

**Trabajo de Tesis
EMBA 2019**

**Pandemia global COVID 19: Aprendizajes y nuevas perspectivas en el
desarrollo de estudios clínicos**

ALUMNO: Magdalena Inés Martínez Lalis
TUTOR: Augusto Pich Otero
LUGAR: CABA
FECHA: 6 de Abril 2021

Agradecimientos

A mi familia, por acompañarme no solo en la escritura de la tesis sino, durante el año y medio que duró la cursada del EMBA.

A mis amigos y compañeros del EMBA, quienes fueron grandes compinches de aventuras durante toda la cursada, presencial y virtual.

A mi tutor Augusto, que supo tenerme paciencia frente a los avances-pausas al escribir esta tesis durante el 2020-2021.

A mis compañeros de trabajo quienes hacen que la investigación clínica en Argentina sea una realidad, y un camino hacia al futuro.

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo presentar las alternativas que se han desarrollado en la conducción de los estudios clínicos como consecuencia de la e del COVID 19. La pandemia aceleró cambios que ya se venían dando. Como menciona Henry Levy, “toda la comunidad relacionada de una forma u otra con los estudios clínicos ha realizado esfuerzos titánicos para minimizar el impacto y acelerar el desarrollo clínico de nuevos tratamientos durante el 2020, y lo que va del 2021. Estos cambios van desde escribir protocolos más simples, desarrollar métodos de colección de datos (e CRF) reducidos hasta la implementación total o parcial de los “estudios clínicos descentralizados”, concepto que describiremos en este trabajo. Todos ellos son ejemplos de la industria farmacéutica que trabaja para innovar y colaborar de forma más eficiente sin importar las fronteras entre países o bien, las diferencias entre compañías farmacéuticas en sí mismas, Ejemplo de esta colaboración sin precedentes fue la firma el 8 de Septiembre de 2020 por parte de ocho compañías que trabajan en la investigación de vacunas COVID-19. Se firmó un compromiso *#WeStandWithScience*, donde se comprometieron a mantener la integridad del proceso científico mientras se trabaja hacia las presentaciones regulatorias globales y aprobaciones de las primeras (y subsiguientes) vacunas para COVID-19.

La consecuencia concreta de estas nuevas tecnologías e iniciativas es llevar los tratamientos a todos aquellos pacientes que lo necesiten de forma rápida y segura.

Durante el 2021 continuaremos viendo un desarrollo e implementación de estas nuevas herramientas y procesos, en todas las fases de los estudios clínicos, a nivel mundial.

Palabras Claves: Pandemia- COVID 19- Estudios Clínicos Descentralizados

Índice

Índice de Ilustraciones	4
Capítulo I: Introducción.....	5
Objetivo General.....	6
Objetivos específicos.....	6
Capítulo II: Marco teórico.....	7
Industria Farmacéutica.....	7
Industria Farmacéutica en Argentina.....	11
¿Qué es un estudio clínico farmacológico?.....	20
¿Quiénes forman parte de un estudio clínico?.....	28
¿Cómo se conduce un estudio en el centro de investigación?.....	28
¿Cuál es el rol del patrocinador?.....	29
Pandemia COVID 19 y los cambios tecnológicos.....	31
Capítulo III: Metodología.....	32
Capítulo IV: Conclusiones.....	45
Bibliografía.....	53
Anexos.....	56
Índice de Abreviaturas/Glosario.....	56

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1: Evolución anual del volumen de ingresos de la industria farmacéutica a nivel mundial de 2001 a 2019 (en miles de millones de dólares).....	9
Ilustración 2: Listado de compañías mundiales (farmacéuticas y de biotecnología) a nivel mundial- al 14 de Agosto de 2020-	10
Ilustración 3: Impacto de la Investigación Clínica en Salud	11
Ilustración 4: crecimiento de la inversión en investigación clínica, 2008-2002	12
Ilustración 5: intensidad de la I&D por sector, Año 2017	12
Ilustración 6: El impacto de la investigación clínica en la Argentina	13
Ilustración 7: Financiamiento de la I+D clínica, año 2017	14
Ilustración 8: Distribución de los estudios intervencionales patrocinados por la industria- de Enero 2014 al 31 Jul 2019-	14
Ilustración 9: Distribución de estudios intervencionales patrocinados por la industria- Enero 2014 al 31 Jul 2019- en LATAM	15
Ilustración 10: participación de Argentina en nuevos estudios intervencionales- comparativa años 2006-2016-2018	16
Ilustración 11: Países en los cuales se invierte en investigación clínica patrocinada por la industria	16
Ilustración 12: Estudios Clínicos por Área Terapéutica (Globales vs Argentina)	17
Ilustración 13: Estudios clínicos en curso, Agosto 2018	17
Ilustración 14: Participación del personal de I&D clínica en el total del personal de I&D del sector empresas, años 2014 a 2017	18
Ilustración 15: Investigadores en I+D clínica y el resto de las empresas, según dedicación horaria a la I+D, año 2017	19
Ilustración 16: Criterios para atraer inversiones en investigación clínica- CAEME	20
Ilustración 17: Panorama general de la Investigación Clínica, conteniendo sus fases .	20
Ilustración 18: fases de los estudios clínicos y sus principales características	21
Ilustración 19: Fases de los estudios clínicos y las preguntas que se intentan responder con los resultados de los estudios	22
Ilustración 20: Esquema de designaciones de la FDA.....	24
Ilustración 21: normas bajo las cuales se conduce un estudio clínico en Argentina	30
Ilustración 22: Actividades relacionadas con los estudios clínicos descentralizados....	33
Ilustración 23: cuadro comparativo de las actividades de monitoreo (antes y durante la pandemia de COVID 19).....	37
Ilustración 24: Informe de aprobación de moléculas por año del CDERs (FDA), 2011-2020	38
Ilustración 25: Esquema de cambios más relevantes a nivel de Comités de Ética y Autoridades Regulatorias durante el año 2020	39
Ilustración 26: Cambios en el marco regulatorio	39

Capítulo I: Introducción

El COVID 19 ha sido el gran protagonista del 2020 dado que ha puesto a toda la humanidad frente a un nuevo paradigma, social y económico. Es como “una Caja de Pandora que se ha abierto” como se menciona en un artículo en Infobae. La industria farmacéutica, a velocidades vistas previamente solo en algunos otros casos icónicos (por nombrar el **HIV** en 1981 o la **Gripe A** en 2008/2009) se encuentra ante el desafío de desarrollar un tratamiento efectivo, así como un método de prevención (vacuna). Esto se realiza mediante estudios clínicos acelerados, para poder desarrollarlos en tiempo récord.

Los pacientes, investigadores, centros de investigación, Comités de Ética, y Autoridades Regulatorias (como la ANMAT en Argentina) han aunado esfuerzos para lograrlo junto con las empresas farmacéuticas, y en tiempo récord. Por ejemplo, la ANMAT en Argentina emitió una guía que detalla “*medidas y recomendaciones adoptadas para los estudios de farmacología clínica (EFC) en el marco de la emergencia sanitaria*”, tal como lo hicieron otras autoridades de renombre como la FDA y la EMA.

Este es el desafío hoy y de los próximos meses para toda la humanidad. Pero también, ¿qué nos dejará la Pandemia de COVID 19 como aprendizaje en el campo de la investigación clínica?

En la presente tesis se describirá el escenario de la industria farmacéutica global y local, su contribución a la economía y la salud de la población, y las etapas en que se desarrollan los estudios clínicos para lograr que una molécula llegue al mercado. Se detallará en secciones posteriores dentro de esta tesis cómo cada uno de estos actores (Pacientes, investigadores, Centros de Investigación, Comités de Ética, Agencia Reguladora-ANMAT- y Patrocinador) se ha adaptado a estos cambios, sobre todo para estudios en curso y cuáles de estos cambios podrían ser considerados como “*conducta estándar*” para aplicar de ahora en más. Una de ellas, seguramente, es la tecnología aplicada en diferentes etapas de un estudio clínico, en cualquiera de sus fases. Expondré en detalle los nuevos procedimientos que se han puesto en vigencia como consecuencia al “aislamiento social” a saber:

1. Entrega Directo al Paciente (DTP, Direct to Patient, por sus siglas en ingles)
2. Cuidado del paciente en su hogar (Home nursing en inglés)
3. Consultas médicas virtuales médico-investigador o Telemedicina
4. Visitas de monitoreo remota (para el sponsor, en el 100% de los casos)

tomando como ejemplo la conducta de una empresa farmacéutica en particular. Evaluaré los pros y contras de estos de forma tal de evaluar cuales de ellos han llegado para quedarse.

A su vez, el COVID 19 seguramente nos dejará un mayor conocimiento en la población acerca de los estudios clínicos y su importancia para la salud de la humanidad.

La finalidad de estas nuevas buenas prácticas para la conducción de los estudios clínicos que hemos podido aprender y aplicar por causa del “aislamiento social” indicado por nuestro gobierno el día 20 de Marso de 2020, es que medicamentos innovadores estarán disponibles para los pacientes en menor tiempo, ya sea para mitigar sus síntomas como también, para prevenir dichas enfermedades. Finalmente, ante una próxima Pandemia, se estará más y mejor preparados para afrontarlos.

Objetivo General

¿Las acciones implementadas en estudios clínicos en curso pueden ser aplicables en un futuro cercano, y pueden volverse el “gold standard” en la conducción de los estudios clínicos?

Objetivos específicos

Por medio de la presente tesis intentaré contestar las siguientes preguntas:

- ¿Qué nos dejará la Pandemia de COVID 19 como aprendizaje en el campo de la investigación clínica?
- Los planes de acción implementados para estudios en curso, ¿han sido efectivos?
- ¿Pueden los mismos aplicarse a largo plazo?
¿Ha comprendido la población la importancia de los estudios clínicos como política sanitaria de un país/sociedad?

Capítulo II: Marco teórico

Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica es el sector que se dedica a la salud de la población, más específicamente al tratamiento y prevención de enfermedades. Esto lo realiza mediante el descubrimiento, fabricación y comercialización de sus productos medicinales.

La industria farmacéutica nació desde el comienzo de la humanidad, aunque en forma precaria, cuando diferentes plantas y otros compuestos eran utilizados para el tratamiento de “dolencias” de la población a través de “curanderos”.

Ya a principios del siglo XIX, fueron los boticarios quienes obtenían estos compuestos para fabricar sus “preparados caseros” para uso propio y también, para comercializar. Ellos fueron quienes investigaron y expandieron a otros usos diversas sustancias comunes de la vida cotidiana del momento.

Posteriormente, con la ayuda del avance tecnológico de equipos como pipetas automáticas, centrifugadoras, molinos, etc. y la preparación de nuevas formas farmacéuticas, como los comprimidos, cápsulas, inyectables y supositorios hacen que aparezcan los primeros “medicamentos industriales en escala”.

Conforme pasan los años, aparecen la morfina (aislada por el farmacéutico Serturmer), la cafeína (por los farmacéuticos Pelletier y Caventou), la parafina (por Buchner), el yodo (por Courtois), el cloroformo (por Soubeiran), la cumarina (por Guibourt), etc.

En el siglo XX, el desarrollo industrial de medicamentos y el rol del farmacéutico como personal de salud se establecen. Aparecen nuevos conceptos de producción y distribución y, entre otros, aparecen los sistemas sanitarios como la Seguridad Social, que involucra definitivamente al profesional farmacéutico como un actor importante en la salud de la sociedad”.

Hoy en día, la investigación de nuevos compuestos se realiza dentro del área de Investigación & Desarrollo (I&D) en las compañías farmacéuticas. Estos compuestos se prueban en etapas preclínicas y clínicas antes de su comercialización, como veremos en la sección dedicada a los estudios clínicos. Una vez aprobado, la compañía cuenta con una patente, que protege la propiedad intelectual por 15 años aproximadamente (aunque esta situación puede no darse en todos los países del mundo como por ejemplo

Argentina, en donde si bien se cuenta con la ley de patentes, se cuenta también con las guías asociadas para otorgar patentes de forma tal que se excluyen ciertos compuestos. Además, Argentina no cuenta con la ley de protección de datos de datos de prueba, como veremos más adelante en la sección dedicada a la investigación en Argentina).

Las compañías farmacéuticas fueron creadas en diferentes países, en su mayoría antes de la II Guerra Mundial y cuentan con filiales distribuidas alrededor del mundo.

Los tiempos y costos relacionados con I&D de las empresas farmacéuticas han crecido a través de los años. Esto es debido a una mayor presión regulatoria entre otras variables, dado que ha sido más exigentes los requisitos para que una molécula sea aprobada para su venta. Esto obedece no solo a que cada vez se conoce más acerca de los compuestos y su interacción con el cuerpo humano sino también, como consecuencia de las malas experiencias que han sucedido a nivel mundial que llevaron al deceso de muchas personas como consecuencia de medicamentos nocivos y/o mal utilizados en la población. Ejemplos de esto es el famoso caso de la Talidomida donde muchos bebés nacieron con malformaciones como consecuencia de su uso ya sea por las madres o padres, dado que se demostró que tiene efectos aun en la concepción misma. La droga se comercializó desde 1957 a 1963. Este evento hizo que las agencias regulatorias de muchos países empezaran paulatinamente a emitir leyes para el control de los medicamentos y a exigir determinados requisitos previos a dar la autorización para su comercialización como ser que éstos sean sometidos a ensayos farmacológicos y probados en animales, además de ensayos clínicos en personas antes de su comercialización.

Y muy lejos en el tiempo quedó el “estudio clínico” desarrollado en 1796 por el inglés Edward Jenner para generar los conocimientos que fueron base para la creación de la vacuna de la viruela. Estos conocimientos fueron la base que logró erradicar la enfermedad a nivel mundial en el año 1980. Jenner había observado que las mujeres encargadas de ordeñar vacas de alguna manera no contraían la enfermedad. Solo presentaban lesiones en sus manos. En mayo de 1796 realizó un experimento poco ético, pero al cual la humanidad le debe un gran conocimiento: extrajo una pequeña muestra de pus de las ronchas de una de estas mujeres y la inyectó en el brazo de un niño (el hijo de 8 años de su jardinero). El niño tuvo fiebre y algunas molestias solamente, pero no de arrollo la enfermedad. Para confirmar esto, luego Jenner inoculó

al niño con una pequeña cantidad de virus, y no mostró evidencia de infección. Así, le había otorgado inmunidad al niño.

En la actualidad, la industria farmacéutica crece vigorosamente a nivel global. En 2017, alcanzó un valor estimado de aproximadamente 1.100 mil millones de dólares. A lo largo de este periodo (2001-2019), los ingresos en este sector se incrementaron progresivamente hasta llegar a superar el billón de dólares estadounidenses en los últimos seis años del periodo. Se espera que esta cifra se incremente un 5,8% en 2021.

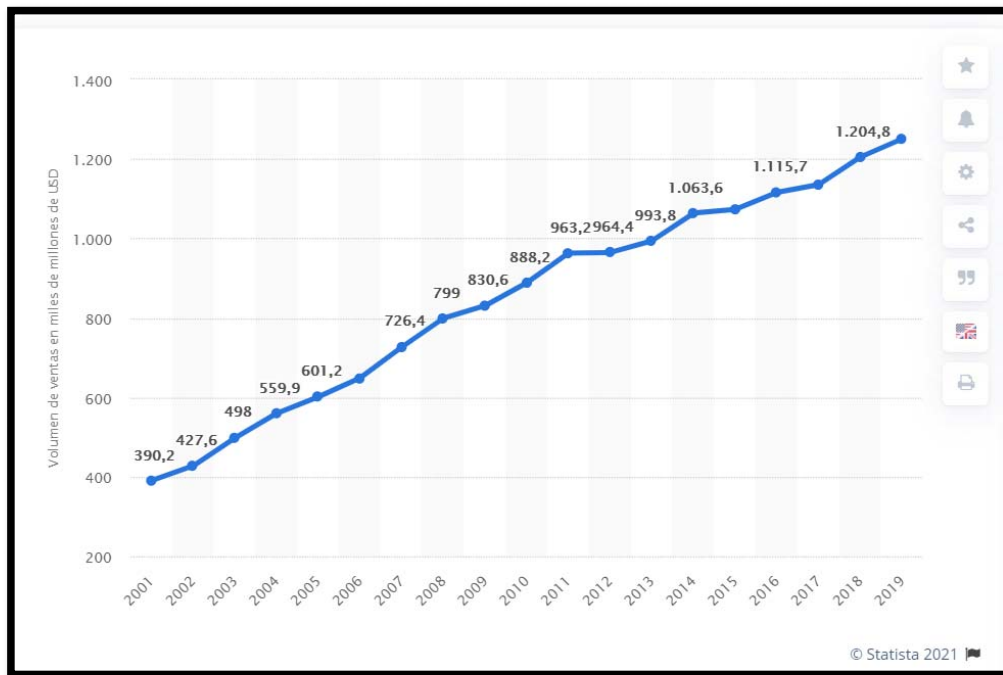


Ilustración 1: Evolución anual del volumen de ingresos de la industria farmacéutica a nivel mundial de 2001 a 2019 (en miles de millones de dólares)

Estados Unidos es quien retiene la mayor cuota del mercado farmacéutico mundial con más del 40%, seguido por China en niveles del 11%. Se prevé que el incremento en el gasto en medicamentos de Estados Unidos supere al conjunto de Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España.

