

Informe sobre los ensayos clínicos farmacológicos en cardiología realizados en la Argentina entre 2006 y 2010

Clinical Trials in Cardiovascular Pharmacology in Argentina Between 2006 and 2010

RAÚL A. BORRACCI^{MTSAC, 1}, MARTÍN R. SEOANE^{3,4}, JULIO BALDI (h)², CAROLINA GRANADA², HERNÁN C. DOVAL^{MTSAC, 2}

Recibido: 25/11/2011
Aceptado: 21/12/2011

Dirección para separatas:

Dr. Raúl A. Borracci
La Pampa 3030 - 1° B
(1428) Buenos Aires, Argentina
e-mail: raborracci@gmail.com

RESUMEN

Con el objetivo de analizar las características de los ensayos clínicos farmacológicos patrocinados por la industria en el área de las enfermedades cardiovasculares en la Argentina, se efectuó una búsqueda de los estudios farmacológicos realizados en el área de la cardiología, autorizados por la ANMAT entre 2006 y 2010, mediante la base de datos pública de dicho organismo. De 1.003 ensayos aprobados en ese período, 120 (11,9%) pertenecían al área de las enfermedades cardiovasculares. Se observó una reducción en términos absolutos del número de estudios entre 2006 y 2010 ($r = 0,79$), tendencia que se contrapuso al aumento de los ensayos clínicos observado en otras especialidades. De los 120 estudios analizados, el 68,3% pertenecían a ensayos sobre hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica o fibrilación auricular. Del total de centros participantes, el 87% correspondió a entidades privadas y sólo el 13% a hospitales comunitarios o públicos. Casi la totalidad de los estudios correspondieron a las fases II y III de investigación clínica y sólo dos comités de bioética fueron responsables de la aprobación de casi el 95% de los ensayos. En conclusión, los estudios del área cardiovascular han mostrado una reducción en su número absoluto y relativo con respecto a otras áreas. Pese a ello, la Argentina mantiene el segundo puesto en cantidad de ensayos cardiovasculares detrás de Brasil, aunque con una injerencia mayor de las organizaciones de investigación clínica y una participación menor de los hospitales públicos. La alta concentración de aprobaciones de estudios en sólo dos comités de bioética impediría un control adecuado de la evolución de los protocolos.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:236-239.

Palabras clave >

Ensayo clínico - Cardiología - Argentina - Bioética

Abreviaturas >

ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
NIH National Institutes of Health
OIC Organizaciones de Investigación Clínica

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica patrocinada por la industria farmacéutica representa un fenómeno de constante crecimiento en los países emergentes. (1) Esta tendencia ha sido justificada por una mayor difusión de los conocimientos médicos y por el mejoramiento de los servicios de salud en la región, aunque también se ha asociado con algunos aspectos negativos, como son los controles reguladores y éticos más laxos y una población menos informada. (2, 3) La investigación en el área cardiovascular en particular está presente en la comunidad cardiológica argentina desde hace tiempo;

sin embargo, su desarrollo y alcances recientes se desconocen. Los datos sobre los patrones de crecimiento del número de ensayos y la distribución de los centros involucrados en las investigaciones, así como la información sobre los patrocinadores y comités de bioética responsables de estos ensayos clínicos, sólo pudieron conocerse públicamente a partir de la elaboración por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de una base de información de acceso público, disponible en www.anmat.gov.ar. Pese a ello, esta información es insuficientemente conocida y su difusión aportaría

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Bioestadística, Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Argentina

² Comité de Bioética, Sociedad Argentina de Cardiología

³ Ex Dirección de Evaluación de Medicamentos. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, A.N.M.A.T.

⁴ Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

transparencia a la investigación farmacológica patrocinada por la industria.

El objetivo de este trabajo fue analizar las características de los ensayos clínicos farmacológicos auspiciados por la industria en el área de las enfermedades cardiovasculares en la Argentina, estudiar su evolución en el tiempo y conocer a los actores participantes en su desarrollo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos farmacológicos realizados en el área de la cardiología, autorizados por la ANMAT de la Argentina, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2010, para lo cual se recurrió a la base de datos de dicho organismo. Los datos recabados incluyeron el número de registro de la ANMAT, la fecha de aprobación e inicio del ensayo, el tipo y fase del estudio, el diseño, la temática abordada, el número de centros participantes, el comité de bioética actuante y el laboratorio o entidad patrocinadores. La estrategia de búsqueda comprendió las unidades temáticas “cardiología” y “cardiovascular”, que incluyeron todos los ensayos clínicos relacionados con la cardiología propiamente dicha y las enfermedades cerebrovasculares y vascular periférica.

