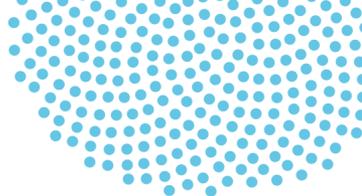


Colección Lucem Aspicio

No. 1. Agosto, 2012



Un paradigma ético -científico para la investigación en individuos humanos en Costa Rica: contribución al proyecto de Ley No.17.777

Dr. Agustín Fallas Santana
Coordinador del Proyecto/Investigador
Observatorio del Desarrollo

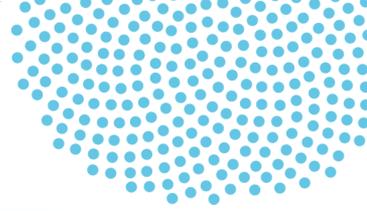
Dr. Luis Fallas López
Investigador

Br. Alejandro Abarca Garro
Asistente de Investigación

Rectoría

Diseño y diagramación: Elena Jara

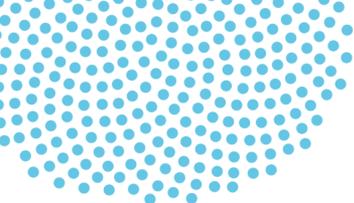
Impresión: SIEDIN, Universidad de Costa Rica



Introducción¹

El proyecto 17.777 se encuentra en una instancia bastante avanzada de discusión en la Asamblea Legislativa y, posiblemente, próximo a ser aprobado. Sin embargo, la presente versión de este proyecto no añade cambios substantivos a las anteriores; en particular, no regula las investigaciones biomédicas en Costa Rica bajo el principio fundamental, que debe ser el eje de la ley, de la protección de la integridad física y emocional de los ciudadanos, hombres, mujeres y niños, quienes participan en este tipo de estudios en calidad de sujetos experimentales, en quienes se prueba un nuevo medicamento o procedimiento terapéutico. Frente a este hecho, los autores de este documento, todos investigadores del Proyecto de Investigación sobre Ensayos Clínicos Globales, adscrito al Observatorio del Desarrollo y a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, con cerca de 3 años de estudiar sistemáticamente la economía política de la industria farmacéutica y los ensayos clínicos globales, y de generar bases de datos comparativas sobre esta industria, nos permitimos hacer llegar a los señores diputados, y a todos los interesados, un conjunto mínimo de componentes que, en nuestro criterio, la ley 17.777 debe incorporar para verdaderamente proveer al país de una ley moderna, respetuosa de los intereses de todos los sectores, públicos y privados, involucrados en el campo de la investigación biomédica y los ensayos clínicos, que sea, a la vez, garante de la integridad y dignidad humanas de quienes en nuestro país participen en este tipo de investigaciones como sujetos experimentales.

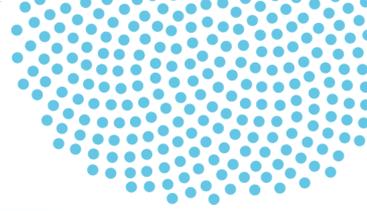
¹ Este documento se enriqueció con los aportes de múltiples actores involucrados en la realización de ensayos clínicos en Costa Rica que participaron como invitados en el foro que sobre el tema realizó semanalmente el Observatorio del Desarrollo entre 2010 y 2011. A todos ellos, muchas gracias por su tiempo y participación. Asimismo, el autor desea agradecer los comentarios y recomendaciones que a lo largo del proceso realizara la Directora del Observatorio del Desarrollo, Anabelle Ulate, M.Sc. a las distintas versiones del presente trabajo. Finalmente, agradezco al señor Rector, Dr. Henning Jensen, la receptividad y el apoyo constantes que desde un inicio dio a la presente investigación.



La presente contribución al debate está basada en el trabajo investigativo realizado por los suscritos en los últimos 3 años, a partir del cual se analiza el proyecto 17.777 con el más alto grado de objetividad. En nuestra calidad de investigadores, aclaramos que no tenemos relación con ninguna firma farmacéutica global, ni tampoco con ninguna institución pública o privada local dedicada a la investigación biomédica con fines de lucro o la realización de ensayos clínicos y que, consiguientemente, nuestro trabajo no ha sido financiado por firmas ni fundaciones relacionadas con la industria farmacéutica global, ni este documento influenciado por ella. De igual forma, este documento tampoco expresa una posición institucional, sino el criterio informado por nuestras investigaciones y por los datos públicos disponibles sobre la investigación biomédica global y los ensayos clínicos en nuestro país.

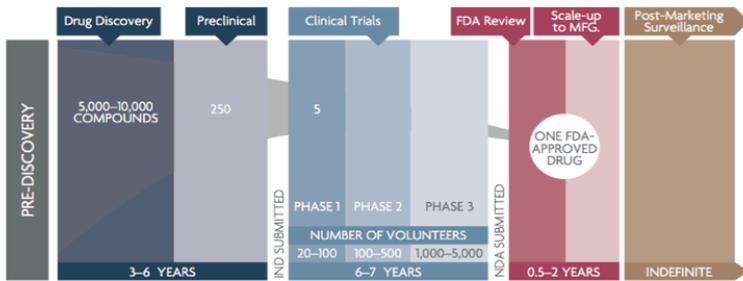
Aclaramos también que no es nuestro interés obstaculizar los estudios biomédicos y ensayos clínicos que profesionales de la salud ejecutan en Costa Rica como parte del outsourcing realizado por las compañías farmacéuticas para su investigación clínica, dirigida a probar nuevos medicamentos y procedimientos terapéuticos con poblaciones globales. Por el contrario, creemos que una de las contribuciones recientes más importantes al debate público sobre los ensayos clínicos en Costa Rica, provino de la señora ministra de comercio exterior que externó la importancia de este tipo de investigación en la captación de inversión extranjera directa en el campo de la investigación biomédica.²

2 Las palabras textuales de la ministra Anabelle González fueron: “Costa Rica tiene muchas ventajas para atraer inversiones de ciencias de la vida, pero nada de eso será útil si no hay antes una ley que regule la investigación clínica. Es absolutamente indispensable” en <http://www.nacion.com/2011-05-30/ElPais/NotasSecundarias/ElPais2792253.aspx>: (consultado Febrero 28, 2012). Esta opinión es importante porque es la única que reconoce que la investigación biomédica y los ensayos clínicos que se realizan en Costa Rica son parte de una cadena de valor global y que son un negocio. Ello contrario a la visión que se ha difundido en la prensa por algunos investigadores que presenta la investigación biomédica y los ensayos clínicos como actividades altruistas sin fines privados.

