

Acceso posestudioso en Chile: el criterio de interacción entre riesgo-beneficio del individuo y de la población del estudio

Post-study access in Chile: the criterion of interaction between risk-benefit of the individual and the study population

Sr. Editor:

En el artículo “Declaración de la Academia Chilena de Medicina sobre el Título V de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) y su proyecto de reglamento” de la *Revista*, López et al. presentan tres recomendaciones¹. En la discusión que abre la Academia Chilena de Medicina, la segunda recomendación trata sobre la provisión de acceso posestudioso. Coincido con los autores en que la evaluación de cuándo una intervención resulta beneficiosa para un participante debería hacerse caso por caso, al menos una vez que el estudio clínico se encuentra en marcha. También en que el acceso posestudioso a una intervención beneficiosa debería basarse en una evaluación conjunta entre el participante y los profesionales de salud. Estos puntos son consistentes con la Declaración de Helsinki que afirma:

“Antes del ensayo clínico, los auspiciadores [patrocinadores], investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo [ii] a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado”².

El requisito de acceso posinvestigación es un requisito universal para todos los potenciales participantes individuales, aunque no lo sea para todos los participantes que participan efectivamente. Pero tiene condiciones: (i) que la intervención haya sido identificada como beneficiosa; (ii) que los participantes individuales todavía la necesiten y (iii) que consentan a recibirla. Estas tres condiciones implican que la evaluación sea caso por caso (condición ii) y conjunta entre participantes y profesionales de salud (condición iii).

No obstante, López et al. no mencionan la necesidad de evaluar el acceso posinvestigación “antes del ensayo clínico” como afirma la Declaración. Los Comités de Ética tienen responsabilidad de evaluar los protocolos antes de que sea enrolado un participante individual. Esto incluye evaluar los planes de acceso posestudioso que figurarían en el consentimiento informado y/o en el protocolo. Y no sólo cuando los patrocinadores provienen de la industria farmacéutica, sino también cuando los patrocinadores de ensayos clínicos son Universidades o agencias del Estado.

La pregunta que deben hacerse los Comités es

hipotética: si la intervención fuera beneficiosa, ¿sería necesario planificar el acceso posestudioso para los participantes individuales que necesitan de la misma y consentan a recibirla?

López et al. y otros autores reconocen varios casos donde no sería necesario contar con planes de acceso posestudioso (p.e., si los participantes son voluntarios sanos, etc.)^{1,3}.

Pero si es necesario el acceso postinvestigación y los planes de acceso entonces son considerados apropiados por el CEI, serán los profesionales de salud junto con el participante quienes evaluarán que hacer una vez finalizado el estudio. Si la intervención resultó beneficiosa, el participante podría continuar (si fue asignado al brazo activo) o comenzar (si fue asignado al brazo control) con dicha intervención^{4,5}.

¿Pero cómo saber si la intervención es beneficiosa? La Declaración no dice cuándo una intervención es beneficiosa, es decir, cuál es el criterio para determinar cuándo la intervención presenta un perfil de riesgo-beneficio apropiado para proveerla a un participante.

Los autores proponen “la magnitud de riesgos y beneficios calculada para el análisis estadístico global” como criterio “fácil y objetivo”. Sin embargo, creo que el criterio del “análisis estadístico global”, como único criterio, es incorrecto.

Defenderé que el criterio apropiado es el de interacción entre la evidencia individual y de la población del estudio^{6,7}. Los autores aciertan al señalar que la decisión sobre proveer acceso posestudioso “es una decisión clínica”, es decir, una decisión que tiene como objetivo el beneficio del individuo particular. No obstante, al ser una decisión clínica, incluso si los resultados “globales” del estudio mostraran que la intervención no fue segura o efectiva, esta evidencia no sería una razón definitiva para no proveer el acceso posestudioso a un participante individual que la necesite. Podría ser el caso que, dadas ciertas características individuales y la falta de mejores alternativas, el participante perteneciera a un subgrupo de la población del estudio donde resulte o pueda resultar beneficiosa la intervención. Por lo tanto, la decisión clínica debería considerar la interacción entre la evidencia de riesgo-beneficio potencial a nivel individual y a nivel de la población del estudio (que incluye el análisis de riesgo-beneficio de las subpoblaciones).