Las diez empresas farmacéuticas más grandes del mundo son: según la capitalización bursátil de las empresas se muestran en la figura a continuación:



Ilustración 2: Listado de compañías mundiales (farmacéuticas y de biotecnología) a nivel mundial- al 14 de Agosto de 2020-

La posición líder a nivel global está ocupada por la farmacéutica estadounidense Johnson & Johnson. Roche, Pfizer y Novartis ocupan las siguientes plazas en el listado global. Se esperaba que la comercialización de nuevos productos haga que “la prescripción médica siga creciendo a una media anual de 6,4% desde el 2019 y hasta 2024, según recoge un informe de la consultora Evaluate Pharma.

En cuanto a las áreas que mayor se esperan que crezcan están “Cáncer, diabetes, anticoagulantes y vacunas”, según cita en el artículo “Las farmacéuticas baten un récord de fusiones a la caza de nuevos medicamentos”. Y, además, “La búsqueda constante de innovaciones que llevar al mercado (que aportan mayores ingresos durante los 10 años que tienen exclusividad de venta en el mercado) hace que la industria busque cada vez más fuera de sus propios laboratorios los nuevos medicamentos, adquiriendo fundamentalmente carteras prometedoras (incluso con productos en investigación) de compañías biotecnológicas para reforzarse en un futuro. Eso también tiene una segunda derivada, que es la venta de productos o negocios ya maduros o con menos márgenes como los genéricos o artículos sin receta.

Sin embargo, una pandemia como la que estamos viviendo en 2020, puede afectar las posiciones de estas empresas en el ranking mundial y sus retornos esperados, sobre todo cuanto más cerca este una de ellas de descubrir una potencial vacuna para uso mundial. Pero podemos asegurar que la industria farmacéutica siempre será una de las industrias más rentables del mundo y que sobrevivirá a través del tiempo, dado el fin que persigue: el de erradicar/prevenir/atenuar las dolencias de la población mundial. A continuación, se resume lo anteriormente descrito:

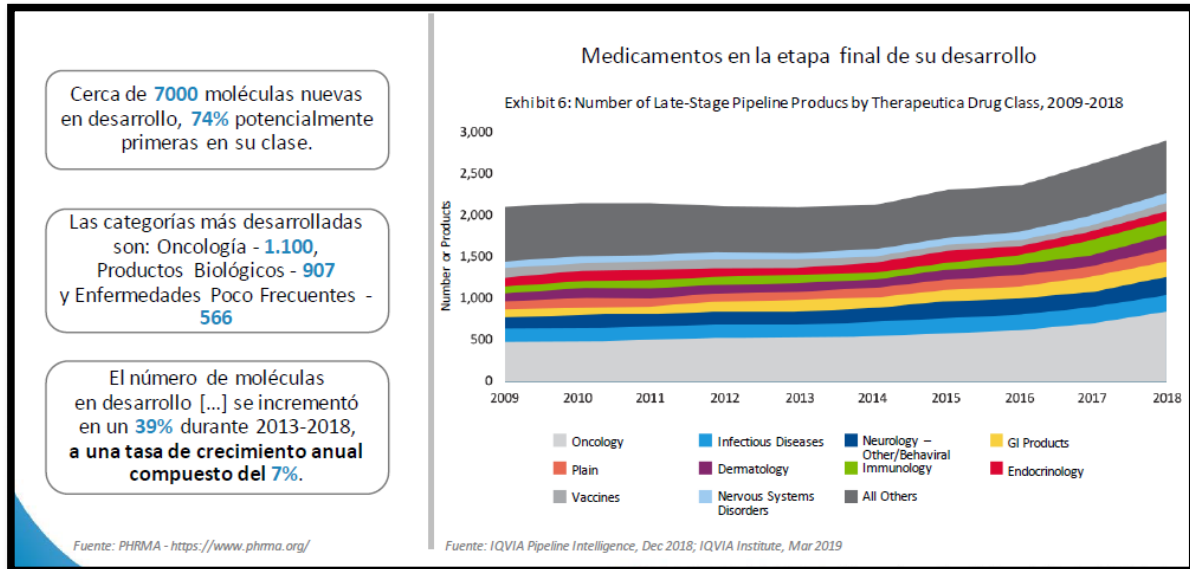


Ilustración 3: Impacto de la Investigación Clínica en Salud

Industria Farmacéutica en Argentina

La *Encuesta sobre I+D del Sector empresario Argentino (ESID)* tiene por objetivo relevar la inversión en I+D que realizan las empresas radicadas en el país, así como también los recursos humanos afectados a dichas actividades. Se mencionan abajo los aspectos más relevantes de la misma para la industria farmacéutica para exponer su importancia en la economía argentina.

En cuanto a las inversiones globales, como se evidencia en la figura a continuación,

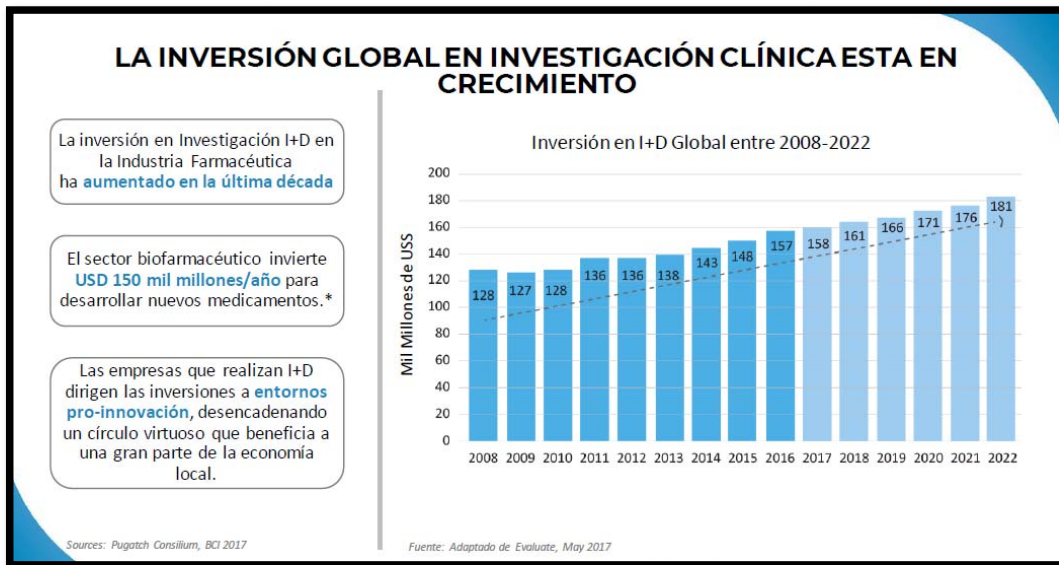


Ilustración 4: crecimiento de la inversión en investigación clínica, 2008-2022

El alto nivel de inversión del sector se vincula con su alta intensidad en actividades de I+D. Estas empresas invierten el 8,5% de sus ventas, lo que las ubica como el segundo sector más intensivo del país, tal como consta en la ESID y se detalla en el cuadro:

Intensidad de la I+D (Inversión Interna / Volumen de Ventas), según sector. Año 2017.

Sector	I+D/VENTAS
Servicios de I+D*	22,1%
Investigación clínica	8,5%
Suministro de electricidad, gas y agua	3,7%
Producción de semillas	2,9%
Productos farmacéuticos*	2,4%
Software y servicios informáticos	1,9%
Maquinaria y equipo	1,0%
Aparatos eléctricos, de radio, televisión e instrumental médico	1,0%
Productos químicos	0,8%
Servicios agropecuarios	0,7%
Productos de caucho y plástico	0,6%
Petróleo, gas y minería	0,4%
Otros servicios	0,4%
Otros productos de la industria manufacturera	0,3%
Automotriz, autopartes y otros equipos de transporte	0,3%
Siderurgia y metalurgia	0,3%
Servicios de intermediación financiera	0,2%
Alimentos y bebidas	0,2%
Otras actividades agropecuarias	0,1%

*No incluye las empresas que realizan ensayos clínicos.

Nota: el indicador se calcula a partir de la información de las empresas que declararon hacer I+D en dicho periodo.

Ilustración 5: intensidad de la I&D por sector, Año 2017

Tal como sucede en España, el impacto de la industria genera un impacto indirecto en otros sectores como la “industria química, transporte, comunicaciones, hotelería, comercio, papel e impresión entre otros”. Esto resalta aún más su importancia en la economía de un país. Se resume en la figura a continuación el impacto de la investigación clínica en Argentina:

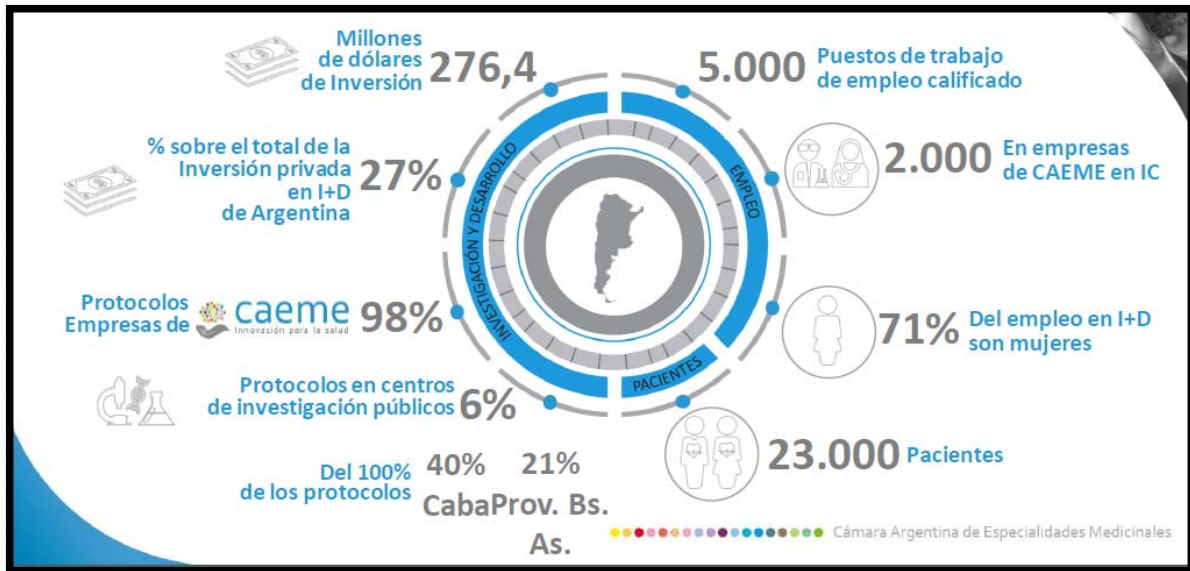


Ilustración 6: El impacto de la investigación clínica en la Argentina

En el año 2018 se identificaron a través de la ESID, 37 empresas dedicadas a la realización de ensayos clínicos en Argentina. Este total incluye empresas cuya actividad principal está relacionada con la producción de fármacos y empresas dedicadas exclusivamente a la provisión de servicios de I+D. Dos tercios de estas empresas son filiales de empresas multinacionales, el resto son nacionales, como también mencionábamos en la sección anterior de esta tesis.

Respecto a las fuentes de financiamiento externo para sus proyectos de I+D, casi todas las empresas realizan sus actividades con fondos provistos por sus casas matrices (ubicadas en el extranjero) y de otras fuentes del exterior, según el gráfico:

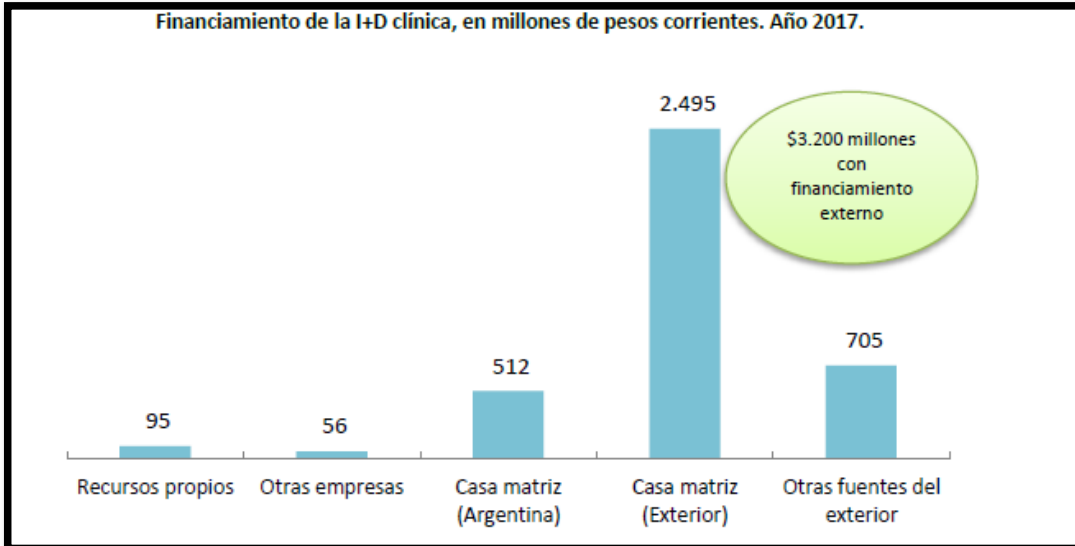


Ilustración 7: Financiamiento de la I+D clínica, año 2017

En cuanto a la distribución de estudios que se realizan a nivel mundial, podemos observar en el gráfico estos se concentran en su mayoría en Europa y USA:

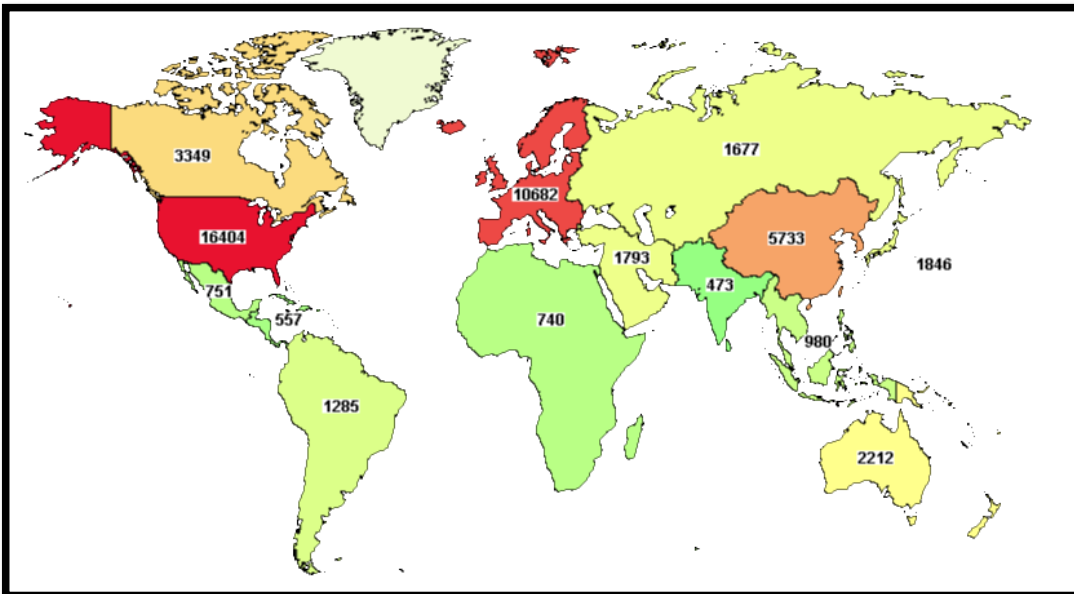


Ilustración 8: Distribución de los estudios intervencionales patrocinados por la industria-de Enero 2014 al 31 Jul 2019-