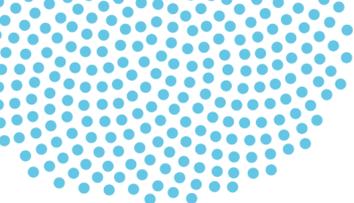


La importancia de las declaraciones de la señora ministra de comercio exterior radica en que establecen el punto de partida para realizar un análisis integral y objetivo de las investigaciones clínicas en nuestro país, i.e., que estas investigaciones son parte de un proceso productivo industrial global dirigido a generar nuevas medicinas y a probar su efectividad en distintas poblaciones y que, en esta medida, los estudios y ensayos clínicos que se realizan en nuestro país son parte de una cadena de valor global. Esto es, son una parte del proceso de investigación y desarrollo (I+D) propio de la producción farmacéutica global y, ciertamente, la capacidad del país de implementar esta fase el I+D global aumenta su atractividad para la inversión extranjera en el campo de la alta tecnología. El siguiente gráfico permite apreciar este proceso de investigación y desarrollo de la industria farmacológica global y el tiempo promedio, entre 10 y 15 años, de producción de un medicamento innovador, así como la fase de la investigación que se realiza en nuestro país (PhRMA, 2007).

Gráfico 1
El proceso de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica global

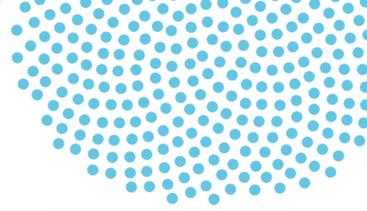


Fuente: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2006)



Como puede observarse en el gráfico 1, la parte del proceso investigativo global que se realiza en nuestro país corresponde a la etapa de los ensayos clínicos, principalmente a ensayos clínicos intervencionales de fase 3. El gráfico también nos indica que, en esta etapa de los ensayos clínicos, la investigación tecnológica de 5 nuevos compuestos demanda la participación de voluntarios para probar su efectividad y su seguridad en individuos humanos (PhRMA, 2006). De acuerdo con datos de la propia industria farmacéutica global, en el año 2010 el sector invirtió 67 400 millones de dólares en I+D y 25 000 millones de dólares en la realización de ensayos clínicos (ReportsnReports, 2011). La misma fuente indica que el costo promedio de realizar un ensayo clínico asciende a 1300 millones de dólares. Por su parte, para garantizar la validez estadística de estas pruebas de la eficacia y seguridad de nuevas drogas, la metodología de los ensayos clínicos requiere muestras muy amplias, cuyo manejo implica tener muchos sitios de investigación. Por esta razón, las grandes compañías farmacéuticas subcontratan estos servicios. En un principio, estos eran provistos por la comunidad académica, sin embargo, en los últimos 15 años las compañías farmacéuticas subcontratan Contract Research Organizations (CROs) y Site Management Organizations (SMOs).

Debido a que los ensayos clínicos multicéntricos involucran cientos de sitios e investigadores, las grandes compañías farmacéuticas diseñan sus estudios pero subcontratan a los CROs para que éstas desarrollen una red de sitios de investigación, implementen en esos sitios el protocolo por ellas diseñado y les reporten los datos recolectados por el ensayo clínico para ellas realizar el análisis en la casa matriz (Bodenheimer, 2000: 1539-44).

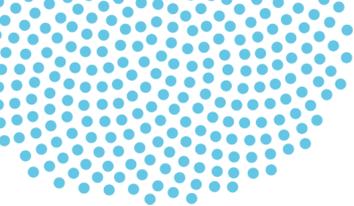


Es en esta fase del proceso investigativo global que nuestro país es competitivo y en la que el sector privado costarricense ha desarrollado varias CROs que ejecutan este tipo de estudios para las farmacéuticas globales.³

Como ha sido observado por Bodenheimer (2000: 1539), la estructura de los CROs conlleva que los médicos encargados de los ensayos clínicos establezcan una red entre los médicos de su especialidad para reclutar sujetos experimentales entre sus pacientes. Nuevamente, el análisis de la estructura de la industria farmacéutica global y del outsourcing de los ensayos clínicos nos remite al hecho arriba observado de que, en esta fase del I+D, en la que nuestro país es competitivo, es donde la investigación demanda la participación voluntaria de individuos humanos en calidad de sujetos experimentales. Este hecho establece una clara diferencia entre los ensayos clínicos y la investigación de todas las otras disciplinas científicas que no utilizan individuos humanos como sujetos experimentales cuyos cuerpos sirven para probar la eficacia y seguridad de un nuevo compuesto farmacológico. Precisamente, este hecho fundamenta empíricamente el principio según el cual, el eje de la ley debe ser la protección de la integridad física y emocional de los ciudadanos, hombres, mujeres y niños, que participan en este tipo de estudios en calidad de sujetos experimentales, en quienes se prueba un nuevo medicamento o procedimiento terapéutico.

Consecuentemente, el punto de partida de una ley que regule la investigación biomédica y los ensayos clínicos, como es el caso del proyecto 17.777, debe ser una clara comprensión de la estructura de la producción

3 La pregunta que cabe hacer acá es si esta competitividad del país radica en una legislación laxa, que no garantiza adecuadamente la seguridad protectora de quienes participan en la investigación clínica como sujetos experimentales, o si, por el contrario, la competitividad del país se basa, como propone este documento, en una regulación de primer mundo con estándares de seguridad protectora comparables o superiores a los de Estados Unidos y Europa.



farmacéutica global y de su proceso de I+D que precise el tipo de investigación que se realiza en el país y el lugar que los ciudadanos ocupan en ese proceso de investigación global de medicamentos innovadores. En el caso particular de Costa Rica está claro que el tipo de investigación que se realiza forma parte de la etapa 2 del proceso de I+D global y consiste en ensayos clínicos observacionales e intervencionales principalmente de fase I, II, III y IV.⁴ Sin duda Costa Rica tiene una ventaja comparativa importante en este campo y los CROs locales han logrado posicionarse en el mercado global estableciendo importantes contratos con las farmacéuticas. El presente documento plantea que, para que esta actividad económica y científica se desarrolle bajo los mismos estándares con los que opera en las naciones altamente industrializadas, la ley 17.777 debe incluir y desarrollar cuatro componentes esenciales dirigidos a proteger de manera efectiva la dignidad y la integridad física y emocional de los ciudadanos costarricenses que participan en investigaciones biomédicas y ensayos clínicos: Seguridad Protectora, Costos y Beneficios, Transparencia y Evaluación y Rendición de Cuentas.