A los fines de monitorizar los resultados obtenidos con la base de datos de la ANMAT, se realizó una búsqueda adicional en la base internacional de registros de ensayos clínicos de los National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos, accesible en www.clinicaltrials.gov. Esta búsqueda mostró un subregistro del 13% de los ensayos argentinos con respecto a los registros nacionales de la ANMAT (104 *versus* 120 ensayos, respectivamente, en el área cardiológica y para el mismo período de estudio), por lo que se eligió la base nacional para presentar los resultados de este informe. Dicho sea de paso, la calidad de los datos registrados en la base de los NIH ha sido cuestionada por algunos autores. (4) De todas formas y por falta de otra información, esta última fuente se usó para comparar el número de ensayos farmacológicos en el área de la cardiología, realizados en todos los países de la región. En este caso se consideró que el subregistro afectaría por igual a todos los países estudiados.

RESULTADOS

De un total de 1.003 ensayos clínicos farmacológicos aprobados por la ANMAT entre 2006 y 2010, 120 (11,9%) pertenecían al área de las enfermedades cardiovasculares. El número de ensayos nuevos incorporados cada año se muestra en la Figura 1 ($r = 0,79$). De los 120 estudios analizados, 82 (68,3%) pertenecían a ensayos sobre hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica o fibrilación auricular. La distribución de todas las unidades temáticas se muestra en la Tabla 1 (a) y las fases clínicas de cada estudio se resumen en la misma Tabla 1 (b), donde se destaca la ausencia de ensayos de fase I.

Los laboratorios o entidades patrocinadoras de los estudios se muestran en la Tabla 2 (a); de ella se excluyeron los patrocinadores con sólo un ensayo clínico en el país. Por su parte, en la misma Tabla 2 (b) se indican los comités de bioética actuantes en la aprobación de cada protocolo.

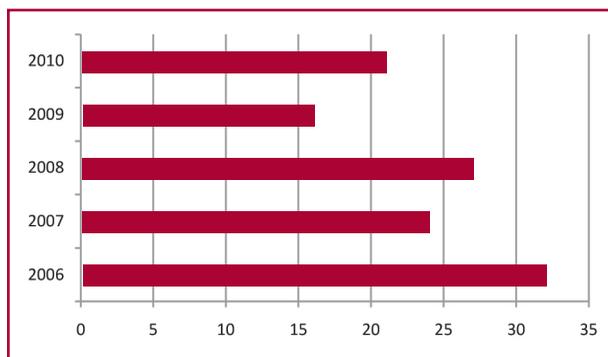


Fig. 1. Número de ensayos clínicos cardiovasculares aprobados por la ANMAT en cada año.

Tabla 1. Número de estudios por cada unidad temática (a) y distribución de las fases de los estudios (b)

a

Unidad temática	n	%
Hipertensión arterial	28	23,3%
Enfermedad coronaria	26	21,7%
Enfermedad vascular periférica	15	12,5%
Fibrilación auricular	14	11,7%
Hipertensión pulmonar	9	7,5%
Insuficiencia cardíaca aguda	7	5,8%
Mortalidad cardiovascular	6	5,0%
Insuficiencia cardíaca crónica	4	3,3%
Accidente cerebrovascular	2	1,7%
Hipercolesterolemia	2	1,7%
Otros	7	5,8%
Total	120	100%

b

Fase del estudio	n	%
I	0	0%
II	30	25,0%
III	86	71,7%
IV	4	3,3%
Total	120	100%

La Figura 2 representa una distribución de frecuencias del número de centros participantes en los distintos ensayos. Por ejemplo, en 62 estudios participó un solo centro, en 20 estudios participaron dos centros, y así sucesivamente. Del total de centros participantes por estudio, el 86,6% (337/389) correspondió a entidades privadas y el resto (52/389) a hospitales comunitarios o públicos, tanto municipales como provinciales.