En la región, la distribución en cuanto a cantidad de estudios está concentrada en Brasil ocupando la Argentina el segundo lugar:

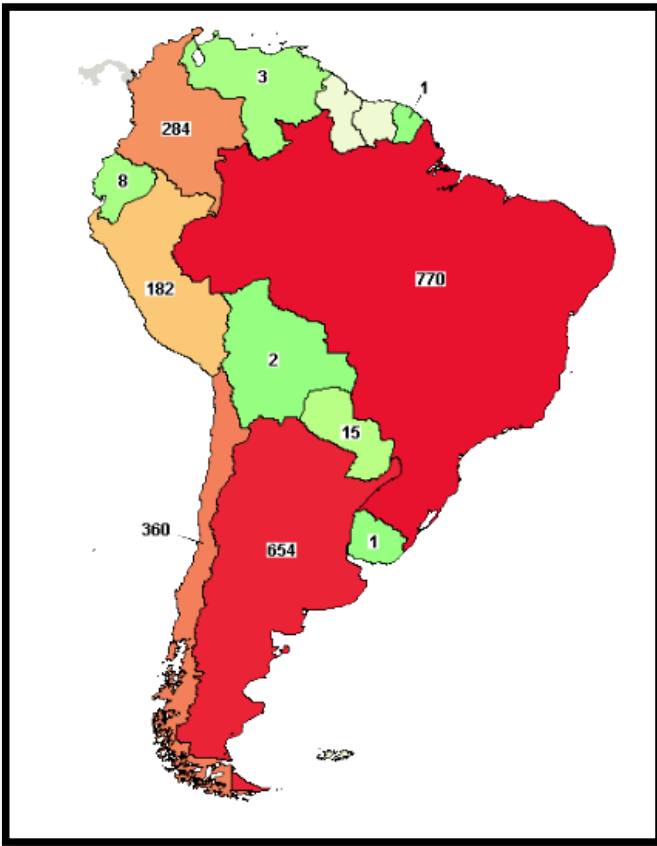


Ilustración 9: Distribución de estudios intervencionales patrocinados por la industria-Enero 2014 al 31 Jul 2019- en LATAM

Ya mostrando los números de Argentina, en el país, contamos con aproximadamente un 1.2% de participación en el ranking mundial al año 2018, que ha decaído respecto al año 2006. Actualmente, la Argentina cuenta con una oportunidad única respecto a volver a alcanzar los niveles de participación que Argentina tuvo en el año 2006:

Participación en Nuevos Estudios Intervencionistas - Fase I - III
– Patrocinados por la Industria

	2006	2016	2018
Estados Unidos	29,30%	34,90%	31,80%
Alemania	8,50%	7,10%	6,82%
Gran Bretaña	6,10%	6,50%	5,93%
Canadá	7,30%	6,10%	5,87%
España	4,90%	5,40%	5,60%
Francia	6,30%	5,10%	5,27%
Corea	2,00%	4,60%	4,67%
China	1,60%	4,30%	4,44%
Japón	1,90%	4,10%	4,26%
Italia	4,70%	3,70%	3,63%
Bélgica	3,90%	3,30%	3,60%
Australia	3,70%	3,10%	3,59%
Holanda	3,80%	2,90%	3,15%
Polonia	3,80%	2,60%	3,03%
Rusia	2,90%	2,10%	2,85%
Dinamarca	2,20%	1,20%	1,64%
Brasil	2,40%	1,20%	1,37%
México	2,40%	1,10%	1,28%
Argentina	2,30%	0,80%	1,20%
Colombia	0,54%	0,80%	0,48%

Fuente: ClinicalTrials.gov

Oportunidad
Argentina tiene la potencialidad para incrementar su participación, alcanzando y superando los niveles de 2006.

Ilustración 10: participación de Argentina en nuevos estudios intervencionales-comparativa años 2006-2016-2018

Si miramos los países en los cuales se presenta una mayor inversión, y su comparación con la inversión en Argentina:

¿DÓNDE SE INVIERTE EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA?

Nuevos Estudios Intervencionistas - Fase I - III – Patrocinados por la Industria*
Tasa por 1.000.000 de habitantes**

	2007 - 2012	2013 - 2018	Variación
Corea	5,0	7,0	40%
España	8,4	10,2	21%
Reino Unido	8,0	8,9	11%
Australia	13,3	14,3	8%
EE.UU.	7,5	6,8	-9%
Canadá	15,2	13,4	-12%
Argentina	3,4	2,5	-26%
Colombia	1,4	1,0	-29%

Fuente: * ClinicalTrials.gov

** Adaptado de Pirámide de la Población del Mundo <https://populationpyramid.net>

Oportunidad
En una actividad en expansión, los países que desarrollaron estrategias público-privadas de impulso a la actividad, ven crecer su participación en la distribución de estudios clínicos.

Ilustración 11: Países en los cuales se invierte en investigación clínica patrocinada por la industria

Y si los evaluamos por área terapéutica, la distribución de estudios en Argentina en el año 2017 es:

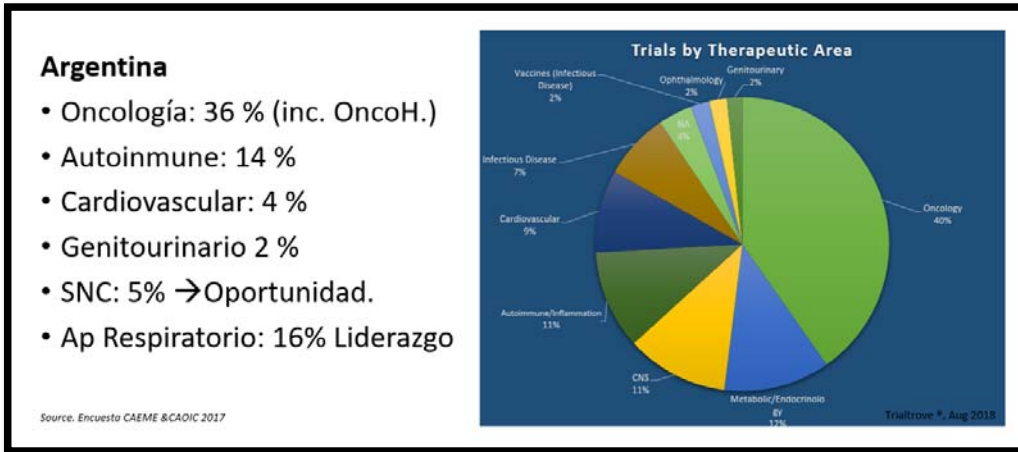


Ilustración 12: Estudios Clínicos por Área Terapéutica (Globales vs Argentina)

Y según fase, donde podemos observar que la mayoría de los estudios son realizados en fase 3:

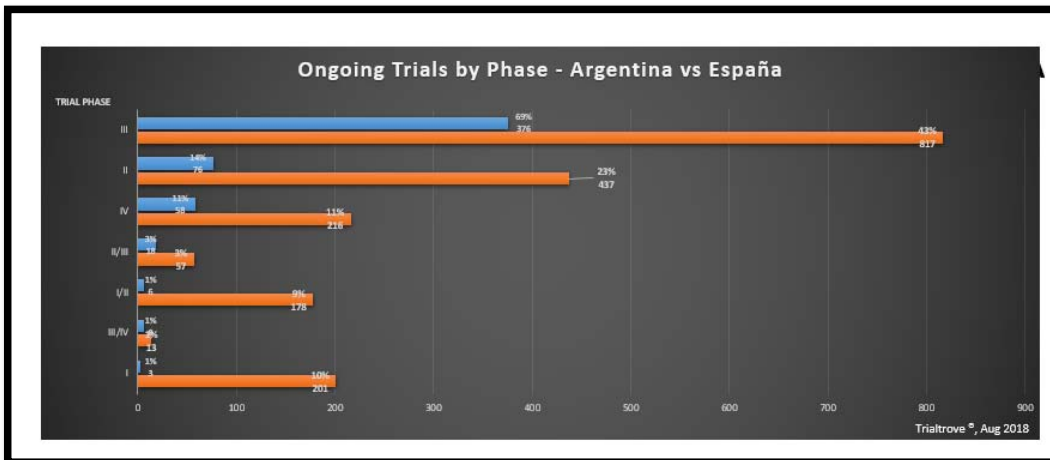


Ilustración 13: Estudios clínicos en curso, Agosto 2018

El sector, tecnológicamente muy adelantado, da ocupación a muchos licenciados universitarios del área de la salud, a saber: farmacéuticos, bioquímicos, médicos, nutricionistas, etc. Esta contribución a la economía hace que juegue un papel fundamental en países como Argentina, sobre todo dado que es una industria en constante crecimiento.

Casi 2.000 personas trabajan en investigación clínica en Argentina. El sector moviliza el 15% de los recursos humanos que realizan actividades de I+D en el total de empresas del país. Esta proporción se mantuvo relativamente estable en los últimos tres años.

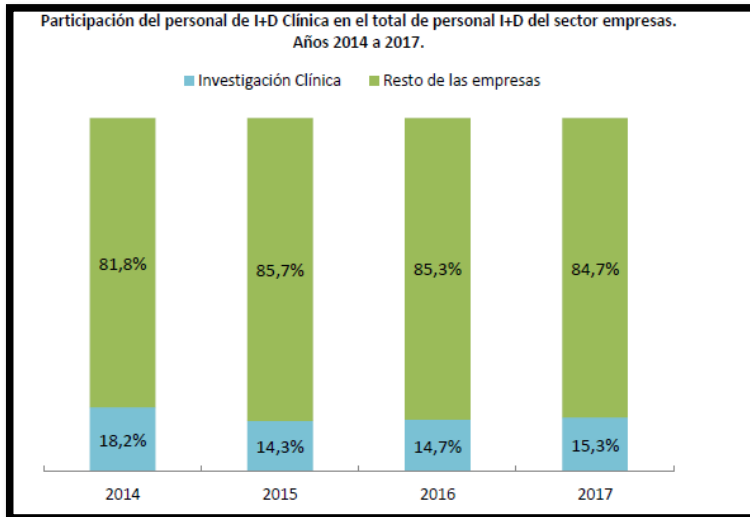


Ilustración 14: Participación del personal de I&D clínica en el total del personal de I&D del sector empresas, años 2014 a 2017

El 75% de los recursos humanos dedicados a I+D Clínica se concentra en grandes empresas, que tienen en promedio 98 empleados afectados a este tipo de actividades.

En cuanto a los investigadores e investigadoras, las empresas declararon que en su gran mayoría los mismos dedican tiempo completo (más de 30 horas semanales) a las actividades de I+D.

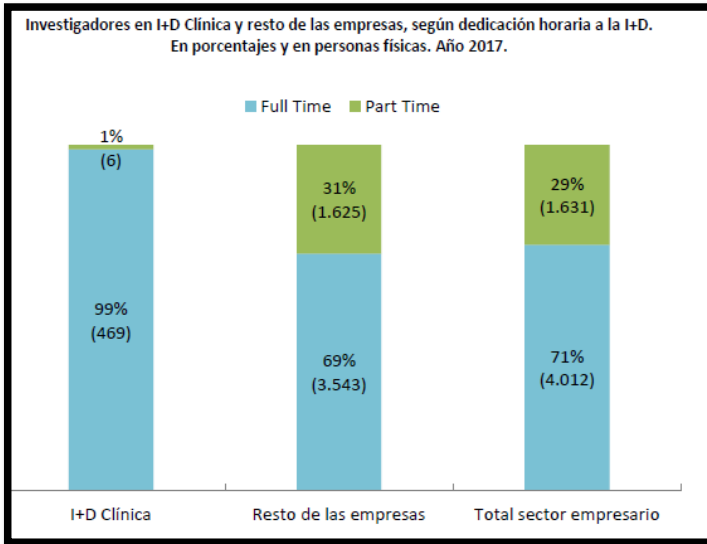


Ilustración 15: Investigadores en I+D clínica y el resto de las empresas, según dedicación horaria a la I+D, año 2017

Como puede observarse entonces, tanto desde el punto de vista económico y humano, la industria farmacéutica es un motor fundamental de la economía de un país.

Según la presentación de CAEME, los siguientes son los criterios para atraer inversiones, en los cuales Argentina deberá trabajar durante los próximos años:



Ilustración 16: Criterios para atraer inversiones en investigación clínica- CAEME

¿Qué es un estudio clínico farmacológico?

Es un estudio sistemático científico realizado con medicamentos o productos biológicos:

- sobre seres humanos voluntarios, sanos o enfermos
- con el fin de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos y/o identificar reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos
- con el objeto de establecer su eficacia y seguridad

La investigación para descubrir y desarrollar un nuevo medicamento es un proceso de varias etapas, con una tasa de éxito baja donde <12% de las moléculas llegan a ser aprobadas para su comercialización. Como vemos en la figura 1, a continuación, tan solo 1 de las moléculas potenciales en investigación llegan a ser aprobadas y comercializadas:

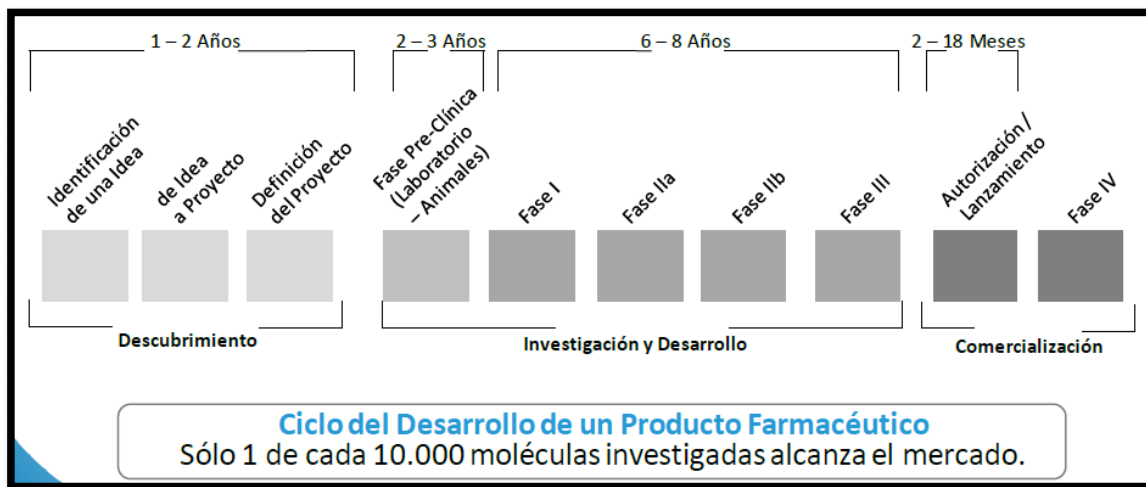


Ilustración 17: Panorama general de la Investigación Clínica, conteniendo sus fases

La industria farmacéutica es un actor esencial para que esto ocurra siendo su rol clave en unir la ciencia teórica y su aplicación práctica: el tratamiento de los pacientes y sus enfermedades.