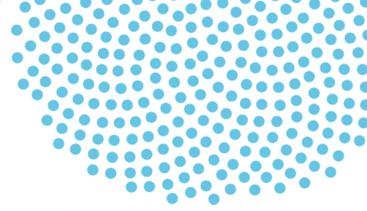
4 De acuerdo con [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (http://www.clinicaltrials.gov/ct2/help/phase_desc) la distinción del Food and Drug Administration en el Código de Regulaciones Federales las fases de una investigación clínica son las siguientes:

In Phase 1 (Phase I) clinical trials, researchers test a new drug or treatment in a small group of people (20-80) for the first time to evaluate its safety, determine a safe dosage range, and identify side effects.

In Phase 2 (Phase II) clinical trials, the study drug or treatment is given to a larger group of people (100-300) to see if it is effective and to further evaluate its safety.

In Phase 3 (Phase III) clinical trials, the study drug or treatment is given to large groups of people (1,000-3,000) to confirm its effectiveness, monitor side effects, compare it to commonly used treatments, and collect information that will allow the drug or treatment to be used safely.

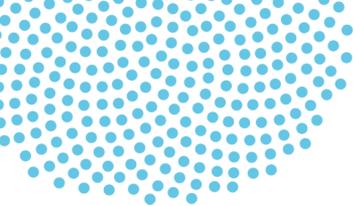
In Phase 4 (Phase IV) clinical trials, post marketing studies delineate additional information including the drug's risks, benefits, and optimal use.



Seguridad Protectora

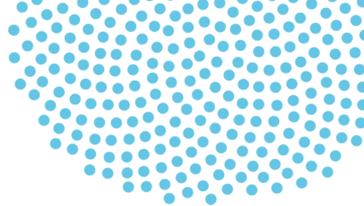
El concepto de seguridad protectora fue introducido primeramente por Amartya Sen como una de las cinco libertades instrumentales que analiza empíricamente en su libro *Development as Freedom* (1999). La tesis central de la teoría de Sen es que el desarrollo es un proceso mediante el cual se expanden las libertades reales de las que disfrutaban los individuos. De esta forma, la seguridad protectora consiste en proteger a la persona humana de toda amenaza crítica a su vida, integridad física y emocional (Sen, 1999: 4-34). Más recientemente Naciones Unidas y el Instituto Interamericano de Derechos Humanos han desarrollado, sobre la base de la concepción de Sen, el concepto de seguridad humana para extenderlo a los riesgos propios de desastres naturales, la violencia social, así como la participación en investigaciones científico-tecnológicas en las que la vida y la dignidad de los individuos humanos esté en riesgo o amenaza crítica extendida. La relación con los derechos humanos es clara y la literatura es amplia en el análisis de las libertades instrumentales de Sen como derechos de los individuos humanos. En este texto se parte de que la seguridad protectora es el eje que debe regir el proyecto 17.777 para regular la investigación biomédica y los ensayos clínicos en Costa Rica.

En el caso particular de los ensayos clínicos, la fundamentación de los principios incorporados en el concepto de seguridad humana se encuentra en lo que los autores llamamos el Marco Ético Consensual Global Post-Núremberg. Ello porque el primer documento internacional que trató el tema de la ética en la investigación médica es el Código de Núremberg, documento que ha sido base para las demás pautas éticas internacionales desarrolladas posteriormente. El Marco Ético Consensual Global Post-Núremberg comprende esta serie de documentos y declaraciones que, a partir de los diez principios del Código de Núremberg, se formularon y revisaron entre 1947 y el presente.



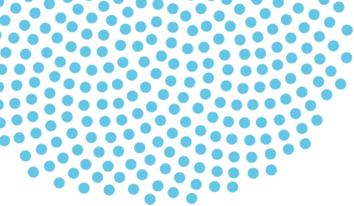
Es importante destacar que, antes del Código de Núremberg de 1947, no existía ningún código que regulara los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Este primer código fue diseñado para proteger la integridad del sujeto de investigación bajo principios éticos que debe respetar la experimentación médica, estableciendo con ellos las pautas para la experimentación en seres humanos. La principal pauta establecida fue la obligación de que los participantes en un experimento lo hagan voluntariamente y así lo expresen en un consentimiento informado, así como la necesidad de que el experimento tenga como fin proveer resultados benéficos para la sociedad y no tener carácter aleatorio o innecesario.

El Marco Ético Consensual Global Post-Núremberg incluye también la Declaración Universal de Derechos Humanos de 1948 que, a pesar de no ser una normativa bioética internacional per se, estableció también pautas éticas y morales generales que deben ser consideradas por las regulaciones éticas internacionales. Los artículos 3 y 5 pueden considerarse como los más relacionados directamente al tema de investigación médica en seres humanos y señalan, respectivamente, que: “Todo individuo tiene derecho a la vida, a la libertad y a la seguridad de su persona” y “Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes”. Para darle más fuerza moral y legal a la Declaración Universal de los Derechos Humanos, en 1966 la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos que, en su artículo 7, declara que “nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, humanos o degradantes ni sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos”.



Parte de este marco ético-consensual es también la Declaración de Helsinki de 1964 que incluyó una serie de pautas éticas a seguir en las investigaciones médicas y señaló principios prácticos para la investigación médica. En el año 2008, la Declaración de Helsinki pasó su novena revisión en Seúl. En su artículo 14 señala que el protocolo de investigación debe tener una declaración de consideraciones éticas, información acerca del financiamiento, los patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros conflictos de interés e incentivos para los sujetos de investigación así como provisiones para el tratamiento o compensación de los sujetos experimentales lastimados como consecuencia de su participación en el estudio. En su artículo 19 indica que “todo ensayo clínico debe estar registrado en una base de datos de acceso público antes de que se pueda reclutar el primer sujeto de investigación”. El artículo 30, señala que los “autores y editores tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de la investigación”; además, tanto resultados positivos como negativos deben ser publicados indicando siempre las fuentes de financiamiento, las afiliaciones institucionales y los conflictos de interés. Los reportes de investigación que no cumplan con los principios de la Declaración de Helsinki no deberían ser aceptados para publicación. Asimismo, en este documento se abordan otros temas afines, como el consentimiento informado y la función de los comités de ética.