Tabla 2. Laboratorios farmacéuticos y entidades patrocinadoras de los ensayos clínicos (a) y comités de bioética que participaron en la aprobación de los estudios (b), de acuerdo con el número total de centros.

a

Patrocinador	n	%
Novartis	16	13,3%
Sanofi Aventis	10	8,3%
Kendle Argentina	9	7,5%
Takeda Global	9	7,5%
Boehringer	6	5,0%
Bristol Myers Squibb	5	4,2%
Pfizer	5	4,2%
Bayer	5	4,2%
Astellas Pharma	4	3,3%
PPD Argentina	4	3,3%
Servier	4	3,3%
Schering Plough	4	3,3%
Quintiles Arg	4	3,3%
Merck	3	2,5%
Daiichi Sankyo INC	3	2,5%
Otros	29	24,2%
Total	120	100%

b

Comité de bioética	n	%
Hospitalario	8	6,7%
Foglia-Barclay	18	15,0%
Zieher	94	78,3%
Total	120	100%

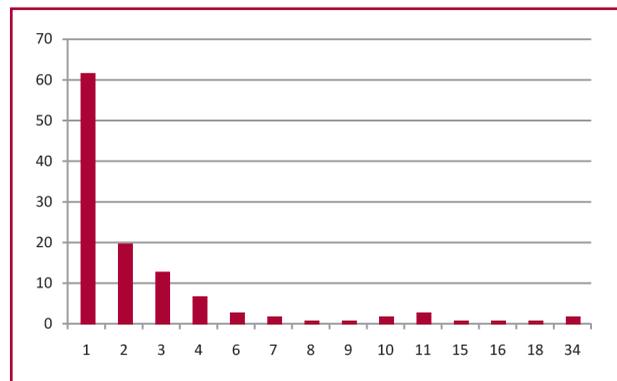


Fig. 2. Distribución del número de centros participantes por ensayo clínico (total: 389 centros).

Por medio de la búsqueda en la base de los NIH se construyó el mapa de la Figura 3, que muestra el número de ensayos en los que participó cada país latinoamericano, en comparación con los realizados en la Argentina, en el área de las enfermedades cardiovasculares entre 2006 y 2010.

DISCUSIÓN

Los registros de ensayos clínicos se utilizan para promover la transparencia de los estudios y sus resultados. En este trabajo se describieron las características de los ensayos farmacológicos patrocinados por la industria en el área de las enfermedades cardiovasculares, registrados en la base de datos de acceso público de la ANMAT. Las áreas temáticas de investigación más comunes fueron las de hipertensión y enfermedad coronaria y casi la totalidad de los estudios correspondieron a las fases II y III de investigación clínica. Una de las principales razones de la globalización o extensión de los ensayos clínicos farmacológicos a los países emergentes es la necesidad de reclutar rápidamente una cantidad de pacientes que permita acortar el tiempo de salida de la droga al mercado; y dado que la aprobación de los medicamentos en la fase III del ensayo requiere muestras de pacientes de tamaño grande, este tipo de estudio es el que también predomina localmente.



Fig. 3. Mapa que indica el número de ensayos clínicos de la industria farmacéutica por cada país latinoamericano efectuados entre 2006 y 2010 en el área de la cardiología (elaborado a partir de información de los NIH, www.clinicaltrials.gov). Los datos para la Argentina presentan un subregistro del 13% con respecto a la información nacional provista por la ANMAT. Se considera un subregistro similar para los demás datos.

Del análisis del número de ensayos cardiovasculares aprobados por la ANMAT a través de los años, se observó una tendencia a su disminución en términos absolutos entre 2006 y 2010 ($r = 0,79$); esta tendencia se contrapone al aumento de ensayos clínicos observado en otras especialidades. (5) La elección de uno u otro país para participar de un ensayo clínico de la industria depende de su capacidad o habilidad para reclutar pacientes. Y en cierta medida, esta elegibilidad también está relacionada con el tiempo que demande la aprobación del organismo regulador del país, que a veces sólo se justifica en los mega ensayos o en las enfermedades poco prevalentes. De todas formas, la comparación con el resto de los países de la región demuestra que la Argentina ocupa el segundo lugar después de Brasil en número de ensayos farmacológicos cardiovasculares realizados entre 2006 y 2010 (véase Figura 3).

En cuanto a los laboratorios patrocinadores, su participación local fue similar a la hallada en el conjunto de países emergentes que llevan adelante ensayos, ocupando los primeros lugares Novartis y Sanofi-Aventis. (1) Una mención especial merece la participación de las organizaciones de investigación clínica (OIC) (*clinical research organizations -CRO-*), que intervinieron en aproximadamente el 22% de los ensayos cardiovasculares en ese período.