El desarrollo de una nueva molécula se divide en 3 etapas clave:

- I. Investigación Básica
 - a. Descubrimiento de nuevos compuestos
- II. Investigación Preclínica

- a. Se realiza in vitro (nivel molecular)
 - b. Y en animales (in vivo)
- III. Investigación Clínica
- a. Se realiza en seres humanos
 - b. Se divide, a su vez en 4 fases, como se menciona en la figura 2, a saber:

Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
<ul style="list-style-type: none"> • Primera administración a humanos • Pequeño número de pacientes, usualmente voluntarios sanos varones (N = 20 – 80) • Tolerabilidad a la dosis (Dosis incrementales) • Principalmente seguridad • Duración: varios días a varias semanas • Estudios ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) • En indicaciones especiales (Cancer, HIV) – puede utilizar pacientes • También incluye a los estudios de biodisponibilidad-bioequivalencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tolerabilidad de las dosis (dosis múltiples) • Seguridad & Eficacia • 50-200 pacientes (con el diagnóstico de la enfermedad a tratar) • 5-10 estudios • II a: Dosis bruta/ IIb: Dosis óptima • Ambulatorios o internados • Limitadas características demográficas 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirma seguridad & eficacia • Provee los fundamentos regulatorios para aprobación de indicaciones • 1000-2500 pacientes • 20-80 centros • 2 estudios principales • NDA se basa en los datos de estos estudios • Características demográficas amplias • Generalmente multicéntricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Aprobación Post-marketing • Seguridad a largo plazo • Análisis costo beneficio • Comparación con otros fármacos en indicación aprobada • Interacciones farmacológicas • 100-1000 pacientes • 10-50 estudios • Calidad de vida • Definir mejor el perfil de seguridad

Ilustración 18: fases de los estudios clínicos y sus principales características

También podemos verlo en forma secuencial como se muestra en la figura 3, donde podemos ver cuáles son las preguntas que se intentan resolver al finalizar cada fase de un estudio:

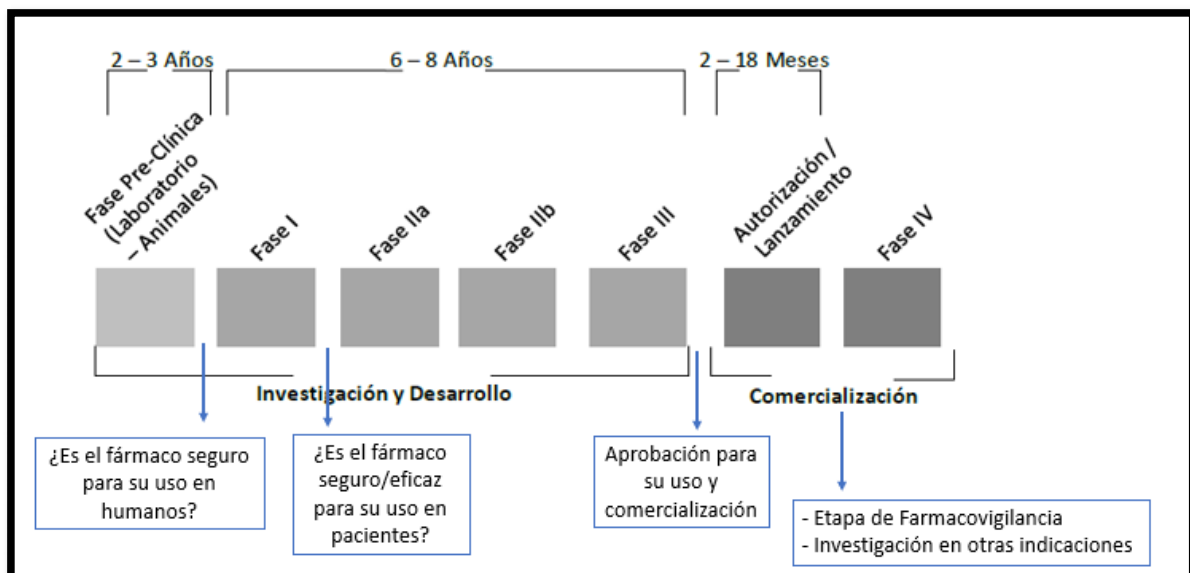


Ilustración 19: Fases de los estudios clínicos y las preguntas que se intentan responder con los resultados de los estudios

Por otro lado, los estudios en si pueden ser intervencionales u observacionales. La diferencia entre ellos es:

- **Intervencional**

Estudio en el que los participantes son asignados para recibir una o más intervenciones, para que el investigador pueda evaluar los efectos de las intervenciones en los resultados biomédicos y de salud.

Las asignaciones están definidas por el protocolo clínico con criterios de inclusión y exclusión bien definidos.

- **Observacional**

Estudio en el que los participantes pertenecen a un grupo a estudiar y se evalúan los resultados biomédicos y de salud.

Los participantes pueden recibir intervenciones para diagnóstico, tratamiento, etc., pero el investigador no elige / asigna intervenciones específicas a los participantes.

Podemos también hablar de diferentes diseños de estudios clínicos:

- Adaptativos

Fases combinadas I-II / II-III

- Paraguas

Un tipo de cáncer con diferentes ramas según la mutación

- Canasta

Una mutación genética y distintas patologías

- Plataforma

Se basan en la patología, y se usa un diseño y varias drogas a la vez. Una vez que se completan los resultados de los estudios fase III, el patrocinador realiza la presentación de los datos ante las primeras autoridades regulatorias usualmente USA (Food and Drug Administration, agencia regulatoria de los Estados Unidos), Europa (EMA), Japón, Suiza y otros. Se presenta la información de esa molécula, en esa dosis, en esa presentación y para esa indicación para la cual se realizaron los estudios. Una vez obtenida la aprobación, el patrocinador puede comercializar la molécula. Su fórmula y/o molécula y/o proceso de síntesis o de fabricación en algunos países está protegida por la patente. La patente se garantiza por 15-20 años aproximadamente desde la presentación de la patente en el país, lo cual ocurre durante el desarrollo de la molécula, mucho antes de la

aprobación regulatoria, acortando el período de protección post aprobación. Con esto, el patrocinante protege su propiedad intelectual, y comercializa en forma exclusiva la molécula.

Las patentes tienen una vigencia de 20 años desde la solicitud (el estudio de una patente puede tardar entre 7 y 10 años o más dependiendo del país y de la patente)

La patente se solicita en el momento del descubrimiento de la molécula y antes que se conozca mediante publicaciones ya que uno de los requisitos de la patente es la novedad.

Luego del sometimiento de la patente, comienza el desarrollo de la molécula, preclínicos, fase 1, fase 2 y fase 3, generalmente* (*las drogas huérfanas, condiciones especiales y breakthrough se registran antes).al concluir el ciclo de desarrollo se somete el dossier para la aprobación regulatoria para obtener la aprobación de comercialización, que se produce generalmente a los 12 o 13 años desde la solicitud de la patente, pudiendo entonces el titular de la patente ejercer su derecho por 8 años o menos. Es decir que el titular de la patente protege su derecho de propiedad y comercializa en forma exclusiva la molécula hasta el vencimiento de la patente.

En el caso de Argentina, la presentación para obtener aprobación de autoridades regulatorias se realiza ante la ANMAT y las aprobaciones se obtienen en un promedio de 6 a 10 meses de presentado el dossier regulatorio, si es que ya la misma molécula en esa indicación ha sido aprobada en aquellos países de “alta vigilancia”, como USA, Europa o Japón y se encuentra comercializada en dichos mercados.

Cabe destacar que, en el caso de Argentina, si bien la nueva ley de patentes desde el año 1995, con un período de gracia de 5 años, a partir del 2000 estuvieron disponibles las patentes de productos farmacéuticos debido a los lineamientos de la oficina de Patentes INPI, desde el 2012 se restringen las posibilidades de otorgar patentes a las composiciones, formulaciones, éteres, esteroides, polimorfos y otros. Dichos lineamientos son contrarios a la ley de Patentes, al Trips y están siendo impugnados judicialmente por Caeme. En conclusión, muchas formas de innovación no pueden protegerse en Argentina y esto permite que la información de la molécula sea utilizada por terceros, para registrar y luego comercializar el medicamento, basado fundamentalmente en la evidencia de aprobación y comercialización en países de alta vigilancia sanitaria. En

general, los estudios de bioequivalencia (BE) pertinentes no son requeridos por la autoridad regulatoria salvo en casos puntuales mencionados en las listas de BE de ANMAT. Al no haber protección de datos de prueba, el innovador, titular de los datos de seguridad y eficacia no puede obtener protección de dichos datos y terceros free riders se apoyan indirectamente en sus datos para obtener un registro sanitario bajo el régimen de similaridad pero sin probar intercambiabilidad.

No siempre se presentan los resultados luego de los estudios de fase III. Existen otras instancias como se muestra a continuación en las cuales se pueden presentar los datos con información preliminar, para su aprobación. El compromiso del patrocinante es que luego, cuando la información esté disponible, se presenta para evaluación completa. Esta reducción en los tiempos usualmente viene asociada a la patología en estudio y si hay o no otro tratamiento disponible. También, en el caso de vacunas per se, o como en el caso del Pandemia de COVID 19, en la cual encontrar medicamentos/vacunas para la prevención y el tratamiento es urgente. Se busca que se reduzcan los tiempos de aprobación, de forma tal de que la molécula esté disponible cuanto antes para ser aplicada en la población:

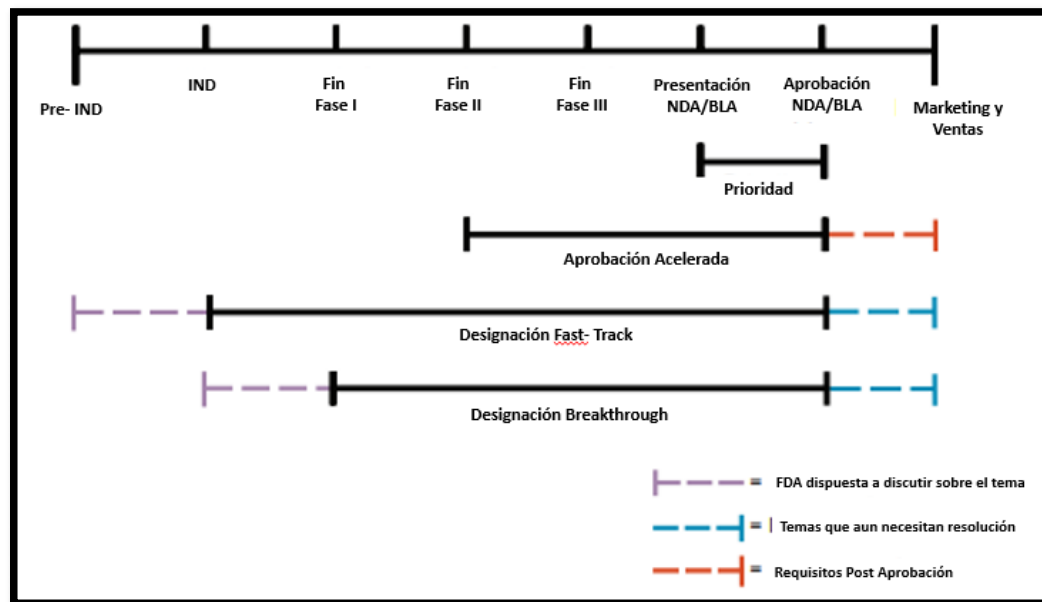


Ilustración 20: Esquema de designaciones de la FDA

IND: Aplicación de nuevas moléculas en investigación

NDA: Aplicación de Nuevas Drogas

BLA: aplicación de licencia de productos biológicos

Hay 4 tipos de designaciones para la revisión y aprobación acelerada de medicamentos que son:

- **Revisión Prioritaria:** significa que la FDA se propone revisar la solicitud de un patrocinante en 6 meses, en comparación con los 10 meses (que es lo que suele tomar una revisión estándar). Aquí se evalúan medicamentos que mejorarían significativamente el tratamiento, diagnóstico o prevención de enfermedades graves.
- **Aprobación acelerada:** aquí la FDA se enfoca en medicamentos para tratar enfermedades graves. Estos medicamentos llenan una necesidad médica no satisfecha (unmet medical need, en inglés), y se aprueban en función de un criterio de valoración sustituto (surrogate endpoint en inglés). Un criterio de valoración sustituto utilizado para la aprobación acelerada es un marcador como, por ejemplo, un parámetro de laboratorio, una imagen radiográfica, u otra medida que se cree que “predice” el beneficio clínico, pero no es en sí mismo una medida del beneficio clínico. Así, utilizando un criterio de valoración sustituto la FDA puede aprobar estos medicamentos en menor tiempo.
- **Aprobación “Fast Track”:** aquí la FDA centro su proceso de revisión para facilitar el desarrollo y avanzar en la revisión de datos de medicamentos que tratan enfermedades graves y que satisfacen una necesidad médica no satisfecha, basada en datos prometedores
- **Aprobación “Breakthrough” o de designación de terapia innovadora:** proceso que agiliza el desarrollo y la revisión de información sobre medicamentos destinados a tratar enfermedades graves, y la evidencia clínica preliminar indica que el medicamento demuestra una mejora sustancial con respecto a la terapia disponible ya en el mercado. Un medicamento con designación de terapia innovadora también es elegible para el proceso Fast Track.

Aprobación de uso de emergencia (EUA): es la aprobación bajo la cual se están presentando los protocolos de los estudios de la vacuna de COVID 19. Tal como consta en la página de la FDA; “es un mecanismo para facilitar la disponibilidad y el uso de contramedidas médicas, incluidas las vacunas,

durante las emergencias de salud pública, como la actual pandemia para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades o afecciones graves o que pongan en peligro la vida, cuando se hayan cumplido ciertos criterios regulatorios, entre ellos que no existan alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles. Para emitir una EUA, la FDA debe determinar que los beneficios conocidos y potenciales superan los riesgos conocidos y potenciales de la vacuna. La solicitud de una EUA para una vacuna contra el COVID-19 puede ser presentada a la FDA sobre la base de un análisis final de un estudio clínico de eficacia de la fase 3 o un análisis provisional de dicho estudio, es decir, un análisis realizado antes del final previsto del estudio una vez que los datos hayan cumplido los criterios preestablecidos exitosamente por el criterio principal de eficacia del estudio. También, en cuanto a los datos de seguridad, en la presentación de una EUA se espera que se incluyan todos los datos de seguridad acumulados de los estudios de las fases 1 y 2 realizados con la vacuna, con la expectativa de que los datos de la fase 3 incluyan una mediana de seguimiento de al menos 2 meses (lo que significa que al menos la mitad de los que reciben la vacuna en la fase 3 de los estudios clínicos tengan al menos 2 meses de seguimiento) después de la finalización del régimen completo de vacunación. Para mencionar el caso de Argentina, en el caso de las vacunas rusa Sputnik y la india Covishield, la aprobación fue emitida por el Ministerio de Salud en lugar de ser emitida por la ANMAT. En estos casos, el Ministerio se basó en las facultades que le otorga el artículo 9° de la Ley 25.573. Dicha ley autoriza, por la excepcionalidad del contexto pandémico, a los organismos competentes a realizar la aprobación de emergencia de las vacunas con el debido respaldo de la evidencia científica y bioética que permita comprobar su seguridad y eficacia.

Las agencias regulatorias buscan, mediante estos mecanismos, disponibilizar los tratamientos en forma rápida y segura para la población. Otro ejemplo que mencionar como parte de los procesos de mejora es el PROYECTO ORBIS para los estudios de Oncología.

El Proyecto Orbis es un esfuerzo de revisión colaborativa para productos oncológicos que tiene como objetivo acelerar el desarrollo de productos oncológicos. Consiste en que

el patrocinador presenta las solicitudes de aprobación de productos oncológicos al mismo tiempo para revisión simultánea por parte de sus autoridades regulatorias. Desde que se estableció (la primera droga bajo este proyecto fue aprobada en abril 2020), 6 autoridades reguladoras han acordado participar en el Proyecto Orbis: la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA), Health Canadá (HC) de Canadá, la Autoridad de Ciencias de la Salud de Singapur (HSA), Swissmedic de Suiza (SMC), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido. Los representantes de cada una de las autoridades sanitarias reguladoras se reúnen trimestralmente para revisar el estado general del programa y discutir las posibles mejoras a los procesos. Estas comunicaciones periódicas sobre los criterios de aprobación en diferentes países benefician el desarrollo de productos oncológicos al ayudar a mejorar y estandarizar el diseño de ensayos clínicos en todo el mundo.

En muchos de estos mecanismos de aprobación, podemos observar que ya con los datos de estudios fase I o fase II ya se garantiza la aprobación de la molécula. Pero es importante observar que siempre hay un compromiso posterior de presentar más datos de seguimiento, ya sea de seguridad y eficacia, y tal como con cualquier estudio clínico, los resultados de farmacovigilancia a largo plazo.

Sin embargo, no se debe olvidar de que la aprobación, a pesar de ser reducida en tiempos, debe contar con información confiable y estadísticamente representativa.

Si no, se corre peligro de que se someta a un riesgo mayor a la población.

Esto sucedió durante la Pandemia de COVID 19, en un estudio clínico realizado en Manaus, donde 81 personas fueron sometidas a un estudio con cloroquina como tratamiento de los síntomas de COVID 19. Se basaron en los datos de los “pequeños” estudios en Francia y China. Se optó por utilizar una dosis mayor por más tiempo (10 días), y esto resultó en la muerte de 11 pacientes. El estudio se suspendió inmediatamente.

¿Quiénes forman parte de un estudio clínico?