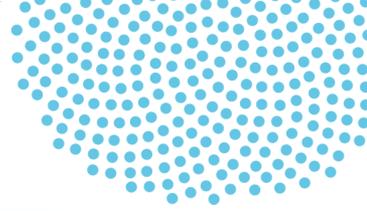
Forman también parte del marco ético consensual global los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), organismo creado por las Naciones Unidas y la OMS en 1949 para apoyar corporativamente a la UNESCO y a la OMS. A finales de los años setenta, el CIOMS y la OMS prepararon una serie de lineamientos sobre cómo los principios éticos de la Declaración de Helsinki, que guían la conducta en la investigación biomédica en seres humanos, podían ser



efectivamente implementados en países en vías de desarrollo. El resultado de este trabajo conjunto fue la creación, en 1982, de La Propuesta de Pautas Éticas Internacionales para Investigaciones Biomédicas en Seres Humanos que, en los últimos 20 años, ha sido revisada y modificada varias veces (CIOMS/WHO, 2002). La última revisión del texto fue en el año 2002, cuando se estableció que toda investigación que involucre seres humanos debe ser llevada a cabo en concordancia con tres principios éticos básicos: respeto a las personas, beneficio y justicia. Este documento es fundamental en la actual discusión del proyecto 17.777, ya que está dirigido a orientar la implementación de políticas de investigación en seres humanos en países en desarrollo y, para tal efecto, contiene 21 guías para ejecutar sus recomendaciones.

Entre algunos de los aspectos más importantes contenidos en las guías del CIOMS, se señala que un proyecto de investigación debe dejar a las comunidades y los países de bajos recursos en condiciones mejores, o por lo menos no peores, a las existentes previo a la investigación.⁵ Además, las investigaciones deben responder a una necesidad de salud y a las prioridades de los países, por lo tanto, cualquier producto desarrollado por la investigación debe ser razonablemente asequible para estos ellos. Con este fin hace especial énfasis en los comités de ética y su importancia en la revisión, aprobación y control de cambios de los protocolos de investigación de cada proyecto. Otra de las guías dentro del documento exige que cuando un patrocinador o investigador de otro país va a someter a revisión un protocolo de investigación, los estándares éticos no deben ser menos estrictos que los que se aplicarían en el país de proveniencia.

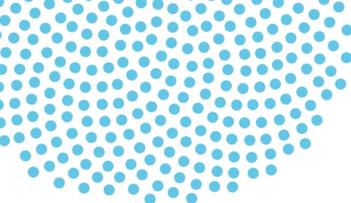
⁵ El texto original en inglés de la International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, dice: "In general, the research project should leave low-resource countries or communities better off than previously or, at least, no worse off. It should be responsive to their health needs and priorities in that any product developed is made reasonably available to them, and as far as possible leave the population in a better position to obtain effective health care and protect its own health" (CIOMS/WHO, 2002: 18).



En el 2005, la Declaración Universal Sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO reafirmó un amplio número de criterios bioéticos ya establecidos por las anteriores declaraciones. Sin embargo, enfatizó el rol de los estados firmantes de la declaración en la educación bioética de sus sociedades y en permitir sólo aquellas investigaciones en humanos que busquen resolver problemas de salud que enfrentan las sociedades de cada país específico. Otro de los aspectos que se reafirman en el artículo 15 de esta declaración es que los beneficios de las investigaciones realizadas deben compartirse con la sociedad en su conjunto y especifica las formas en que se pueden generar estos beneficios. Así mismo, se declara que las actividades de investigación transnacionales deben responder a necesidades específicas de los países anfitriones y que los estados deben fomentar la circulación de conocimiento e información científica.

La anterior revisión de la normativa internacional nos muestra una preocupación común: el individuo humano como sujeto experimental y la necesidad de que su participación activa en la investigación sea voluntaria e informada, así como respetuosa de la autonomía de las personas para terminar su participación en cualquier momento que así lo decidan.⁶ Asimismo, nos plantea que garantizar la seguridad protectora de los ciudadanos de un país, en el caso de la investigación biomédica y los ensayos clínicos, demanda un Estado proactivo que implemente una ley que efectivamente operacionalice y genere las recomendaciones y productos que esta normativa internacional ha establecido luego de 65 años de discusión y análisis. Además, como lo señala el CIOMS, cada país debe establecer su legislación de acuerdo a las características de su propio sistema de salud y grado de

⁶ Para Kant, la voluntad y la dignidad de todo sujeto racional radica en ser legislador de sus propios fines, en ser autónomo en el sentido más estricto: “el auténtico objeto del respeto, y la dignidad de la humanidad consiste precisamente en esta capacidad de la voluntad de ser universalmente legisladora” (1785/1996: p. 440/131).

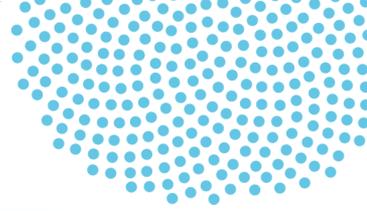


desarrollo en este campo, así como en respuesta a la fase de la investigación biomédica y farmacológica que se ejecuta en el país y en la que participarían sus ciudadanos. En el caso particular de Costa Rica, la Constitución de 1949 establece en su artículo 21 que la vida humana es inviolable.

Incorporar en el Proyecto 17.777 las recomendaciones de la normativa internacional arriba analizada, implica que la ley considere dos hechos. El primero, que en Costa Rica, el actor institucional con mayor capacidad para garantizar la seguridad protectora de ciudadanos participantes en investigaciones biomédicas y ensayos clínicos es la Caja Costarricense de Seguro Social.⁷ El segundo, que el desarrollo de esta industria en el país proviene del sector privado, el cual, desde ya hace bastantes años, logró posicionarse en el mercado global desarrollándose bajo la figura de CROs (contract research organizations) que, como se explicó más arriba, sirven como unidades ejecutoras de un protocolo diseñado por empresas farmacéuticas globales para probar un objeto tecnológico, i.e., una medicina. Por consiguiente, el Proyecto 17.777 debe considerar esta relación entre lo público y lo privado.