Otro hecho para destacar es la concentración de la aprobación de casi todos los protocolos en manos de dos comités de bioética independientes, de los cuales uno fue responsable de más del 75% de los ensayos. Si consideramos que, en cierta medida, el comité de bioética debería monitorizar la evolución en el tiempo de los ensayos clínicos, a fin de corroborar el cumplimiento de las pautas éticas establecidas y la seguridad de los pacientes, se requeriría una gran capacidad de vigilancia que unos pocos comités no podrían cumplir. Sería deseable en el futuro que se encontrara un balance más equitativo en la distribución de los protocolos. Sin duda, la menor presencia de comités hospitalarios de bioética se debe a la menor participación de los hospitales públicos en los ensayos de la industria en los últimos años. Sin embargo, en el caso de participar un hospital público, la injerencia de sus respectivos comités de bioética es obligatoria para aprobar los protocolos, aunque esta participación podría no quedar reflejada en los registros de la ANMAT. La falta de una reglamentación clara para el desarrollo de ensayos clínicos farmacológicos en el sector público de la salud motivó el desplazamiento de los protocolos en mayor medida al sector privado.

Aunque podría existir alguna limitación con respecto a la calidad de la información incluida en la base de datos de la ANMAT, ya sea por errores o redundancia, la comparación realizada con el registro de ensayos clínicos de los NIH de los Estados Unidos (6) demostró que es consistente.

En conclusión, el registro de ensayos clínicos de acceso público de la ANMAT le otorga transparencia a una actividad tan sensible como es la de la investigación farmacéutica patrocinada por la industria. En particular, los estudios del área cardiovascular han mostrado en el tiempo una reducción en su número absoluto y relativo

con respecto a otras áreas de investigación. Pese a ello, la Argentina mantiene el segundo puesto en cantidad de ensayos cardiovasculares detrás de Brasil, con una distribución de patrocinadores similar a la de otros países emergentes, aunque con una injerencia mayor de las OIC y una participación menor de los hospitales públicos y comunitarios en la investigación farmacológica. Se resalta la necesidad de ampliar el número de comités de bioética que aprueban los protocolos, habida cuenta de la alta concentración de estas decisiones en unas pocas manos, lo que impediría un control adecuado de la evolución de los protocolos.

ABSTRACT

Clinical Trials in Cardiovascular Pharmacology in Argentina Between 2006 and 2010

We conducted a survey of pharmacological studies in the cardiovascular area to analyze the characteristics of clinical trials of cardiovascular diseases sponsored by pharmaceutical companies in Argentina. The studies included had been authorized by the ANMAT between 2006 and 2010. The information was retrieved from the ANMAT database. Of 1003 trials approved over that period, 120 (11.9%) belonged to the cardiovascular area. The number of studies decreased between 2006 and 2010 ($r=0.79$) as opposed to the increase observed in the number of clinical trials in other specialties. A total of 120 studies were analyzed; 68.3% were trials on hypertension, coronary artery disease, peripheral vascular disease or atrial fibrillation. Eighty seven percent of the participant centers were private institutions and only 13% were community- or public hospitals. Almost all the studies corresponded to clinical trials in phase II and III. Only two bioethics committees were responsible for the approval of almost 95% of trials. In conclusion, we found a reduction in the absolute and relative number of cardiovascular studies compared to other specialties. Nevertheless, Argentina remains in the second place behind Brazil in the number of clinical trials in the cardiovascular area, although the participation of clinical research organizations was higher and that of public hospitals was very low. The fact that only two bioethics committees were responsible for the approval of most studies might prevent an adequate monitoring of study outcomes.

Key words > Clinical Trial - Cardiology - Argentina - Bioethics

BIBLIOGRAFÍA

1. Souza Alvarenga L, Nogueira Martins E. Biopharmaceutical industry-sponsored global clinical trials in emerging countries. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:428-33.
2. Thiers FA, Sinskey AJ, Berndt ER. Trends in globalization of clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:13-4.
3. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Caims CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med* 2009;360:816-23.
4. Sekeres M, Gold JL, Chan AW, Lexchin J, Moher D, Van Laethem ML, et al. Poor reporting of scientific leadership information in clinical trial registers. *PLoS One* 2008;3:e1610.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, A.N.M.A.T. Dirección de Evaluación de Medicamentos. Disponible en www.anmat.gov.ar.
6. www.clinicaltrials.gov