Entre los principales actores, podemos mencionar:

1. Paciente: individuo, sano o enfermo, que participa en un estudio de farmacología clínica en calidad de sujeto de la investigación
2. Investigador: profesional responsable de la conducción del ensayo clínico en el centro de investigación. Es la persona física que inicia, gestiona, financia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico, quedando bajo su responsabilidad la administración, entrega y utilización del producto en investigación
3. Patrocinador: es la persona física o jurídica responsable de iniciar, administrar, controlar y financiar un estudio clínico. Es quien realiza el monitoreo del estudio clínico, definiéndose como “el acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y comunicado de acuerdo con el protocolo, Manual del Producto de Investigación (MPI), Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos reguladores aplicables
4. Comité de Ética: es la organización que actúa en su ámbito de competencia, independiente del patrocinador y el investigador, integrada por profesionales médicos o científicos y miembros no médicos o no científicos. Su función es proporcionar una garantía pública de la protección de los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de los participantes en un estudio
5. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): organismo gubernamental encargado de asegurar que las investigaciones en farmacología clínica sean llevadas a cabo con medicamentos y especialidades medicinales, estén en correspondencia con las normas que brinda la Farmacología Clínica, en los países con alta vigilancia sanitaria y en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), tanto en sus aspectos científicos como éticos y jurídicos.

¿Cómo se conduce un estudio en el centro de investigación?

El estudio es aprobado en el centro de investigación por su Comité de Ética, la Autoridad Jurisdiccional si aplica y la ANMAT.

Cuando todo el personal del centro de investigación se encuentra debidamente entrenado y delegado, el patrocinador da su autorización para que el estudio pueda comenzar.

Se invita entonces a los pacientes a participar, quienes expresan su deseo en forma voluntaria firmando el formulario de consentimiento informado.

Posteriormente, se realizan los siguientes procesos en diferentes visitas presenciales del paciente al centro de investigación:

- procedimientos de selección
- procedimientos de randomización y entrega de medicación en estudio
- visitas del estudio- donde se verifican entre otros los eventos adversos, se realizan procedimientos de laboratorio e imágenes y se entrega nueva medicación en estudio

Se registran los mismos en forma manual en la historia clínica del paciente, así como en el formulario de registros de casos (FRC o por sus siglas en inglés se lo conoce también como “e CRF”) del patrocinante.

¿Cuál es el rol del patrocinador?

El patrocinador, durante el estudio conduce lo que se conoce como VISITAS DE MONITOREO.

De acuerdo con la Disposición 6677/10 de la ANMAT,

- “El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo”

Este proceso es conducido por una figura que se conoce como MONITOR

“El monitor debe cumplir el plan de monitoreo y respetar todos los procedimientos que establezca el patrocinador para el proceso de monitoreo”.

Algunas características de estas visitas en el centro de investigación, para mencionar ejemplos son:

- La visita se agenda con tiempo
- El monitor debe tener un espacio para realizar sus tareas y tener acceso a WIFI

- Debe disponer de tiempo para reunirse con equipo de investigación (Disponibilidad del Investigador Principal, Sub Investigador y Coordinadores para 8 hs de visita de monitoreo)
- Disponibilidad de documentos fuente (todos)
- Visita otros departamentos (farmacia, laboratorio, centro de imágenes, etc)
- Verificación de historia clínica/documentos fuente vs e CRF
- Contabilidad de la medicación – visita a la farmacia
- Visita a laboratorio/centro de imágenes entre otros
- Revisión carpeta regulatoria
- Reunión con equipo de investigación (final)

Un estudio clínico conducido con calidad es la suma de la conducción realizada en el centro de investigación, y el patrocinante, bajo las siguientes guías/normas:

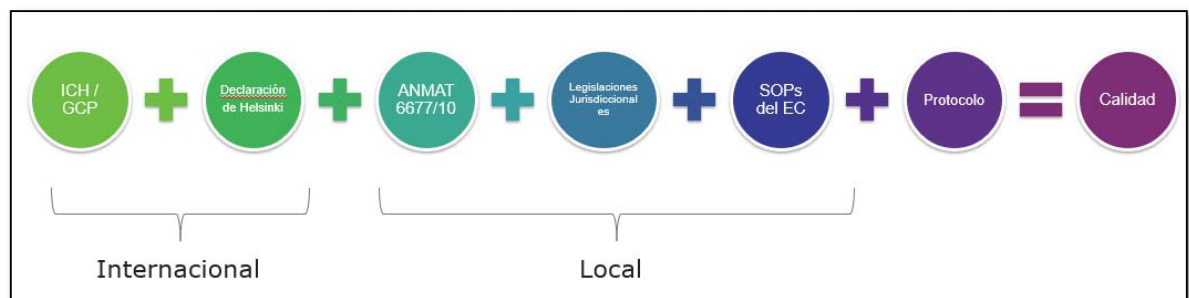


Ilustración 21: normas bajo las cuales se conduce un estudio clínico en Argentina

ICH = International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

GCP = Good Clinical Practice

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica

SOP del EC: procedimientos operativos del Comité de Ética en Investigación

Para mencionar también, patrocinadores de diferentes compañías farmacéuticas se han unido a partir del año 2012 para formar **TransCelerate BioPharma**. A través de los años, más y más compañías farmacéuticas se han sumado. La misión de TransCelerate BioPharma, tal como consta en su web page, es “colaborar con la comunidad mundial de investigación y desarrollo biofarmacéutico para identificar, priorizar, diseñar y facilitar

la implementación de soluciones diseñadas para impulsar la entrega eficiente, efectiva y de alta calidad de nuevos medicamentos”.

TransCelerate, a través de su colaboración con las compañías miembro y su compromiso por brindar soluciones innovadoras, aspira a crear las condiciones estándar para la investigación clínica, como, por ejemplo, plantilla común para protocolos, aceptación mutua de cursos de Buenas Prácticas Clínicas por parte de los investigadores, facilitar el uso de medicación comparadora entre patrocinantes para desarrollar sus propios estudios, entre otros. Lo importante es que estos aspectos no sean obstáculos tanto para los patrocinantes como para los investigadores y los Comités de Ética/Agencias Reguladoras. Los estudios se aprueban y se conducen en forma más eficiente, y así, los medicamentos se desarrollan más rápido para los pacientes que lo necesitan.

TransCelerate (www.transceleratebiopharma.com) jugará un papel importante en las futuras adopciones de DTP, Telemedicina y Home nursing. También en lo que a visitas de monitoreo remoto se refiere. Discutiré más sobre este tema en el capítulo III correspondiente a la metodología de esta tesis. correspondiente.

Pandemia COVID 19 y los cambios tecnológicos

Definitivamente, la pandemia global que hemos vivido desde fines del 2019, y aun en curso al escribir la presente tesis, es momento histórico que será recordado y estudiado por las generaciones siguientes. En el caso de la tecnología aplicada a los estudios clínicos, la pandemia aceleró los cambios que lentamente se venían dando o bien, se tenían planeados para el futuro. Su implementación, como consecuencia, fue en algunos casos un proceso de evolución natural, pero en otros, demandó un esfuerzo adicional de cada uno de los actores para implementarlos de una forma ordenada. Pero podemos decir que no siempre resultó así. En la próxima sección se describirán algunos de estos cambios tecnológicos, y cuáles de los mismos tienen la potencialidad de ser aplicados como norma de ahora en más. Sin embargo, la presente tesis intenta dar una idea de los cambios, no ser juez y determinar cuál de ellos sí o no llegaron para quedarse. La historia, como se dijo anteriormente, se está escribiendo en este mismo momento.

Capítulo III: Metodología

La iniciativa o mejor dicho el concepto que ha tomado fuerza en los últimos meses tiene que ver con “Estudios Clínicos Descentralizados” (Decentralized Clinical Trials, DCT, por sus siglas en inglés). La finalidad de esta es hacer que la participación de los pacientes en los estudios clínicos sea más accesible y conveniente, integrando la tecnología en la vida de los pacientes.

Podemos luego mencionar también como el alcance tiene lugar también a nivel de los centros de investigación, comités de ética y autoridades regulatorias, y por supuesto de los patrocinadores.

Sin embargo, el camino hacia el cambio no ha sido fácil. No solo filosóficamente hay que adoptarlo, sino que las tecnologías sobre las que se basa deben estar presentes y suficientemente desarrolladas para dar el soporte necesario. Como menciona Martín Rua, la cuarentena está dejando muchos aprendizajes.

Hay empresas que están entendiendo que tan real era la plasticidad y agilidad que creían tener y la enorme posibilidad que tenemos al trabajar de manera remota, pero esta requiere pensar cómo hacerlo para que funcione. Hay empresas que están entendiendo que tan real era la plasticidad y agilidad que creían tener y la enorme posibilidad que tenemos al trabajar de manera remota, pero esta requiere pensar cómo hacerlo para que funcione”.

Los DCT están pensados para que sean lo suficientemente flexibles como para que el patrocinador, centro de investigación e incluso el propio paciente sea quien decide si participa o no de ellos, ya sea de una o de varias de estas tecnologías.

Entre los beneficios podemos destacar:

1. Participantes:
 - a. Reducción de la carga que implica participar en un estudio desde el punto de vista de traslados y tiempo que se dedican a las visitas
 - b. Hacer la participación más compatible con su vida cotidiana, como, por ejemplo, su vida laboral
 - c. Mas pacientes, de diversas zonas pueden acceder a la participación en un estudio

2. Centros de investigación

- a. Reducción de la carga que conlleva la organización/dedicación de cada una de las visitas de los pacientes
- b. Flexibilidad al momento de realizar las visitas en el centro/casa del paciente/laboratorios locales
- c. Disponer de mayor tiempo para realizar la visita de cada paciente
- d. Potencialidad de reclutar más pacientes en menos tiempo, lo que es particularmente importante para patologías con baja incidencia (o “enfermedades raras”)

3. Industria/Patrocinador

- a. Incrementa la velocidad de reclutamiento de pacientes, disponibilidad de datos, y como parte final, análisis estadístico y presentación ante autoridades regulatorias para aprobación del producto en menor tiempo
- b. Incrementa la retención de los pacientes en el estudio clínico
- c. Mejora las capacidades de retención de pacientes en el estudio
- d. Incrementa la diversidad de los participantes (pacientes de diversos lugares, lejos del centro de investigación, también pueden participar)
- e. Acceso a los datos en tiempo real (real world evidence, RWE por sus siglas en inglés)

Podemos diferenciar 4 categorías en los que esta iniciativa se está llevando a cabo:

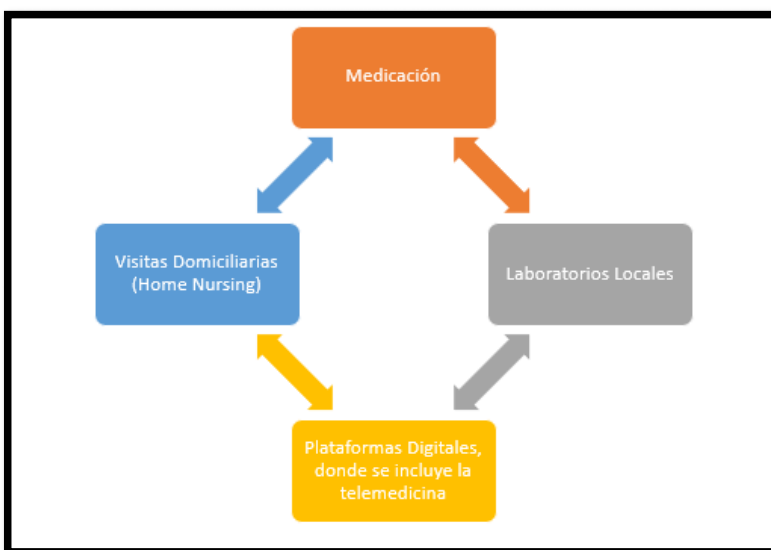


Ilustración 22: Actividades relacionadas con los estudios clínicos descentralizados

1. Medicación

Incluye la distribución de la medicación del estudio desde el centro de investigación directamente a la casa de los pacientes a través de empresas de logística especializadas.

No todos los tipos de medicación están incluidos en este servicio, usualmente productos que pueden ser autoadministrados por el paciente y que tienen control de temperatura controlada fácilmente (15.25/15-30/2-8 °C).

Este servicio puede ser provisto para estudios ya en curso (como se hizo ante la pandemia de COVID 19) o bien, ya desde el inicio del estudio.

2. Laboratorios Locales

Se constituye una red de laboratorios locales asociados con el laboratorio central. El paciente puede elegir a que laboratorio concurrir de acuerdo con la cercanía con su domicilio. Incluye todo tipo de análisis de laboratorio clínico standard (hematología, suero y orina). No aplica para muestras de mayor complejidad.

3. Visitas domiciliarias

Son realizadas por un profesional de la salud en el domicilio del paciente. Pueden incluir obtención de muestras de laboratorio, recolección de datos de salud, verificación de cuestionarios/actividades propias del estudio, toma de signos vitales, realización de ECG y administración de la medicación del estudio.

La visita puede ser realizada por un profesional de un tercero ya sea, provisto por el patrocinador o bien, contratado por el investigador. También, puede ser realizado por personal del sitio de investigación.

4. Plataformas Digitales

Tecnología per se o bien, uso de la nube de datos para proveer servicios como consultas por telemedicina, proceso y firma de consentimiento informando en forma remota, administración de cuestionarios relacionados con el estudio, etc.

También, funciona como un “servicio de contacto” para el caso de dudas generales de los pacientes.

Además, potencialmente puede estar integrado con otros sistemas electrónicos, como ser los relojes Apple, en donde se evalúan parámetros de salud o monitores del sueño, donde se evalúa el sueño REM, y se accede a ellos en forma más rápida.

Algunas de estas actividades ya se están realizando en los estudios en curso/por comenzar. Los monitores y personal del patrocinador, así como de los centros de investigación están siendo entrenados y están utilizando estos servicios en la actualidad. Hoy por hoy, estamos en la curva de aprendizaje.

Acompañando estos cambios, también, los patrocinadores implementaron cambios en la forma en la que se monitorean los estudios clínicos. Muchos de ellos, debido a la imposibilidad de que el monitor concorra al centro de investigación como consecuencia a las limitaciones de traslado/disponibilidad del staff del centro de investigación de estar presente durante la visita monitoreo entre otros.

A continuación, se muestra en formato de comparativo el antes vs el durante (y el ¿después, tal vez?) del monitoreo en pandemia:

Actividad	Antes de la pandemia	Durante (¿y después?) de la pandemia
Visitas de Monitoreo	<p>Presencia del monitor en el centro</p> <p>Revisión completa de la carpeta del investigador, verificación de datos fuente en las historias clínicas, y verificación de la medicación del estudio</p>	<p>Remotas, a través de llamados telefónicos o videollamadas</p>
Frecuencia	<p>En el centro de investigación cada 6-10 semanas</p> <p>Dependiendo del estudio y la cantidad de pacientes</p> <p>Y adicionalmente, remotas (entre visitas en el centro)</p>	<p>Remotas 1 vez al mes.</p> <p>Si el centro tiene pacientes ANTES y DESPUES de las visitas de los pacientes para repasar procedimientos y asegurar que no haya desvíos innecesarios</p>
Preparación de la visita	<p>Carta de Confirmación</p>	<p>Carta de confirmación + envío de email con detalle de lo que se va a revisar – prepara mejor al centro para la visita remota, haciéndola más ágil y llevadera</p>
Preparación de la visita	<p>Se corren reportes, focalizados en ingreso de datos, seguridad del paciente y otros.</p>	<p>Se corren reportes generados por distintos sistemas/empresas de terceros como IWRS, EDC, Lablink, Safety Portal, LMS y se comparten con el centro (por ejemplo, se revisa Lablink más frecuentemente para</p>

		detectar reportes de laboratorio no enviados al centro o resultados faltantes)
Foco	Revisión de las historias clínicas y procedimientos del estudio. Revisión y registro de desvíos al protocolo	Revisión de procedimientos de los pacientes, sin revisión de las historias clínicas en papel (por la restricción en confidencialidad de datos). Solo permitido en aquellos centros de investigación con acceso remoto electrónico a la historia clínica y previo consentimiento del paciente
Contactos con el personal del centro de investigación	Según necesidad	Aumento en la frecuencia de contactos con el centro
Medicación del estudio	Chequeo en el centro; también logs de temperatura, temptales, termómetros, y se visitaba la farmacia	Se solicita a los centros que envíen documentación de recepción de la medicación y el temptale en forma inmediata (no se espera a la visita on site para revisarlo), se verifica el stock de medicación. También, se verifica junto con el personal del centro la asignación de medicación/retorno de la misma por los pacientes

Ilustración 23: cuadro comparativo de las actividades de monitoreo (antes y durante la pandemia de COVID 19)

Los Comités de Ética, Comités Jurisdiccionales y las Autoridades Regulatorias también han jugado un papel clave en este cambio que comenzó antes del 2020 pero que se ha visto acelerado.