El bien público que está en juego cuando los ciudadanos de un país participan voluntariamente como sujetos experimentales de la investigación médico-farmacológica es la salud y, con ella, la productividad del país. ¿Por qué habría Costa Rica de arriesgar un bien público tan importante como la salud de un sector de su población? Los lineamientos del CIOMS son muy claros en este sentido: los ensayos clínicos que se realicen en

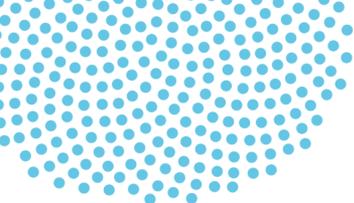
⁷ Es importante analizar también si la CCSS puede, además de sus funciones como proveedor público de salud, competir en el mercado de la investigación biomédica como una CRO pública, lo cual podría generarle ingresos significativos a esta institución en un mercado global que en el 2010 fue de 25 000 millones de dólares. Sin duda, la CCSS tiene el talento y la infraestructura para llevar adelante una empresa de este tipo.



países en desarrollo deberán ejecutarse siguiendo exactamente los mismos criterios ético-científicos que se siguen en los países industrializados, así como proveer a los sujetos experimentales la misma cobertura de seguro de salud y garantizarles –una vez que el estudio esté concluido– acceso a la medicina y al tratamiento correspondiente. Este principio se basa en la tesis formulada por la experta de la Universidad de Harvard, Marcia Angell, la cual afirma que los sujetos humanos en cualquier parte del mundo deberán estar protegidos por un único e irreductible conjunto de estándares éticos (1997).

La discusión sobre este único conjunto de estándares éticos proviene del hecho de que, en experimentos realizados internacionalmente para probar compuestos anti-retrovirus, se comprobó que los pacientes en países en desarrollo no tenían acceso al medicamento, mientras que aquellos en países industrializados tenían acceso ilimitado a la droga (WHO, 1994). Esta tesis llevó a la disputa entre el universalismo ético y el pluralismo ético, referida a si pueden mantenerse dos distintos estándares éticos cuando un mismo ensayo clínico incluye sujetos experimentales tanto de naciones industrializadas como en desarrollo. En el Marco Ético Consensual Post-Núremberg, el uso de placebos y de estándares diferentes para analizar poblaciones distintas alrededor del mundo produjo una discusión que fragmentó el consenso existente alrededor de Helsinki y CIOMS.

Para garantizar la seguridad protectora de los ciudadanos costarricenses, el Proyecto 17.777 debe formular un conjunto de estándares éticos más abarcador y efectivo que el propio de las naciones donde se produce la investigación básica de las farmacéuticas, como es el caso de los Estados Unidos, Suiza, el Reino Unido, Francia y Alemania. Ello implica diseñar procedimientos para implementar este conjunto de estándares éticos, así

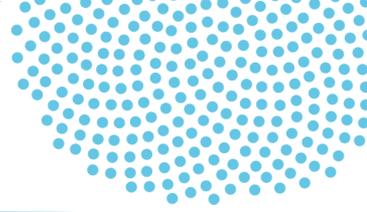


como para distribuir los costos de esta implementación entre los actores públicos y privados, i.e., el estado costarricense, las farmacéuticas que diseñan el protocolo y los CROs que lo ejecutan en el país. Dada la ausencia de paradigmas normativos, tanto en el orden nacional como global, la ley 17.777 tiene el potencial de convertirse en un hito de la regulación nacional de la investigación global en seres humanos. Más aún, podría fortalecer la ventaja comparativa del país en este campo de la investigación científica y posicionarlo globalmente como el lugar paradigmático para realizar investigación biomédica respetuosa y garante de la seguridad humana de los sujetos experimentales. Esto es, con una regulación de primer mundo.

Costos y beneficios

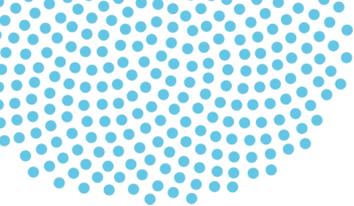
Implementar la normativa necesaria para garantizar seguridad protectora de calidad mundial a los ciudadanos que participen en investigación biomédica y ensayos clínicos, implica que el Estado costarricense cuantifique los costos públicos y privados de ejecutar este tipo de estudios en el país. Asimismo, deben cuantificarse los beneficios públicos y privados que generan estas investigaciones al país y a los ciudadanos que participan en ellas.

Como se mencionó anteriormente, en el ámbito público, el costo principal está directamente relacionado con el riesgo que corren los ciudadanos costarricenses que participan en las investigaciones biomédicas y los ensayos clínicos implementados en el país por CROs privadas. La participación en este tipo de investigaciones conlleva un alto grado de incertidumbre sobre las consecuencias del estudio sobre la salud de los individuos humanos ya que, precisamente, eso es lo que la investigación intenta determinar, i.e., el efecto de un medicamento experimental en individuos humanos.



Siguiendo la estructura del negocio analizada, las organizaciones de investigación por contrato (CROs) desarrollan su trabajo en relación directa con las compañías farmacéuticas, que requieren probar un medicamento o procedimiento terapéutico siguiendo un protocolo previamente diseñado por ellas mismas. Por esta razón, el proyecto de ley 17.777 debe incluir un mecanismo para que las compañías farmacéuticas y las CROs informen el costo de la implementación global del protocolo y el monto del gasto específico realizado por la farmacéutica en el país a través de la CRO. Ello para garantizar transparencia y poder precisar los costos y beneficios, privados y públicos, implícitos en la participación del país en el mercado de los ensayos clínicos globales.

Por ejemplo, si el costo promedio de un ensayo clínico multicéntrico es de \$1300 millones de dólares, ¿cuánto es el promedio que se invierte en el país por cada ensayo clínico ejecutado por un CRO, público o privado, en el que participan ciudadanos costarricenses? ¿cuál es el costo de proveer a estos costarricenses de un seguro médico acorde con el riesgo que corre su salud al participar en una investigación biomédica o ensayo clínico intervencional? ¿cómo precisar este riesgo sin conocer el protocolo que se va a ejecutar? ¿qué ocurre en caso de que algún participante sufra consecuencias negativas para su salud, quién cubre el costo de su atención médica, el CRO, la CCSS? ¿qué capacidad tienen los CROs costarricenses, subcontratados por las compañías farmacéuticas para ejecutar un protocolo de investigación, de cubrir adecuadamente los riesgos de los participantes en el estudio y de atenderlos en caso de que surjan complicaciones imprevistas que afecten su salud? En el caso de que los CROs privados no fueran capaces de cubrir el riesgo de los participantes en sus investigaciones biomédicas y ensayos clínicos y la Caja Costarricense de Seguro Social debiera intervenir, cómo reembolsa el CRO a la CCSS los costos incurridos?

