <<http://www.ispch.cl/anamed/importación>> [Consulta: 15 de noviembre de 2017]
- [11] Ley N° 20.850. Chile. Crea un Sistema de Protección Financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a don Luis Ricarte Soto Gallegos. Ministerio de Salud, Santiago, Chile, 06 de junio de 2015.
- [12] ICH. E6 Good Clinical Practice (GCP) [en línea] <<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/integrated-addendum-good-clinical-practice.html>> [Consulta: 10 de octubre de 2015]
- [13] Academia Europea de Pacientes. Compensación en los ensayos clínicos [en línea] <<https://www.eupati.eu/es/desarrollo-y-ensayos-clinicos/compensacion-en-los-ensayos-clinicos/> > [Consulta: 27 de noviembre de 2017]

- [14] Jain, N. J., Kantarjian, H., Steensma, D., & Stewart, D. (2016). Insurance denial of coverage for patients enrolled in cancer clinical trials is still a problem in the affordable care act era. *Journal of Oncology Practice*, 12(4), 283-285.
- [15] Internacional Conference on Harmonisation. ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6 [en línea] <<http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/ich-reflection-on-gcp-renovation-modernization-of-ich-e8-and-subsequent-renovation-of-ich-e6.html>> [Consulta: 02 de octubre de 2017]
- [16] Pilar Mazzetti, Gustavo Silva-Paredes, & Mario Cornejo-Olivas. (2012). Rol del estado en los ensayos clínicos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 29(4), 509-515.
- [17] Oriana Fernández. Ley Ricarte Soto: laboratorios suspenden estudios clínicos para 1.328 pacientes [en línea] La Tercera en Internet. 24 de septiembre de 2015. <<http://www.latercera.com/noticia/ley-ricarte-soto-laboratorios-suspenden-estudios-clinicos-para-1328-pacientes>> [Consulta: 01 de septiembre de 2017]
- [18] Nadia Cabello. Reglamento elaborado por Salud está en consulta pública para comenzar a regir el próximo año: Instituciones que realicen ensayos clínicos deberán contratar seguros para los pacientes que participen [en línea] El mercurio en Internet. 29 de noviembre, 2016 <<http://www.cifchile.cl/2016/11/29/instituciones-que-realicen-ensayos-clinicos-deberan-contratar-seguros-para-los-pacientes-que-participen/>> [Consulta: 10 de septiembre de 2017]
- [19] Mutizábal, G. Consentimiento Informado en Investigación [en línea] *Revista Chilena de Anestesia*. Vol. 43 Número 4 <<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>> [Consulta: 10 de diciembre de 2017]
- [20] Cabello, F. Baeza, R. Ley Ricarte Soto. En Respuesta a ACROCH [en línea] El Mostrador en internet. 11 de enero de 2016 <[http://www.elmostrador.cl/noticias/opinion/2016/01/11/ley-ricarte-soto-en-respuesta-a-acrochi/?php%20bloginfo\(%27url%27\);%20?%3E/cultura](http://www.elmostrador.cl/noticias/opinion/2016/01/11/ley-ricarte-soto-en-respuesta-a-acrochi/?php%20bloginfo(%27url%27);%20?%3E/cultura)> [Consulta: 18 de octubre de 2017]
- [21] Lecaros, A. Reportaje: Las Grietas de la Ley Ricarte Soto [en línea] *Diario Financiero* en Internet. 25 de junio de 2015. <https://www.df.cl/portafolio_salud/zoom/las-grietas-de-la-ley-ricarte-soto/2015-06-25/111200.html> [Consulta: 25 de octubre de 2017]
- [22] The development safety update report (DSUR); harmonizing the format and content for periodic safety report during clinical trials. (2007). *Scitech Book News*, 31(4), Scitech Book News, Dec 2007, Vol. 31(4).
- [23] Ministerio de Salud (Chile). Norma Técnica N°57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos. Santiago, Chile, 2001. 46p.

- [24] Organización Panamericana de la Salud. VI Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF) [en línea] <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5101%3Avi-conferencia-red-parf&catid=8606%3Aconferencias&lang=es> [Consulta: 10 de noviembre de 2017]
- [25] Ravindra B Ghooi, & Deepa Divekar. (2014). Insurance in clinical research. *Perspectives in Clinical Research*, 5(4), 145-150.
- [26] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials [en línea] <<https://clinicaltrials.gov>> [Consulta: 06 septiembre 2017]
- [27] Jean-Jacques Duhart S. Ley Ricarte Soto y ensayos clínicos [en línea] La Tercera en Internet. 14 de diciembre 2016 < <http://www.latercera.com/noticia/ley-ricarte-soto-ensayos-clinicos> > [Consulta: 10 de septiembre de 2017]