

CAPÍTULO ARGENTINO DE RED LATINOAMERICANA DE BIOÉTICA (12/8/2021)

VIOLACIÓN A LOS PRINCIPIOS DE PRECAUCIÓN, JUSTICIA, NO MALEFICENCIA Y AUTONOMÍA

A PROPÓSITO DEL ADUCANUMAB

La historia de la FDA se remonta al año 1906 cuando se dicta la "Ley de la Pureza de los Alimentos y Medicamentos" cuyo objetivo era la protección del consumidor.[1]

En el año 1938 más de 100 personas mueren después de haber consumido un elixir sulfanilamida con sabor a frambuesa, el cual había sido introducido al mercado por la S.E. Massengill Company sin las pruebas correspondientes. Alrededor del 70% del elixir era dietilenglicol, producto altamente tóxico. Como consecuencia del escándalo y protesta públicos se promulgó la "Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos" (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) de 1938, la cual daba poder a la FDA de examinar todos los nuevos medicamentos antes de ser introducidos en el mercado interestatal"[2]

En el año 1962 se aprueba por el Congreso la Enmienda Kefauver-Harris, que requería "límites más estrictos para las pruebas y la distribución de nuevos medicamentos",⁴ para evitar problemas semejantes a los producidos por la talidomida. La enmienda reconoció también, por vez primera, que "la eficacia debería ser establecida antes de su comercialización".⁵ La doctora Frances Oldham Kelsey, revisora de la FDA que bloqueó la salida al mercado del fármaco en Estados Unidos, desempeñó un papel clave en la elaboración y aplicación de las enmiendas"[2]

En 1992, consecuencia de la epidemia de SIDA y ante la presión de asociaciones de pacientes con dicha enfermedad "el Congreso promulga una nueva ley que creará un proceso de aprobación más rápido para legalizar nuevos fármacos"[2][3].

En la Guía para la Industria del año 2014 desarrollada para la aprobación expedita de nuevas drogas y productos biológicos para condiciones serias[4], la FDA (Food and Drug Administration) explicita las condiciones para lo que se denomina "Aprobación Acelerada": 1) Un producto para una afección grave o potencialmente mortal 2) En el que se determinó que éste tiene un efecto sobre un punto final sustituto que razonablemente prediga el beneficio clínico; o un punto final clínico que pueda medirse antes que se produzca una situación de morbilidad irreversible o la mortalidad; u otro beneficio clínico teniendo en cuenta la gravedad, rareza, o

prevalencia de la condición y la disponibilidad o falta de tratamientos alternativos, 3) para las drogas a las que se les concedió aprobación acelerada se les requiere ensayos durante la comercialización (fase IV) confirmatorios, que verifiquen y describan el efecto anticipado referido a la morbilidad irreversible o la mortalidad u otro beneficio clínico.

Este sistema de aprobación resultó desde el primer momento controvertido. El clofibrate, una droga aprobada en el año 1963 para disminuir el colesterol y los triglicéridos en sangre, a pesar de su éxito el control de dichas variables, se documentó en el año 1984 que aumentaba la mortalidad un 47% entre los tratados respecto a los controles mientras se administraba el fármaco y un 5% una vez suspendido el tratamiento [5], discontinuándose su uso recién en el año 2002[6][7]

Otras drogas posteriormente debieron ser retiradas del mercado por incrementar la mortalidad a pesar del efecto beneficioso en las variables subrogantes, una de las más conocidas es la rosiglitazona utilizadas en el control de la glucemia[8]. El antiarrítmico Vernakalant fue aprobado por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) en el año 2010 y desaconsejado su uso por el Comité Asesor de Drogas Cardiovasculares y Renales de la FDA por efectos adversos[9][10]

Lo mencionado más arriba no significa que deba rechazarse absolutamente la utilización de variables subrogadas en lugar de variables clínicas relevantes. La carga viral en HIV resultó especialmente útil en la evaluación de drogas en pacientes portadores y enfermos de SIDA[11] pero esto no admite la violación del principio de precaución en situaciones donde los beneficios y los riesgos son desconocidos, ni del preventivo-cautelar (cuando la probabilidad de los riesgos no pueden ser cuantificados) a diferencia del principio de prevención (cuando los riesgos y los beneficios pueden ser ponderados)[12]