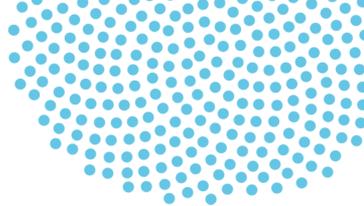


El proyecto 17.777 debe regular para que las instituciones públicas no tengan que cubrir el riesgo privado de los sujetos experimentales y de los CROs costarricenses y para que, por el contrario, el sistema de salud público costarricense se beneficie de las iniciativas investigativas del sector privado. La Constitución Política de Costa Rica en su artículo 73 es clara en cuanto a que los seguros sociales fueron diseñados para proteger a los ciudadanos de los riesgos de enfermedades, maternidad, invalidez, vejez y muerte y no pueden ser utilizados en finalidades distintas a las que motivaron su creación. Asimismo, indica la Constitución que los seguros profesionales correrán por cuenta del patrono y se regirán por disposiciones especiales (2008 [1949]: 24). Por consiguiente, el proyecto 17.777 debe crear un seguro específico y estandarizado de servicios médicos especiales para la protección de todos los sujetos participantes en investigaciones biomédicas y ensayos clínicos.

En breve, el beneficio social debe ser el criterio que prive en la aprobación de una investigación biomédica o un ensayo clínico en Costa Rica. Esto significa que las poblaciones nacional y global se beneficien del desarrollo de un medicamento particular y que este beneficio social sea igual o mayor al beneficio privado, mientras que el costo social sea igual o menor al costo privado.

Transparencia

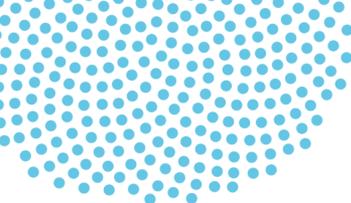
La transparencia es un componente central de una legislación de calidad mundial, dirigida a garantizar la seguridad protectora a los ciudadanos de un país, hombres, mujeres y niños, que participan voluntariamente en investigaciones biomédicas y ensayos clínicos. Recordemos que, el artículo 17 de la Declaración de Helsinki, plantea que todo ensayo clínico debe



estar registrado en una base de datos de acceso público antes de que se pueda reclutar el primer sujeto de investigación. Esto obedece a dos razones: la primera, que todas las personas puedan tener acceso a la información completa sobre un ensayo clínico; la segunda, que aquellas personas con un padecimiento específico sepan de antemano qué compañías van a realizar ensayos clínicos que podrían tener un efecto positivo en su condición de salud, saber qué compañía y qué patrocinador ejecutarán el protocolo y cómo contactarlos y puedan así, de manera informada, tomar la decisión de participar en ellos.

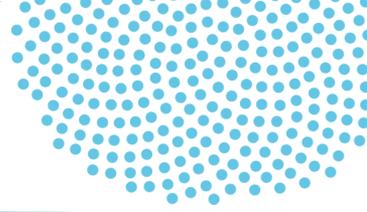
El Proyecto 17.777 que se discute en la Asamblea Legislativa no regula ni garantiza la transparencia de la investigación biomédica y los ensayos clínicos. Por ejemplo, el mapa de actores económicos que contempla este Proyecto no incluye a un actor tan importante como las compañías farmacéuticas que subcontratan a las CROs costarricenses para ejecutar un protocolo. Esto parece explicarse porque, a diferencia de la señora ministra de comercio exterior, los señores legisladores no incluyen la investigación biomédica y los ensayos clínicos dentro de una cadena de valor global. Sin embargo, toda esta información sobre los ensayos clínicos es, desde hace mucho, pública, por lo que no tiene sentido obviarla, ignorarla u ocultarla.

Por el contrario, la transparencia simplifica, permite saber de antemano qué tipo de protección necesitan los participantes en cada ensayo clínico o investigación biomédica específica, permite además definir la cobertura de seguro que cada participante necesita de acuerdo al riesgo implícito en cada ensayo clínico específico y, de esta forma, cuantificar costos y beneficios y distribuirlos entre los actores públicos y privados involucrados. Asimismo, la transparencia permite que antes que un ensayo clínico se inicie, el país y los ciudadanos costarricenses sepan, no únicamente quién financia el



estudio y quiénes lo ejecutan en el país, sino qué beneficios puede traerle a un sector de la población, con afecciones de la salud específicas, la participación en este estudio y qué riesgos implica. La transparencia legitima la contribución de la investigación biomédica y los ensayos clínicos a mejorar la salud de las poblaciones nacional y global.

La transparencia no es nueva en la legislación sobre ensayos clínicos de las naciones industrializadas de ingreso alto. Su incorporación en la legislación es producto de la movilización de grupos de enfermos de SIDA en los Estados Unidos que a finales de los años ochenta demandaron mayor información sobre investigación biomédica y ensayos clínicos directamente relacionados con el tratamiento de su enfermedad. Estas movilizaciones condujeron a la aprobación del Health Omnibus Programs Extension Act of 1988 (HOPE or Public Law 100-607) que ordenó desarrollar de una base de datos sobre ensayos clínicos sobre SIDA (AIDS Clinical Trials Information System). Por su parte, en 1997, el acta de modernización de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDAMA or Public Act 105-115) instruyó al Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) crear y operar un canal de información pública para llevar un record de los estudios sobre la eficacia de nuevos medicamentos. Este recurso de información pública es un sitio web denominado www.clinicaltrials.gov que, actualmente, incluye información sobre 122.473 ensayos clínicos localizados en 179 países, incluyendo aquellos ensayos clínicos que se realizan en Costa Rica que las farmacéuticas registran ante el gobierno federal de los Estados Unidos. La base de datos de este sitio web contiene: (i) tanto ensayos clínicos financiados privadamente, como aquellos financiados por el gobierno federal de los Estados Unidos; (ii) el fin terapéutico de cada droga experimental; (iii) los requisitos que determinan la elegibilidad de los sujetos para participar en el ensayo clínico; (iv) la localización de los sitios de investigación de cada ensayo clínicos; y (v) la información de contacto para aquellas personas interesadas en participar en el ensayo.