Esta es la posición que presentan las guías sobre acceso posestudioso del MRCT Center, quienes realizan un análisis detallado de la interacción que entre riesgo-beneficio individual y de la población del estudio y como afecta ambas afectan la responsabilidad de proveer el acceso posestudioso⁸. Esta posición se resume en la Figura 1.

La Figura 1 muestra cuatro casos posibles. El caso (I) muestra que la evidencia del riesgo-beneficio en el individuo y la población del estudio pueden coincidir de manera negativa. Así, al no haber evidencia de que

Individuo	riesgo-beneficio negativo	riesgo-beneficio positivo
	→	
Población del estudio	riesgo-beneficio negativo	riesgo-beneficio positivo
	riesgo-beneficio positivo	
	↓	
	I Sin justificación	III Justificación moderada
	II Justificación mínima	IV Justificación fuerte

Figura 1. Interacción entre los niveles de evidencia individual y de la población del estudio para la determinación de la relación riesgo-beneficio de la intervención beneficiosa. Adaptada de las guías de acceso postestudio del MRCT Center⁸.

la intervención sea beneficiosa, esta no da una razón para proveerlo. El caso (IV) muestra que hay coincidencia positiva a nivel de la evidencia individual y de la población del estudio. Por lo tanto, es el caso donde las razones basadas en la evidencia serían más fuertes para proveer la intervención en estudio a los participantes individuales. No obstante, también existen otros dos casos, (II) y (III), donde la evidencia del riesgo-beneficio potencial de la intervención no coincide a nivel del individuo y de la población del estudio. No obstante, los casos (II) y (III) no son como el caso (I), sino que existiría algún grado de evidencia que podría dar alguna razón para proveer la intervención.

Si este análisis es correcto, ambos niveles de evidencia, el individual y el de la población del estudio, son necesarios para evaluar el perfil de riesgo y beneficio de una intervención y determinar si es potencialmente beneficiosa. El criterio del “análisis estadístico global” no sería el apropiado para que los comités de ética y profesionales de la salud decidan cómo planificar el acceso postinvestigación o atender las necesidades de salud de los participantes y podría resultar perjudicial para los mismos.

Por último, creo que el trabajo de López et al. tiene un impacto fundamental en un tema poco explorado y que la presente discusión es útil para avanzar en el bienestar y los derechos de los participantes de las investigaciones clínicas.

Ignacio Mastroleo

Investigador de CONICET en el Programa de Bioética de FLACSO, Argentina, Ciudad de Buenos Aires; Dr. en Filosofía por la Universidad de Buenos Aires.

Referencias

- López G, Valdés G, Roessler E, Valdivieso V. Declaración de la Academia Chilena de Medicina sobre el Título V de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) y su proyecto de reglamento De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico. *Revista médica de Chile.* 2017;145(3):380–385. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000300013>
- Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Zong Z. Should post-trial provision of beneficial experimental interventions be mandatory in developing countries? *Journal of Medical Ethics.* 2008;34(3):188–192. <https://doi.org/10.1136/jme.2006.018754>
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (CIOMS-OMS). “Pauta 6: Atención de las necesidades de la salud de los participantes”. En *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos.* (Organización Panamericana de la Salud (OPS), Trad.). 2016. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5>
- Unguru Y, Joffe S, Fernandez CV, Yu AL. Ethical issues for control-arm patients after revelation of benefits of experimental therapy: a framework modeled in neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):641-6. 1. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.1227>
- Ferrari Andreotti P, Moura Viana F. (2011). Punto de vista de la Agencia Nacional De Vigilancia Sanitaria [AN-

VISA] acerca del tema: garantía de acceso a medicaciones post-estudio clínico (pp. 25-28). San Pablo: Asociación Brasileña de Organizaciones Representativas de Investigación Clínica (ABBRACRO). <https://es.scribd.com/document/356630505/ABBRACRO-2011-Garantia-de-Acceso-a-Mediaciones-Post-estudios-Clinicos>

7. Mastroleo I. Post-trial obligations in the Declaration of Helsinki 2013: classification, reconstruction and interpretation. *Developing World Bioeth.* 2016;16(2):80-90. <https://doi.org/10.1111/dewb.12099>
8. Multi-Regional Clinical Trials Center of Brigham and Women's Hospital and Harvard (MRCT Center). MRCT Center Post-Trial Responsibilities Framework. Continued Access to Investigational Medicines. I. Guidance Document. 2016. pp.