Podemos ver que los estudios aprobados por LA FDA en 2020 no han disminuido. La agencia aprobó 53 nuevos tratamientos en 2020. La FDA, que suele ser pionera comparada con el resto de las autoridades regulatorias globales, señaló que 40 de las 53 drogas nuevas aprobadas, fueron avaladas en los Estados Unidos antes que en cualquier otro país.

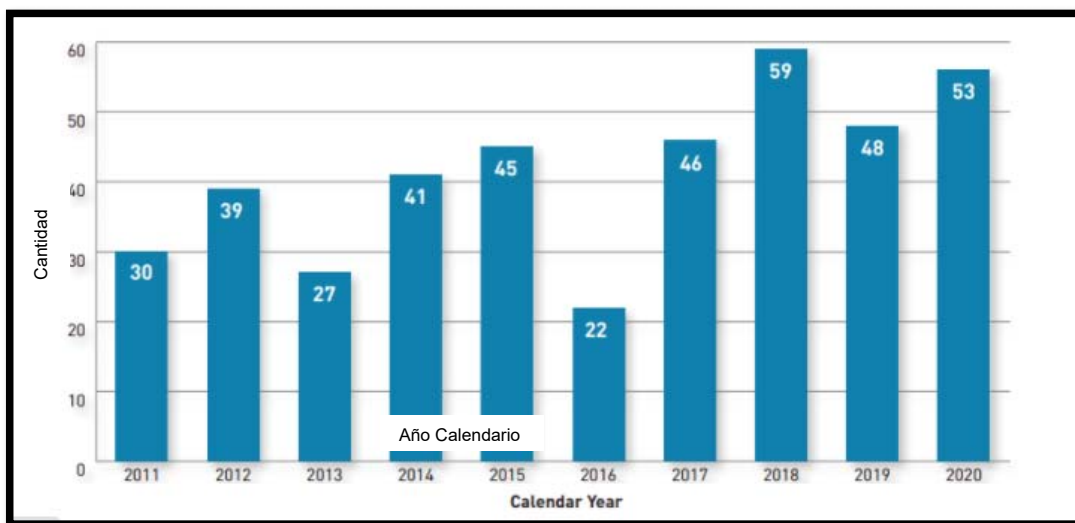


Ilustración 24: Informe de aprobación de moléculas por año del CDERs (FDA), 2011-2020

Para continuar nuestra descripción en este capítulo, podemos resumir los cambios más relevantes según se muestra en la a continuación:

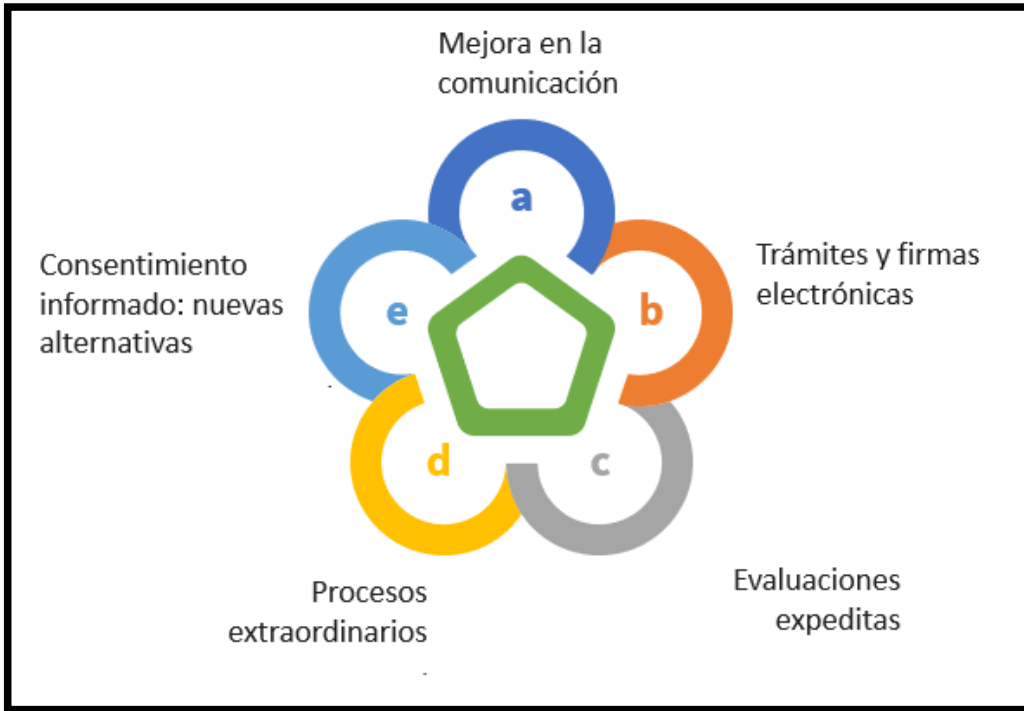


Ilustración 25: Esquema de cambios más relevantes a nivel de Comités de Ética y Autoridades Regulatorias durante el año 2020

En el caso de Argentina, los podemos resumir de acuerdo con la figura a continuación:

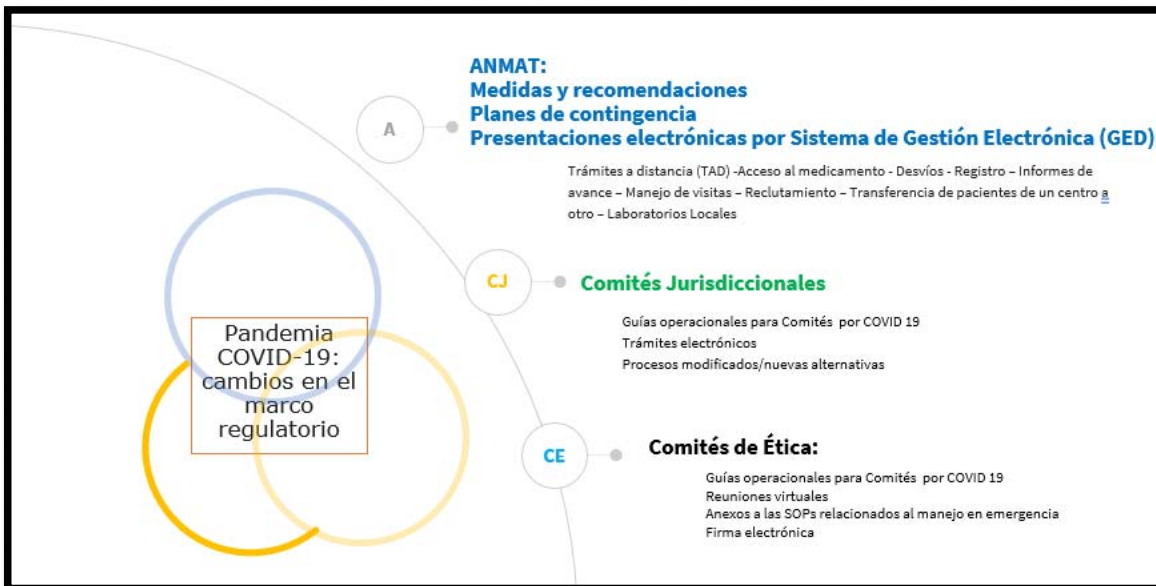


Ilustración 26: Cambios en el marco regulatorio

1. ANMAT y Ministerio de Salud:

La presentación de trámites en forma electrónica se venía desarrollando desde el año 2018 pero a finales de 2019/comienzos del 2020, con la resolución 141/2019, se formaliza que todos los trámites antes, durante y después relacionados con la conducción del estudio clínico deben realizarse por el sistema de trámites a distancia (TAD) dentro del sistema de gestión electrónica de documentación (GED). Con esto, se dio más visibilidad y se evidenció un impacto positivo en las preguntas/respuestas con el organismo (cortes) así como claridad en los regímenes aprobatorios.

Con la Resolución 908/2020, se aprobaron las Pautas Éticas y Operativas para la Evaluación Ética Acelerada de Investigaciones en Seres Humanos Relacionadas con el COVID-19, orientar a los comités de ética en investigación y a las autoridades sanitarias de las distintas jurisdicciones en el desarrollo de procedimientos operativos para una evaluación acelerada de proyectos de investigación relacionados con el COVID-19.

También por mencionar, fueron las pautas de MEDIDAS Y RECOMENDACIONES_PANDEMIA COVID-19, emitidas en marzo 2020, en donde se dieron lineamientos para la conducción de los estudios clínicos, y donde se le solicitó a cada patrocinador que presente un plan de emergencia para COVID 19. En este plan, entre otros, se permite la entrega de la medicación del estudio al domicilio del paciente, y la realización de procesos ya sea en la casa del paciente o laboratorio locales (cerca de su domicilio).

Otra guía importante fue la de las “Recomendaciones para la documentación del proceso de la toma del consentimiento informado para la participación en investigación clínica durante la pandemia de COVID-19” emitidas por el Ministerio de Salud. Aquí se detalla nuevas formas como, por ejemplo, “contactar a los potenciales participantes por llamadas telefónicas o videollamadas, registrar los consentimientos por medios audiovisuales o fotografías digitales, obtener consentimientos verbales y asiento en la historia clínica de los detalles del proceso, entre otros”. Si bien, estas recomendaciones son de carácter excepcional y rigen mientras dure la declaración de la emergencia sanitaria establecida por el Decreto N° 260/2020 de seguro serán la base para lo que luego se aplicará en todos los estudios clínicos de ahora en más.

2. Comités Jurisdiccionales

También han presentado desafíos y cambios acordes a la pandemia en su funcionamiento. Cabe destacar algunos como ser:

- a. Guías operacionales para Comités y Autoridades Sanitarias por COVID 19 (Resolución 908/2020, descripta en el ítem 1, ANMAT y Ministerio de Salud)
- b. Trámites electrónicos (total o parcial), logrando una despapelización en la recepción de documentos por parte de los patrocinantes y emisión de certámenes electrónicos. Sin embargo, no todos lo han logrado, pero se han desarrollado otros procesos para funcionar de manera ordenada y poner al día la documentación pendiente. Por ejemplo, el COIES en Córdoba desarrolló un sistema de turnos por CIEIS. En cada turno, sólo se podrán registrar 5 enmiendas, 10 informes de avance y 10 eventos adversos serios, donde cada uno elegirá que registrar primero, según necesidad y/o urgencia. Si bien no es la opción más eficiente, demuestra la voluntad del organismo de ponerse al día con los trámites pendientes y trabajar para una mejor organización del sistema registral/aprobatorio.
- c. Procesos modificados/nuevas alternativas, como por ejemplo el COEIS en Córdoba que confirmó que se pueden implementar enmiendas al protocolo sin el registro en REPIS. Además, a partir de Enero 2021 vuelve a recibir reportes de avance, inicio y fin de reclutamiento y comunicaciones de eventos adversos serios.

3. Comités de Ética

- a. Guías operacionales para Comités y Autoridades Sanitarias por COVID 19 (Resolución 908/2020, descripta en el ítem 1, ANMAT y Ministerio de Salud)
- b. Reuniones virtuales, de forma de mejorar la revisión ética de protocolos
- c. Anexos a los procedimientos operativos estándar (SOPs, por sus siglas en inglés) relacionados al manejo en emergencia, en adherencia a las recomendaciones de la ANMAT y Ministerio de Salud

d. Firma electrónica, junto a la recepción de documentos y emisión de dictámenes, tal como se describió en el ítem 2, Comités Jurisdiccionales.

A su vez, los Comités se han ido adaptando a las nuevas tecnologías que se utilizan en los estudios clínicos descentralizados, de forma tal de evaluarlos/reglamentarlos en forma adecuada.

Un ejemplo para mencionar que nuclea los esfuerzos de todas las partes, es el estudio RECOVERY, para la evaluación de terapias para el COVID 19. El estudio fue designado para ser lo más simple posible, y reducir la carga laboral para todos los actores. Al desarrollar el protocolo, a principios de 2020, no había tratamientos aprobados para COVID-19.

El primer borrador del protocolo estuvo disponible el 10 de marzo de 2020. Se envió a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) y al comité de ética correspondiente el 13 de marzo, recibió la aprobación regulatoria el 16 de marzo y recibió la aprobación ética el pasado mes de marzo. 18. El primer paciente se inscribió el 19 de marzo y, para el 1 de abril, se habían inscrito 1.000 pacientes. Al momento de escribir el artículo en la revista ACRP, se habían asignado al azar 15.303 participantes en 176 sitios.

Algunos elementos que se emplearon/emplean en este estudio:

1. El diseño, la realización y el análisis del ensayo se centran en cuestiones que podrían tener un impacto material en el bienestar y la seguridad de los participantes del estudio (pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 sospechada o confirmada) y la fiabilidad de los resultados que informar la atención de futuros pacientes. Un factor adicional que considerar, en el contexto de este ensayo, era el bienestar del personal, ya que el SARs-CoV-2 es una enfermedad transmisible.
2. Los criterios de inclusión son claros: ≥ 18 años, ingresado en el hospital con infección por SARs-CoV-2 probada o sospechada.
3. Es un ensayo de diseño adaptativo
4. Los resultados son monitoreados de manera continua por un comité de monitoreo de datos independiente (DMC por sus siglas en inglés)

5. El consentimiento para la participación tiene menos de cinco páginas y está disponible en varios idiomas, lo que refleja la diversidad de la población del Reino Unido.
6. Se completa en línea un formulario de informe de caso (eCRF) de una página antes de randomizar a un sujeto. Un segundo eCRF se completa al momento de la muerte, el alta o a los 28 días, lo que ocurra primero. Se recopila información adicional en las primeras 72 horas para los primeros 200 sujetos asignados al azar en la rama B.

Los resultados preliminares fueron publicados en la Revista Médica New England Journal of Medicine el 20 Julio de 2020. Se demuestra que la dexametasona reduce el riesgo de muerte entre los pacientes con complicaciones respiratorias severas asociadas a COVID 19.

La prueba RECOVERY es un gran ejemplo de lo que se puede lograr cuando se cuenta con la aceptación de todas las partes interesadas. El protocolo se comprende fácilmente (33 páginas en total). El consentimiento informado es breve y conciso. Las evaluaciones durante el estudio se han simplificado. La recopilación de datos es mínima. La información de seguimiento se recopila en un solo momento (día 28) y se puede realizar por teléfono, en persona o electrónicamente. Un DMC está revisando los datos de forma continua para determinar el efecto de los tratamientos sobre la mortalidad que sea con la suficiente potencia estadística como para impactar la práctica clínica. Más importante aún, el ensayo RECOVERY cuenta con un amplio apoyo de una variedad de partes interesadas, incluidos los médicos de la MHRA y el NHS, en el Reino Unido.

El protocolo, el consentimiento informado, las páginas de muestra de CRF, los materiales de capacitación y las hojas de información del paciente están disponibles para su visualización pública en el sitio web de RECOVERY en www.recoverytrial.net.

Sin embargo, aún quedan algunos temas por resolver, a saber:

1. Infraestructura digital inmadura en muchos países
2. Barreras regulatorias
3. Leyes y regulaciones estatales/jurisdiccionales muy variadas
4. Coherencia en la ejecución del protocolo
5. Confiabilidad e integridad de los datos, con el acceso de los mismos en la “nube digital”

De seguro 2021 será un año en que se trabajará sobre los mismos. Veremos aún más una flexibilización de procesos, como consecuencia de abrir la mente a nuevas alternativas. La comunicación será ágil y frecuente entre todas las partes, de forma tal de asegurar la disponibilidad de nuevos tratamientos en forma veloz para todos aquellos pacientes que lo necesitan.

Capítulo IV: Conclusiones

La pandemia de COVID 19 en el año 2020 y lo que va del 2021, ha enfrentado a toda la humanidad ante un destino nunca visto. De seguro quedará en la memoria de toda la sociedad y su impacto marcará no solo la salud, sino todos los ámbitos del ser humano. Esto sea seguramente estudiado por las futuras generaciones. En lo que respecta la industria farmacéutica y al desarrollo de los estudios clínicos en particular, se los ha puesto en el centro de la escena, con lo positivo y lo negativo que eso conlleva. Estará en cada uno de los actores que participan en esta actividad (principalmente centros de investigación, patrocinadores y autoridades regulatorias) el hacer que el público en general sienta interés y esperanza por los estudios clínicos y por el importante papel que juegan para descubrir nuevos medicamentos que traten las enfermedades. También, el trabajar en forma eficaz y segura para que un día puedan ayudar a desarrollar medicamentos o terapias que prevengan la ocurrencia de enfermedades clase, como, por ejemplo, la vacuna para prevenir el contagio del HIV y la tan conocida actualmente, vacuna para prevenir la enfermedad causada por el virus del COVID 19.