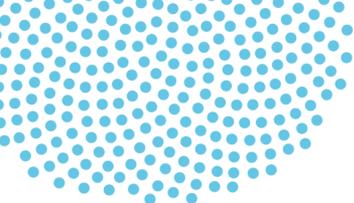
Asimismo, clinicaltrials.gov contiene los resúmenes de los protocolos de cada ensayo clínico, donde se incluye la siguiente información (ex ante):

- El resumen del propósito del estudio.
- El estado en que se encuentra el proceso de reclutamiento.
- La enfermedad o condición que se intenta tratar y el producto médico que está en estudio.
- El diseño de investigación del ensayo clínico.
- La fase de prueba a la que pertenece el ensayo clínico.

Cuando el estudio ha sido concluido, se incluye además (ex post):

- La descripción de la población que participó en el estudio, el número de participantes y sus características demográficas.
- Los resultados del estudio.
- La síntesis de los eventos adversos experimentados por los participantes.

Para regular la investigación biomédica y los ensayos clínicos en Costa Rica bajo estándares tanto o más altos que los de las naciones industrializadas, el proyecto 17.777 debe definir una instancia para garantizar total transparencia y acceso público pleno a toda la información sobre los estudios que se encuentran en ejecución en el país en el presente, así como de aquellos que se planea ejecutar en el futuro. La estructura de esta base de datos debe incluir al menos todos los rubros contemplados por clinicaltrials.gov, así como aquellos que el Estado costarricense considere necesario incluir para garantizar que la participación de sus ciudadanos es informada y voluntaria, y con el fin de tomar las previsiones para garantizar su seguridad protectora.

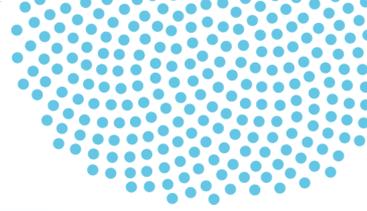


Evaluación, rendición de cuentas y aprendizaje

La disponibilidad de un recurso de información pública sobre los ensayos clínicos que se realizan en Costa Rica hace posible la transparencia y, a la vez, facilita la evaluación de estos estudios a la luz de los objetivos previamente establecidos en el protocolo y en el diseño de investigación propuestos. Si el criterio que debe privar para la aprobación de una investigación biomédica o un ensayo clínico en Costa Rica es el beneficio social, entonces, la evaluación debe ser doble, *ex ante* y *ex post*.

Por una parte, debe evaluarse cuánto beneficia la investigación propuesta a la población nacional, cuánto más acceso tendrá el país a esta medicina probada experimentalmente en Costa Rica y cuáles son y cómo se distribuirán los costos y beneficios públicos y privados. Asimismo, *ex post*, debe evaluarse si las compañías farmacéuticas y CROs participantes en el estudio cumplieron, no sólo sus objetivos de investigación, i.e., si el medicamento se probó positivamente como seguro y efectivo, sino con los compromisos adquiridos con el país en términos de acceso al medicamento. El país debe evaluar también *ex post*, si se alcanzaron los beneficios públicos previstos previo a la aprobación de la investigación o el ensayo clínico.

Por otra parte, la evaluación permite que los actores públicos y privados rindan cuentas ante la ciudadanía y las instancias institucionales pertinentes sobre los resultados positivos y negativos de los ensayos clínicos. Finalmente, la evaluación y la rendición de cuentas son los factores que hacen posible el aprendizaje en el proceso de desarrollo. El proyecto de ley 17.777, discutido actualmente en la Asamblea Legislativa, tiene todo el potencial para convertirse en un verdadero paradigma ético-científico de la investigación en individuos humanos. No obstante, para ello es crucial

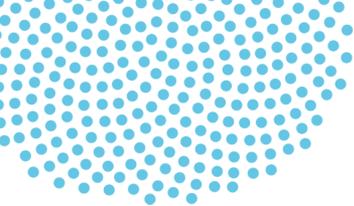


que la versión actual que se encuentra en la agenda legislativa se retire, a fin de que sea revisada y corregida. Nuestra contribución a esta revisión se sintetiza a continuación como un conjunto de recomendaciones derivadas del presente documento y que, se presentan, clasificadas de acuerdo con los cuatro componentes –arriba explicados– que consideramos debe tener la ley.

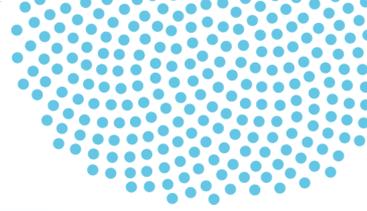
Recomendaciones

AD Seguridad Protectora:

- Garantizar la seguridad protectora de los ciudadanos costarricenses debe ser el principio rector del proyecto 17.777 para regular la investigación biomédica y los ensayos clínicos en Costa Rica, en concordancia con el artículo 21 de la Constitución Política de 1949, así como con los tratados y convenios internacionales firmados por el país para la protección de los derechos humanos, y con los principios presentes en las declaraciones incluidas en lo que hemos denominado el Marco Ético Consensual Post-Núremberg sobre investigación en seres humanos.
- Para garantizar la seguridad protectora, el proyecto 17.777 debe partir del principio del universalismo ético, adherirse a los mismos principios ético-científicos seguidos en países desarrollados, con el objetivo de que los sujetos experimentales tengan la misma cobertura de seguro de salud y el mismo acceso a la medicina y al tratamiento correspondiente que recibirían en esos países. En concordancia con el CIOMS, el proyecto 17.777 debe basarse en los principios éticos incluidos en el Marco Ético Consensual Post-Núremberg, con lo cual se garantiza que los principios adoptados en la ley hayan sido ratificados internacionalmente y, además, que los estándares éticos del país no sean menos estrictos que los aplicados en el país en donde el protocolo del estudio fue diseñado.