37, 46-47; figure 3. <http://mrctcenter.org/wp-content/uploads/2016/12/2016-12-07-Post-Trial-Responsibilities-Guidance-Document.pdf>

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés para el trabajo considerado para publicación. El Dr. Mastroleo reporta subsidio de viaje del MRCT Center, fuera del trabajo presentado para publicación. También, el Dr. Mastroleo señala que es parte del grupo de trabajo que redactó las guías de acceso postestudio del MRCT Center (2016).

Correspondencia a:
ignaciomastro@gmail.com
Yatay 745 2A, Ciudad de Buenos Aires

Acceso postestudio en Chile: el criterio de interacción entre riesgo-beneficio del individuo y de la población del estudio. Réplica

Post-study access in Chile: the criterion of interaction between risk-benefit of the individual and the study population. Reply

Sr. Editor:

En nuestro artículo "Declaración de la Academia Chilena de Medicina sobre el Título V de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) y su proyecto de reglamento "De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico"¹ mencionamos 2 condiciones para mantener el tratamiento post estudio clínico:

- 1) Para casos excepcionales en que "el voluntario ha estado expuesto a riesgos o cargas importantes y sin PTA (post trial access) no tendrá la posibilidad del beneficio que se le debe por su participación, particularmente si la suspensión del fármaco en estudio lo pone en riesgo vital ante la carencia de alternativas terapéuticas"².
- 2) Para la mayoría de los casos "sugerimos que la decisión de continuar la terapia debe hacerse caso a caso una vez conocidos los resultados finales del ensayo, incluidos los de seguridad. Es una decisión clínica que tomarán el paciente (que dejó de ser sujeto de estudio) y su médico tratante".

Como el tratamiento post estudio trasciende el reglamento de la Ley 20.850 que analizamos, nos parece muy pertinente la proposición del Dr. Ignacio Mastroleo de incluir como tercera variable la respuesta individual del paciente, que puede diferir de los resultados globales del estudio³. Además, valoramos que

mediante la referencia al documento guía del Centro para Estudios Clínicos Multi-regionales del cual participó⁴ haya enfatizado el concepto del artículo 34 de la Declaración de Helsinki⁵, estableciendo claramente las condiciones para mantener el tratamiento post estudio en el Consentimiento Informado. Este documento tiene el valor de haber sido consensuado entre el investigador responsable de cada centro participante de los estudios multicéntricos, del patrocinante del ensayo y del Comité de Ética de cada uno de estos centros, cuya misión es cautelar la seguridad de todos los participantes de estos estudios.

*Gloria Valdés S., Gloria López S.,
Emilio Roessler B., Vicente Valdivieso D.*

Referencias

1. López G, Valdés G, Roessler E, Valdivieso V. Declaración de la Academia Chilena de Medicina sobre el Título V de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) y su proyecto de reglamento "De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico". *Rev Med Chile* 2017;145:380-5.
2. Sofaer N. Reciprocity-based reasons for benefiting research participants: Most fail, the most plausible is problematic. *Bioethics* 2014;28:456-71.
3. Mastroleo I. Acceso postestudio en Chile: el criterio de interacción entre riesgo-beneficio del individuo y de la población del estudio.
4. Multi-Regional Clinical Trials Center of Brigham and Women's Hospital and Harvard (MRCT Center). MRCT Center Post-Trial Responsibilities Framework. Continued Access to Investigational Medicines. I. Guidance Document. 2016. pp. 37:46-7.
5. World Medical Association. Declaration of Helsinki. *J Am Med Assoc* 2013; 227:925-6.