Nadie sabe lo que el futuro traerá. Pero este año 2020 ha demostrado que todo es posible.

Con respecto a los objetivos planteados en el presente trabajo de Tesis, se describen a continuación los aportes de esta:

Objetivo General

¿Las acciones implementadas en estudios clínicos en curso pueden ser aplicables en un futuro cercano, y pueden volverse el “gold standard” en la conducción de los estudios clínicos?

Para responder a esta pregunta, se puede destacar que diversas acciones implementadas en el 2020 y en el correr del 2021, como la telemedicina, el envío de medicación del estudio a la casa de los pacientes, la utilización de laboratorios locales, las visitas de monitoreo remoto, la digitalización y otras acciones descriptas en el presente trabajo, ya se están aplicando en los estudios nuevos pero también en los estudios en curso. Todas estas acciones son actualmente aceptadas por las autoridades regulatorias, comités de ética, personal de los centros de investigación y los pacientes mismos no sólo como acciones implementadas para asegurar la continuidad de los estudios durante la pandemia de COVID 19 (con sus limitaciones en la movilidad de

pacientes, médicos, muestras y medicación del estudio), sino que también ya son aceptadas como parte de los procedimientos mandatorios que se establecen para los nuevos estudios que se desarrollen de ahora en más. Los aspectos favorables como la satisfacción de los pacientes, y la no exposición a un contagio potencial son algunos de los factores clave que las autoridades han evaluado para permitir que estas acciones puedan ser implementadas de ahora en más.

Respecto a los objetivos específicos planteados, podemos contestar cada una de las preguntas, a saber:

- **¿Qué nos dejará la Pandemia de COVID 19 como aprendizaje en el campo de la investigación clínica?**

Para responder esta pregunta, por lo que se ha visto, en lo que fue el año 2020 y el actual 2021, la ciencia ha demostrado su importancia. Sin ir más lejos, se puede mencionar como ejemplo práctico, el desarrollo y aprobación en tiempo récord de las vacunas contra el virus del COVID 19, cuyo programa de vacunación a nivel mundial está demostrando que son efectivas para evitar cuadros graves de la enfermedad y fallecimientos, y todo indica que también, para interrumpir la circulación del nuevo virus de COVID 19 original y sus nuevas variantes. Estos desarrollos (tanto de moléculas, vacunas y test de diagnóstico) se dan tanto en el ámbito internacional como en el ámbito local. Por ejemplo, gran cantidad de investigadores se lanzaron a encontrar soluciones a los desafíos que presentó la pandemia del COVID 19. “La Unidad Coronavirus (creada por el Ministerio de Ciencia) en Argentina, respaldó más de 100 iniciativas básicas y aplicadas”, cuyos proyectos dirigidos a metas cruciales de impacto epidemiológico, incluyeron la creación de nuevos kits diagnósticos, enfoques terapéuticos y plataformas epidemiológicas, como se menciona en el artículo de Nora Bar para el diario La Nación. Estos son ejemplos de la importancia de la investigación básica y la investigación clínica a nivel local.

Los resultados “prácticos” de nuevos conocimientos nos muestran una nueva realidad, y su impacto positivo en la vida de la sociedad. Como ejemplo de este desarrollo acelerado está la aprobación de la vacuna de J&J el pasado 27 de Febrero de 2021, la cual se administra en una sola dosis, su cadena logística es más simple que otras vacunas y cuenta con una eficacia del 66% para prevenir la enfermedad respiratoria de moderada

a grave cuatro semanas después de la inoculación, y una eficacia del 100% para prevenir la hospitalización y la muerte debido al virus.

Pero la tecnología y la innovación por sí mismas no resuelven todos los problemas. Es poco creíble que las relaciones humanas se desarrollarán 100% en la virtualidad, pero también es evidente que la era digital brinda un abanico de soluciones eficaces para enfrentar los problemas que se han presentado a causa de la pandemia y la limitación de circulación/permanencia en espacios cerrados sin ventilación. Ofrecen herramientas que, aplicadas a los procesos, mejoran la eficiencia del proceso en sí y ayudan a que el mismo continúe. Ejemplo de esto son las regulaciones, sistemas informáticos, contratación de empresas de transporte/logística y organización del circuito *patrocinador - centro de investigación - paciente* para lograr que la medicación del estudio llegue a la casa del paciente (cuando éste no puede trasladarse al centro de investigación). También, el uso de la telemedicina para realizar la consulta, dar las indicaciones médicas pertinentes y evacuarle cualquier duda que el paciente pueda tener.

También, a nivel del patrocinador, podemos ver que se están implementando “*métricas de performance*” para evaluar el éxito de cada iniciativa, su impacto, y también, evaluar cuál de ellas funciona y cuál no. Y en el caso de las que no funcionan, buscar una alternativa que si lo haga, o ajustar el proceso para hacerlo más eficiente. Ejemplos de estas métricas, entre otras, son:

1. Retención de pacientes (como consecuencia de la satisfacción del paciente con las iniciativas de envío de medicación a su domicilio, home nursing y la opción de realizarse los estudios de laboratorio los lugares cercanos a su domicilio)
2. N° de estudios que utilizan cada iniciativa
3. N° de visitas conducidas vía telemedicina
4. N° de pacientes que reciben medición en su domicilio

Otro ejemplo es el sistema de salud, que también incorporó la telemedicina no sólo en los estudios clínicos sino en general, y puso de manifiesto la importancia de disponer de historias clínicas digitalizadas, para poder acceder en forma remota a las mismas para su monitoreo por el patrocinador. También, la necesidad de integrar las consultas médicas con la confección de recetas electrónicas y la disponibilidad de los

medicamentos en las redes de farmacias. Es decir, el circuito completo. Otro tanto está ocurriendo con los resultados de los análisis de laboratorio o de imágenes. Su disponibilidad a través de la web resulta de suma importancia tanto para el profesional de la salud como para el paciente. Esta pandemia es entonces una oportunidad no solo para la realización de los estudios clínicos sino para una mejora en el manejo del sistema de salud en general. En el 2020 y lo que va del 2021, se han realizado varias consultas por telemedicina con distintos profesionales de la salud y es de remarcar la entera satisfacción con el resultado. La atención por los profesionales es adecuada y en varias oportunidades, hasta fue más eficiente, sobre todo para obtener las órdenes para realizar estudios complementarios y para revisar en forma conjunta el resultado de estos. Obviamente, estos procesos remotos no reemplazan algunos procedimientos que requieren de presencialidad, como ser el examen físico.

También, ya se está observando un cambio en la forma de contratación de servicios del personal relacionado con los estudios clínicos. Dado que como se menciona en el artículo del diario La Nación, “Vivimos una globalización integral y sistémica (que se consolidará con la salida de la pandemia) que puede ser denominada “globalización hexagonal”. Una vorágine que integra seis flujos: el comercio internacional de bienes (que se redujo menos de lo previsto en 2020 y ya recupera fuerzas) y la inversión extranjera directa; pero también el comercio internacional de servicios (más dinámico que el de bienes), flujos de financiamiento internacional (que apuntalan proyectos innovadores) y dos movimientos propios de la época: el tráfico internacional de datos, conocimiento e información (que creció 1500 veces en diez años) y las modernísimas migraciones (físicas y especialmente virtuales)”. De esta forma, ya no se contratará personal radicado en el mismo país en donde se conduce el estudio, sino que habrá un aumento de la cantidad de puestos ocupados por personas que residan en otro país. Si bien esto ya era posible en la industria, veremos un aumento exponencial. Desde Argentina, con el personal capacitado, también exportaremos monitores y otro personal de soporte relacionado con los estudios clínicos que bien brinden sus servicios desde Argentina o que puedan mudarse a las filiales centrales de las compañías farmacéuticas por ejemplo. Esto mejorará el acceso de la fuerza laboral a trabajos relacionados con la investigación clínica, incluyendo la fuerza laboral femenina, que tendrá como nunca una oportunidad de crecer, fortalecerse, y acceder a mayor cantidad de puestos directivos y continuar la lucha por la paridad de salarios.

Para responder la siguiente pregunta:

- **Los planes de acción implementados para estudios en curso, ¿han sido efectivos?**

Se puede mencionar que desde el comienzo, se presentaron un abanico de acciones, desde el cierre de fronteras internacionales y nacionales dentro de un mismo país, un ida y vuelta con las aperturas de locales comerciales y el nuevo “permiso de circulación” por ejemplo, a través de la app CUIDAR en Argentina. Se evidenció también, en Argentina, acciones sociales (no tratadas en la presente tesis pero que sirven para dar un contexto adicional de acciones implementadas debido a la pandemia del COVID 19) como la implementación de los “aplausos” a las 21 hs para el personal de salud, pero también se pudo ver a vecinos en sus viviendas que repudiaban a los trabajadores de salud por miedo a contagiarse. En los estudios clínicos, siempre primó la continuidad de las operaciones, para que cada paciente no vea interrumpido su tratamiento médico. Mas allá de los éxitos o los fracasos de cada acción en particular en lo que respecta la conducción de los estudios clínicos, se destaca que los planes de acción implementados se cumplieron.

Desde cada perspectiva:

1. **Paciente:** se observó que los pacientes comenzaron a utilizar los servicios provistos por las distintas iniciativas como ser: recepción de medicación en su domicilio, consultas por telemedicina y realización de estudios de laboratorios en lugares cercanos a su domicilio (en lugar de utilizar un laboratorio central).
2. **Centros de investigación:** se observó la adopción de las nuevas iniciativas así como una reorganización de las tareas/funciones dentro de los equipos dedicados a la investigación clínica en las instituciones. Para mencionar algunas: el aumento en el uso de herramientas informáticas, organización de los días de la semana en los que se concurre presencialmente al centro de investigación o la participación en reuniones de investigadores/visitas de inicio/monitoreo/cierre remotas (virtuales).
3. **Patrocinador:** implementación conjunta con los centros de investigación de las nuevas iniciativas y sus herramientas informáticas. Realización de reuniones de investigadores/visitas de inicio/monitoreo/cierre remotas (virtuales) con entrenamientos específicos a sus monitores.

4. **Comités de Ética:** nuevos procesos internos para acompañar la situación actual. Ejemplos para mencionar: aumento de la frecuencia de reuniones para evaluar protocolos, reuniones de evaluación virtuales de protocolo, e implementación, entre otros, de la firma digital al momento de realizar aprobaciones.
5. **Entidades regulatorias:** la puesta en vigencia de guías y regulaciones para dar soporte a la nueva realidad. Aceptación de que los desvíos relacionados con el virus del COVID 19 es algo inevitable debido a la situación pandémica y por ende, deben ser informados con cada informe de avance correspondiente (por ej., la ANMAT) especificando lo sucedido y su impacto en el tratamiento de cada paciente.

Por la cantidad de estudios aprobados por la FDA, por nombrar a una de las agencias más prestigiosas del mundo, se puede ver como resultado de todo lo mencionado en esta tesis, que los estudios clínicos y su conducción siguieron su curso. La cantidad de estudios presentados con resultados satisfactorios tuvo como consecuencia a una aprobación de moléculas en número similar a los años anteriores.

Incluso, nuevos estudios, como la vacuna contra el virus del COVID 19 y sus aprobaciones de uso de emergencia son un claro ejemplo de si bien estos años 2020 y 2021, que presentaron condiciones desafiantes que sortear por el bien de los pacientes, los estudios siguieron su curso e incluso, se aceleraron

Y por último, para responder a la pregunta clave acerca de:

- **¿Pueden los mismos aplicarse a largo plazo?**

Se puede destacar que ya en el desarrollo de los estudios clínicos se ha instaurado el término de ESTUDIOS CLINICOS DESCENTRALIZADOS, con lo cual se puede afirmar que esta nueva era llegó para quedarse.

También, como consecuencia de la pandemia del COVID 19 se ha observado un aumento de los estudios clínicos patrocinados por la industria ya sea conducidos por el patrocinador mismo o por una CRO. Para acompañar este crecimiento, se deberá aumentar la fuerza de trabajo dedicada a la investigación clínica para dar soporte y monitorear esta nueva cantidad de estudios. Desde finales del 2020 y lo que va del 2021, se ha observado un aumento de la demanda de monitores y gerentes de proyecto que son contratados por las grandes empresas farmacéuticas y las CROs. En Abril 2021, la Argentina está frente a un boom laboral (y el mismo escenario se observa a nivel

mundial) el cual debe ser aprovechado. Alineada con esta tendencia, y como ejemplo de la visión a futuro, se destaca la fusión reciente de 2 grandes CROs, como ICON y PRAHs que apuntan a acompañar este crecimiento transformándose en una megacorporación. Cabe mencionarse que, como antecedente de la industria, ya se había visto la fusión de Quintiles con IMS Health que dio origen a IQVIA.

Ya en la parte final de esta tesis, queda tan solo por responder si:

- **¿Ha comprendido la población la importancia de los estudios clínicos como política sanitaria de un país/sociedad?**

Se puede afirmar que, dado que el impacto de la pandemia ha sido contundente: las vacunas son importantes y serán ellas las que resuelvan esta pandemia a la sociedad y devuelvan la vida a esa normalidad que ya se siente tan ajena.

En los medios de comunicación, en la calle y en los círculos de amigos, todos se han vuelto grandes expertos de lo que es un estudio clínico, en qué etapa están cada vacuna/compuesto y cual vacuna compró cada gobierno, en especial el argentino. Hasta se puede saber cuándo llega cada cargamento de vacunas por vía aérea. Hasta podemos escuchar “quiero esta vacuna X” o “no quiero recibir la vacuna X”.

Para finalizar, se tienen por delante nuevos desafíos, tanto como sociedad como individuales. Como otros eventos de impacto mundial, como la caída del muro de Berlín o, la creación de la Unión Europea, la pandemia de COVID 19 es un evento disruptivo cuyo curso y consecuencias aún se están transitando. Se puede afirmar que estamos frente a un “Cisne Negro”. Para la industria farmacéutica, una posibilidad para evolucionar hacia una forma más eficiente de hacer ciencia, y cambiar la vida de las personas, acelerado la disponibilidad de nuevos medicamentos y haciendo que la participación en los estudios clínicos sea lo menos disruptiva para la vida cotidiana de los pacientes.

Además del desarrollo exponencial en lo referente a las vacunas, la carrera global contra la pandemia está generando desarrollos en otros campos de la ciencia como ser la inteligencia artificial, nanotecnología, y la digitalización de los sistemas utilizados, como por ejemplo en la salud. Los investigadores y empresarios (tanto del sector público como privado) vinculados al desarrollo científico están realizando hallazgos y avances que trascenderán a la pandemia y que podrán aplicarse en diversos campos de acción.

Para cada uno de nosotros, las consecuencias de esta pandemia son un camino hacia adelante, hacia lo desconocido”.