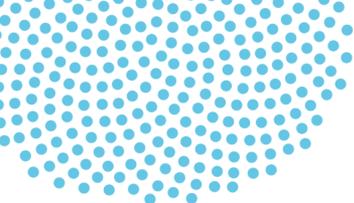


- El proyecto de ley 17.777 debe garantizar que la participación de los ciudadanos costarricenses en investigaciones biomédicas y ensayos clínicos sea voluntaria y consentida, para lo cual deberá diseñar un consentimiento informado con requisitos claros, que protejan al sujeto experimental durante todo el proceso de investigación.
- El proyecto 17.777 debe incluir un mecanismo para la constitución del Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) como una unidad técnico-administrativa especializada en la administración y el análisis ético de las investigaciones clínicas ejecutadas en Costa Rica. Asimismo, la ley habrá de asegurar la sostenibilidad financiera de esta institución, su independencia de criterio y su carácter autónomo, interdisciplinario, independiente y no político.
- Tanto los protocolos de investigación como los consentimientos informados deberán ser revisados por una entidad autónoma interdisciplinaria e independiente, técnica y no política, e.g., Consejo Nacional de Investigaciones en Salud. Este CONIS autónomo estará encargado de garantizar que los ensayos clínicos y la experimentación médica realizada en el país tengan como fin proveer resultados benéficos para la sociedad costarricense y no sean de carácter aleatorio o innecesario. Esta concepción propuesta del CONIS se basa en la normativa establecida por las declaraciones de Helsinki y el CIOMS.
- El proyecto 17.777 debe crear un seguro estandarizado de servicios médicos especiales, para la protección de todos los sujetos participantes en investigaciones biomédicas y ensayos clínicos.
- El proyecto 17.777 debe contemplar mecanismos para que las CROs privadas que demandan pacientes de la CCSS, paguen a esta institución la información que sobre estos recolecten.



AD Costos y beneficios:

- El proyecto de ley 17.777 deberá incluir un mecanismo para que las compañías farmacéuticas y las CROs informen al CONIS el costo de la implementación global del protocolo y el monto del gasto específico realizado por la farmacéutica en el país a través de la CRO. Esto con el fin de garantizar transparencia y poder precisar los costos y los beneficios, privados y públicos, implícitos en la participación del país de cada investigación biomédica o ensayo clínico específico.
- El proyecto 17.777 deberá establecer un procedimiento mediante el cual elimine el free rider del negocio de la investigación biomédica y ensayos clínicos en Costa Rica, i.e., se tiene que garantizar que las instituciones públicas no tengan que cubrir el riesgo privado de los sujetos experimentales ni de las CROs costarricenses sin compensación alguna. Además, en caso de que se utilice equipo o personal público para fines privados, los costos y beneficios deberán ser distribuidos entre ambas partes.
- El proyecto 17.777 deberá incluir las previsiones necesarias para que la CCSS pueda, además de sus funciones como proveedor público de salud, competir en el mercado de la investigación biomédica como una CRO pública, lo cual podría generarle ingresos significativos a esta institución en un mercado global que en el 2010 fue de 25 000 millones de dólares.

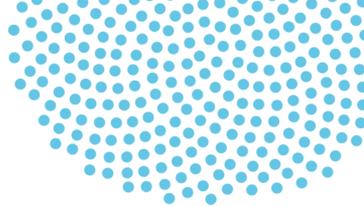


AD Transparencia:

- El proyecto de ley 17.777 deberá garantizar que todo ensayo clínico esté registrado en una base de datos de acceso público, antes de que se pueda reclutar el primer sujeto de investigación. Además, tanto resultados positivos como negativos tienen que ser publicados, haciendo públicas también las fuentes de financiamiento, las afiliaciones institucionales y los conflictos de interés. Esta base de datos será administrada y alimentada autónoma y directamente por el CONIS.

AD Evaluación, rendición de cuentas y aprendizaje:

- El proyecto 17.777 asignará al CONIS la responsabilidad de realizar las evaluaciones ex ante y ex post, de acuerdo con el criterio de cuánto y cómo beneficia cada investigación específica o ensayo clínico a los sujetos experimentales y cuánto y cómo contribuye a mejorar la salud pública de Costa Rica. La evaluación se registrará mediante un análisis, realizado por el CONIS, de los protocolos de los proyectos propuestos y de la contribución planteada por ellos a la salud de la población participante en el estudio y a la salud pública costarricense. Asimismo, se asignará al CONIS la responsabilidad de evaluar si las compañías farmacéuticas y las CROs participantes en el estudio cumplieron, no sólo sus objetivos de investigación, i.e., si el medicamento se probó positivamente como seguro y efectivo, sino con los compromisos adquiridos con el país en términos de acceso al medicamento. El país debe evaluar, también ex post, si se alcanzaron los beneficios públicos previstos antes de la aprobación de la investigación o el ensayo clínico.



Referencias

Angell, Marcia. (1997). The Ethics of Clinical Research in the Third World en *New England Journal of Medicine* 337(847).

Bodenheimer, Thomas (May 18, 2000). *Uneasy Alliance: Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry*. *The New England Journal of Medicine* 342(20), 1539-44.

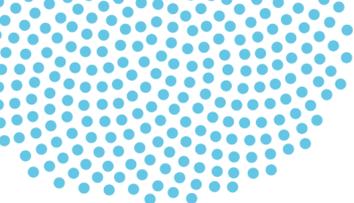
CIOMS/WHO (2002). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Recuperado de http://www.fhi360.org/training/fr/retc/pdf_files/cioms.pdf

Kant, Immanuel (1996). *Fundamentación de la Metafísica de las Costumbres* (J. Mardomingo, trad.). Barcelona: Editorial Ariel. (Original publicado en 1785).

Murillo, Álvaro. (30 de mayo, 2011). *Firmas piden apurar plan de investigaciones biomédicas*. *La Nación*. Recuperado el 28 de febrero del 2012, de <http://www.nacion.com/2011-05-30/ElPais/NotasSecundarias/ElPais2792253.aspx>

National Institutes of Health of the United States (NIH). *Study Phase*. *ClinicalTrials.gov*. Recuperado de http://www.clinicaltrials.gov/ct2/help/phase_desc

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) (2006). *The Research and Development Process*. Recuperado de <http://www.phrma.org/research-development-process>



Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) (2007). Drug Discovery and Development: Understanding the R&D Process. Recuperado de http://www.innovation.org/drug_discovery/objects/pdf/RD_Brochure.pdf

Reportsn Reports (2011). Report Detail on The Clinical Trials Business. Recuperado de <http://www.reportsnreports.com/reports/55385-the-clinical-trials-business.html>

Sen, Amartya (1999). Development as Freedom. Oxford: Oxford University Press.

Tribunal Internacional de Núremberg (1947). Código de Núremberg. Recuperado de <http://ori.dhhs.gov/education/products/RCRintro/c03/b1c3.html>

UNESCO (2006). Declaración universal sobre bioética y derechos humanos. Recuperado de <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180s.pdf>

World Health Organization (June 23, 1994). Recommendations from the Meeting on Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HIV by Use of Antiretrovirals. Jon Cohen AIDS Research Collection. Recuperado de <http://name.umdl.umich.edu/5571095.0283.004>

World Medical Association (2008). Declaration of Helsinki. Recuperado de <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/index.html>