Bibliografía

- (s.f.). Obtenido de <https://www.lanacion.com.ar/opinion/aqui-tambien-podemos-hacerlo-nid26022021/>
- Administración Nacional de Medicamentos, A. y. (NA de NA de 2010). Disposición 6677/10 . *Disposición 6677/10* . CABA, NA, Argentina : NA.
- Ambrosio, M. D. (3 de Abril de 2021). *¿Qué avances en la ciencia traerá la lucha contra el Covid?* Obtenido de La Nación Web: <https://www.lanacion.com.ar/ideas/que-avances-en-la-ciencia-traera-la-lucha-contra-el-covid-nid03042021/>
- ANMAT, M. d. (20 de Marzo de 2020). *Argentina.gob.ar*. Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/noticias/medidas-y-recomendaciones-en-los-estudios-de-farmacologia-clinica-durante-la-pandemia-covid>
- Atance, C. (9 de Febrero de 2021). *Vacuna COVID-19 con 4to OK local*. Obtenido de Boletín PharmaBiz 09/02/2021: <https://www.pharmabiz.net/anmat-aprueba-cuarta-vacuna-covid/>
- Bar, N. (26 de Febrero de 2021). *La Nación.com*. Obtenido de Aque también podemos hacerlo : <https://www.lanacion.com.ar/opinion/aqui-tambien-podemos-hacerlo-nid26022021/>
- Barroso, G. (20 de Julio de 2018). *FarmaIndustria España*. Obtenido de <http://www.farmaindustrial.com/noticias/la-industria-farmaceutica-un-formula-1-para-la-economia-y-el-empleo-mXUg>
- Bilinkis, S. (7 de Junio de 2020). La cuarentena (parte 5), La enfermedad de la Globalización. *Revista La Nación*, pág. 17.
- Brigid Mary Flanagan, B. R. (December de 2020). Quality by Design in the RECOVERY Trial (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy). *Clinical Researcher*, Volume 34, Issue 10.
- CAEME. (20 de Julio de 2020). CAEME Investigación Clínica. CABA, Argentina.
- Causey, M. (14 de Enero de 2021). *ACRP Blog*. Obtenido de FDA Official Reviews “Challenges and Obstacles” to Decentralized Trials: https://acrpnnet.org/2021/01/14/fda-official-reviews-challenges-and-obstacles-to-decentralized-trials/?utm_campaign=news&utm_medium=email&utm_source=internal&utm
- Cramer, G. W. (Diciembre de 2020). Views from an Independent IRB: A Q&A with Principal IRB’s Freddie Hughes and Debra Reed”, IRB INSIGHTS (PART 1). *Clinical Researcher*, Volume 34, Issue 10.
- Díaz, A. (11 de Diciembre de 2020). *Statista*. Obtenido de <https://es.statista.com/estadisticas/635153/ingresos-mundiales-del-sector-farmaceutico/>
- Dr., L. T. (4 de Abril de 2021). *Info-Farmacia.com*. Recuperado el 4 de Abril de 2021, de <http://www.info-farmacia.com/historia/talidomida-la-historia-de-un-medicamento-maldito>
- Elizondo, M. (27 de Febrero de 2021). *La Argentina pierde capital humano*. Obtenido de La Nación.com: <https://www.lanacion.com.ar/opinion/la-argentina-pierde-capital-humano-nid27022021/>
- Equipo de redacción. (11 de Enero de 2021). *Revista PharmaBiz.Net*. Obtenido de FDA: informe de las aprobaciones del 2020: <https://www.pharmabiz.net/fda-informe-de-las-aprobaciones-del-2020/>

- Farmacia Laboratorio Luis Marcos CB, S. E. (NA de NA de Febrero 2012. Actualizado junio 2018.). *Farmacia Laboratorio Luis Marcos CB*. Recuperado el 4 Abril 2021, de Farmacia Laboratorio Luis Marcos CB: <https://farmaciamarcos.es/historia-farmaceutica/historia-de-la-farmacia/>
- FDA. (s.f.). *FDA*. Recuperado el 9 de Febrero de 2021, de <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/explicacion-de-la-autorizacion-de-uso-de-emergencia-para-las-vacunas>
- FDA. (s.f.). *FDA.gov*. Recuperado el 9 de Febrero de 2020, de <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/project-orbis-strengthening-international-collaboration-oncology-product-reviews-faster-patient>
- Federico, K. (30 de Mayo de 2020). La gran esperanza . *Revista La Nación* , 18-26.
- Federico, K. (24 de Mayo de 2020). La gran esperanza . *La Nación* , 18.
- Foley, J. (25 de Febrero de 2021). *www.PharmaBiz.Net*. Obtenido de Furor de las CROs: Icon compra PRAHs: <https://www.pharmabiz.net/furor-de-las-cro-icon-compra-pra/>
- Gabriela Guerrini, Noelia Buet y Mercedes Copteleza. (12 de Agosto de 2020). Presentación "Aprendizajes de la Pandemia, la mirada del sponsor". *Aprendizajes de la Pandemia, la mirada del sponsor*. Córdoba/CABA, Córdoba, Argentina : NA.
- Gandhi, J. (15 de Agosto de 2020). *Forbes Middle East*. Obtenido de <https://www.forbesmiddleeast.com/industry/healthcare/worlds-top-10-largest-drug-and-biotech-companies>
- Glosario, C. T. (s.f.). *Clinical Trials.gov*. Recuperado el 10 de Febrero de 2021, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>
- Holland, A., Daniels, J., Hogrefe, R., Ingrid Oakley-Girvan, P. M., & Longmire, D. M. (Diciembre de 2020). The Flexibility of Decentralized Trials Will Drive Widespread Adoption. *Clinical Researcher*, Volume 34, Issue 10.
- Johnson & Johnson. (8 de Septiembre de 2020). *www.jnj.com*. Recuperado el 2020, de [www.jnj.com](https://www.jnj.com/latest-news/johnson-johnson-signs-historic-pledge-to-prioritize-safety-of-investigational-covid-19-vaccine): <https://www.jnj.com/latest-news/johnson-johnson-signs-historic-pledge-to-prioritize-safety-of-investigational-covid-19-vaccine>
- Leandro Linarello . (2018). *Accelerating Clinical Development*. Novartis . CABA: NA.
- Levy, H. (Enero de 2021). Clinical Goes Digital to Bring Medicines to Patients Faster. *Clinical Researcher*, Volume 35, Issue 1. Obtenido de https://acrpn.net/org/2021/01/19/clinical-goes-digital-to-bring-medicines-to-patients-faster/?utm_campaign=News&utm_medium=email&utm_source=internal&utm_content=CR-Jan-Announcement-01202021&utm_term=text-readmore-clinicaldigital&_zs=0clCX&_zl=6N1P2
- Martina Rua. (20 de Mayo de 2020). La era Remota" . *Revista LA Nación* "por 16 Mayo 2020 , 16 a 24.
- Mezher, M. (17 de Abril de 2020). *Regulatory Affairs Professionals Society*. Obtenido de La FDA aprueba la primera droga bajo el proyecto Orbis: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/4/fda-approves-first-new-drug-under-project-orbis>
- NA. (14 de Abril de 2020). *Infobae*. Obtenido de Como China influenció en el uso de altas dosis de cloroquina en un estudio en Brasil que resultó letal.

- NA_Infobae_web. (4 de Abril de 2020). Escapar de la caja de pandora. El desafío mundial frente al covid-19. *Infobae*, pág. NA. Obtenido de <https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2020/04/04/escapar-de-la-caja-de-pandora-el-desafio-mundial-frente-al-covid-19/>
- Paul Evans, P. (Diciembre de 2020). Staying in the Spotlight After the Storm Has Passed, *Clinical Researcher*. Volume 34, Issue 10.
- Redacción. (17 de Octubre de 2016). *MP control. es*. Obtenido de <http://www.mpcontrol.es/index.php/2016/10/17/que-es-la-ich-definicion/>
- Segal, S. (28 de Febrero de 2021). La oportunidad que esta crisis abre a las mujeres . *Diario La Nación* , pág. 10.
- Simón, A. (6 de Enero de 2020). *Cinco Días- Diario El País - Economía* . Obtenido de Las farmacéuticas baten un récord de fusiones a la caza de nuevos medicamentos: https://cincodias.elpais.com/cincodias/2020/01/03/companias/1578080328_266278.html
- Stephen M. Hahn, M. (28 de Diciembre de 2020). *FDA.gov*. Obtenido de 2020 at FDA: A Year of Unparalleled Contributions to Public Health: <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/2020-fda-year-unparalleled-contributions-public-health>
- Trials, V.-C. (s.f.). *www.Clinical trials.gov*. Recuperado el 10 de Febrero de 2021, de www.clinicaltrials.gov
- Wainfeld, M. M. (2018). *LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN EMPRESAS DEDICADAS A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA, (ESDI) 2018* . CABA: realizado por la Dirección Nacional de Información Científica.
- Zúñiga, E. D. (9 de Abril de 2020). *Ig.com*. Obtenido de Las mejores empresas farmacéuticas en Estados Unidos: <https://www.ig.com/es/estrategias-de-trading/las-mejores-empresas-farmaceuticas-en-estados-unidos-200409#information-banner-dismis>

Anexos

Índice de Abreviaturas/Glosario

Se tomó como base para su confección la regulación 6677/10 de la ANMAT

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica

BIODISPONIBILIDAD: capacidad de una determinada forma farmacéutica de liberar un IFA en el sitio de acción a la velocidad adecuada para obtener una concentración suficiente y en el momento oportuno que le permita ejercer su acción. Dado que, en general, no se puede determinar en seres humanos la concentración en la biofase y asumiendo un equilibrio entre las concentraciones en suero y en biofase, se acepta como biodisponibilidad a la fracción de una droga que alcanza la circulación sistémica de la dosis administrada extravascularmente en una forma farmacéutica dada.

BIOEQUIVALENCIA: dos medicamentos o especialidades medicinales son equivalentes biológicamente cuando, existiendo equivalencia química, tienen biodisponibilidad similar si se administran a la misma persona en igual régimen de dosis.

BLA: aplicación de licencia de productos biológicos

BUENA PRÁCTICA CLÍNICA (BPC o GCP por sus siglas en inglés): estándar de calidad ético y científico internacional para el diseño, conducción, registro e informe de los ensayos que involucran la participación de seres humanos como sujetos. La adherencia a este estándar provee una garantía pública de la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en los ensayos, según los principios de la Declaración de Helsinki, y de que los datos de los ensayos son confiables.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI): organización que actúa en su ámbito de competencia, independiente del patrocinador y el investigador, integrada por profesionales médicos o científicos y miembros no médicos o no científicos y cuya función es proporcionar una garantía pública de la protección de los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de los participantes en un estudio, a través, entre otras cosas, de la revisión del protocolo del estudio, el proceso de consentimiento informado y la idoneidad del investigador.

CONSEJO INDEPENDIENTE DE MONITOREO DE DATOS (CIMD): consejo externo que establece el patrocinador para evaluar, a intervalos de tiempo definidos, el progreso

de un estudio clínico, los datos de seguridad y los puntos críticos para la evaluación de la eficacia, de manera tal que pueda recomendarle si se debe continuar, modificar o detener un estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO: proceso por el cual una persona confirma su decisión de participar en una investigación en salud humana, después de haber sido informada acerca de todos sus aspectos relevantes. El consentimiento informado se documenta por medio de la firma de un formulario específico.

DATO FUENTE: información sobre hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades, necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio clínico y documentada en registros originales o copias de ellos certificadas por su responsable, denominados documentos fuente. El dato fuente debe ser atribuible, legible, exacto y contemporáneo.

DATO PERSONAL: información de cualquier tipo referida a personas físicas o de existencia ideal determinadas o determinables.

DOCUMENTOS ESENCIALES: documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados.

DOCUMENTOS FUENTE: documentos y registros originales de los datos clínicos usados en un estudio, tales como historias clínicas, registros de laboratorio o farmacia, informes de imágenes y las imágenes mismas, diarios de participantes, datos registrados en instrumentos automatizados, medios magnéticos o microfilm y negativos fotográficos. Incluye a las copias exactas certificadas de ellos.

ENMIENDA AL CONSENTIMIENTO INFORMADO: descripción escrita de cambios o aclaraciones formales en los documentos o el formulario del consentimiento. Los cambios en los beneficios esperados y riesgos previsibles o que puedan afectar la decisión del participante de continuar en el estudio requieren aprobación del CEI y de ANMAT.

ENMIENDA AL PROTOCOLO: documento de cambios o aclaraciones de un protocolo de estudio. Las enmiendas pueden ser: (a) sustanciales, cuando describen cambios en el diseño, población, procedimientos o producto en investigación, y requieren aprobación del CEI y de ANMAT, o (b) no sustanciales o administrativas, cuando reflejan, por ejemplo, sólo cambios en los datos de contacto.

ESTUDIO CLÍNICO: conjunto de actividades cuya finalidad es obtener un conocimiento generalizable sobre la salud humana para su aplicación en medicina, ciencias de la vida

y sus tecnologías relacionadas. Los estudios clínicos pueden ser observacionales o experimentales, según si el investigador interviene o no en la variable en estudio.

ESTUDIO CLÍNICO EXPERIMENTAL (sinónimo: ensayo clínico): estudio en el cual el investigador selecciona a los individuos con criterios de inclusión y exclusión, interviene de manera activa sobre la variable independiente o predictora, y observa y analiza los cambios que se producen en la variable dependiente o de desenlace a consecuencia de la intervención. Los ensayos clínicos controlados conllevan el concepto de contraste de hipótesis frente a una hipótesis nula. Las intervenciones pueden ser: medicamentos de síntesis, productos de origen biológico, dispositivos médicos, técnicas quirúrgicas, etc. Son estudios considerados como de "riesgo mayor" para los participantes.

ESTUDIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA: estudio sistemático científico realizado con medicamentos o productos biológicos sobre seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el fin de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos y/o identificar reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

ENSAYO CLÍNICO DE VACUNAS: estudio sistemático y científico realizado en seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el objeto de establecer la tolerancia, seguridad, inmunogenicidad y/o eficacia de una vacuna. Reconoce tres fases: (a) Fase I: primer estudio en seres humanos para evaluar tolerancia, seguridad y efectos biológicos; (b) Fase II: estudios que determinan la inmunogenicidad provocada por la vacuna; y (c) Fase III: ensayos clínicos controlados, con un número elevado de voluntarios y con el objeto de evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad y la seguridad en forma más profunda.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO: estudio clínico conducido de acuerdo con un solo protocolo, pero en más de un lugar o institución y, por lo tanto, realizado por más de un investigador.

EVENTO ADVERSO (EA): cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de un ensayo clínico de un producto para la salud o procedimiento terapéutico y que no tiene una relación causal necesaria con este tratamiento. Un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado, incluyendo hallazgos anormales de laboratorio, síntomas o enfermedades asociadas temporalmente con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con éste

EVENTO ADVERSO SERIO (EAS): cualquier ocurrencia desfavorable el transcurso y en el contexto de una investigación sobre un producto o procedimiento diagnóstico o terapéutico que resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en incapacidad o invalidez persistente o significativa, es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o es médica mente significativa según un criterio médico. Lo precedente se aplica sin que sea necesaria la existencia presumible de nexo causal entre la aplicación del producto o tratamiento y el evento adverso.

FORMULARIOS DE DATOS CLÍNICOS (FDC): documentos impresos, electrónicos u ópticos diseñados para registrar todos los datos clínicos requeridos en el protocolo para ser informados al patrocinador sobre cada participante del estudio.

ICH: (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use): La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (o ICH, por sus siglas en inglés) es un proyecto que reúne a las autoridades reguladoras de medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos de América y las farmacéuticas para discutir aspectos científicos y técnicos de registro de productos farmacéuticos. El resultado principal de la Conferencia sobre la armonización fueron las directrices de buenas prácticas clínicas. Las directrices de la ICH se han adoptado como ley en varios países, pero sólo son utilizadas como guías por la FDA

IND: Aplicación de nuevas moléculas en investigación

INSTITUCIÓN O CENTRO DE INVESTIGACIÓN: cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica u odontológica donde se realizan los estudios clínicos.

INVESTIGADOR: profesional responsable de la conducción del ensayo clínico en el centro de investigación. Si es un equipo el que realiza el ensayo, el investigador es el responsable del equipo y se denomina investigador principal. El investigador principal puede delegar tareas a su equipo, pero no sus responsabilidades. El investigador-patrocinador es la persona física que inicia, gestiona, financia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico, quedando bajo su responsabilidad la administración, entrega y utilización del producto en investigación.

MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN (MPI): (sinónimo: manual del investigador) compilación de los datos clínicos y no clínicos de medicamentos, productos

o procedimientos médicos en investigación relevantes para su estudio en seres humanos.

MONITOREO: acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y comunicado de acuerdo con el protocolo, MPO, BPC y los requisitos reguladores aplicables.

NDA: Aplicación de Nuevas Drogas

PARTICIPANTE DEL ESTUDIO: individuo, sano o enfermo, que participa en un estudio de farmacología clínica en calidad de sujeto de la investigación.

PATROCINADOR: persona física o jurídica responsable de iniciar, administrar, controlar y financiar un estudio clínico.

PLACEBO: sustancia farmacológicamente inerte que se emplea como sustituto del producto en investigación con el fin de actuar como comparador en un estudio de farmacología clínica, siempre que se respeten los criterios éticos de protección de los participantes.

PRODUCTO COMPARADOR: producto comercializado o en investigación o placebo que se usa como control de referencia en un estudio clínico.

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN: forma farmacéutica de una sustancia activa objeto de la investigación, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se usen o combinen en la formulación en forma diferente a la autorizada o para tratar una indicación no autorizada.

PROTOCOLO: el documento que describe los antecedentes, fundamentos, objetivos, diseño, metodología, consideraciones éticas, aspectos estadísticos y organización de un estudio.

SOP del EC/CEI: procedimientos operativos del Comité de Ética en Investigación