A las drogas aprobadas en forma acelerada se les requiere “confirmar” el beneficio durante la fase de comercialización (fase IV), expresión equívoca, pues el beneficio es supuesto con lo cual lo que se le solicita realmente es probar (no confirmar) la eficacia y la efectividad (eficacia es la medida de efecto favorable en un ensayo clínico y efectividad el efecto favorable en la vida real). De esta manera, la fase IV (destinada al estudio de los efectos adversos y la efectividad en la vida real) deviene híbrida al introducir una droga todavía experimental como si fuese un tratamiento probado. Esto genera, en los pacientes y profesionales tratantes, la idea de que están implementando un procedimiento terapéutico de eficacia probada cuando en realidad, al mismo tiempo que se trata al paciente se está evaluando la eficacia del procedimiento (generando de alguna manera el fenómeno llamado “falacia terapéutica” o “misconceptiontherapeutic” entendido, en este caso, como la creencia del paciente que está recibiendo un tratamiento de eficacia confirmada[13]). Esta situación cuestiona el principio de autonomía y del adecuado consentimiento

informado en relación al paciente y el de una adecuada ponderación de beneficios y riesgos por parte de los terapeutas, quienes pueden considerar esta droga cuasi-experimental como estándar de tratamiento [14][15].

El 27 de marzo de 2020 en BloombergBusinessweek , Emma Court publica con el título de "TheProblemWiththeFDA's Quick-ApprovalProcessforDrugs" ("El problema con el proceso de aprobación rápida de medicamentos de la FDA" que aquí reproducimos tal como fue traducido en el boletín de Salud y Fármacos)[16] el cuestionamiento en relación al mecanismo de aprobación acelerada del medicamento de nombre comercial Makena (nombre comercial para el caproato de 17-hidroxiprogesterona en EEUU) que fuera aprobado por la agencia estadounidense: "Una década después de que la agencia diera el visto bueno a Makena, para prevenir nacimientos prematuros, no está claro que el medicamento funcione."

La autora afirma que en los diez años que permaneció autorizado ese principio activo con la indicación de reducir el riesgo de nuevos casos de partos prematuros en mujeres, el laboratorio AmagPharmaceuticalsInc produjo y logro más de 300 millones de dólares en ventas por año. Finaliza su artículo con la frase: "EN POCAS PALABRAS: los fabricantes de medicamentos cuentan con un proceso regulatorio acelerado para que los tratamientos críticos lleguen a los pacientes más rápidamente. El caso de Makena está poniendo en tela de juicio las aprobaciones rápidas."

En New EnglandJournal of Medicine se publicó que el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) propuso la retirada de la aprobación de Makena[17] y devela en su análisis las vulnerabilidades de los procesos de aprobación rápida de la FDA donde, como ya se dijo anteriormente, se dispone que las etapas de uso comercial extendido deben certificar la eficacia y seguridad ciertas del mismo. Los autores manifiestan que la FDA fundó su aprobación rápida en 2011 en un solo ensayo sobre 463 mujeres y que en un estudio post-comercialización sobre 1708 mujeres de nueve países para recibir Makena o placebo no se demostró un efecto sobre el criterio de valoración sustituto del parto prematuro, lo que contradice los resultados del ensayo 002, ni tampoco mostró un efecto sobre los resultados neonatales.

Sobre la base de la totalidad de las pruebas, el CDER concluyó que se justificaba la retirada de Makena y a continuación remata contra estos procesos de aprobación rápida que delegan en la post-comercialización, o sea al uso legal extendido, la responsabilidad de probar la eficacia de lo aprobado: "Si los resultados inconsistentes de los ensayos hubieran estado disponibles en el momento de la solicitud de comercialización inicial, habríamos llegado a la conclusión de que no había pruebas de eficacia suficientes."

El “caso Makena” aún permanece entre los pliegues de la burocracia de esa agencia: se considera poco probable que la FDA lo retire del mercado para esa indicación y, aun cuando así procediese, es probable que los médicos continúen utilizándolo recurriendo a genéricos[18].

“El caso Makena” no es un ejemplo aislado que interpela el mecanismo de aprobación rápida. En un artículo de Peter Loftus publicado en The Wall Street Journal de julio de 2019 y reproducido en el Boletín de la organización Salud y Fármacos de octubre de 2019, se expresa con claridad desde el título que “La vía de aprobación acelerada se ha convertido en rutina”[19]. El autor aporta información contundente: “En 2018, la FDA aprobó 43 medicamentos por la vía acelerada, lo que representa el 78% de todos los medicamentos aprobados. Hace una década por esta vía sólo habían aprobado 10, o el 38% del total” y “la mayoría de los medicamentos oncológicos se aprueban por la vía acelerada, sin que se haya demostrado que alargan la vida de los pacientes más que un placebo u otros medicamentos. [...] El problema es que cada vez se comercializan más medicamentos con menos evidencia de ser efectivos, a veces exponiendo a quiénes los consumen a riesgos innecesarios, y ocasionando grandes erogaciones financieras a los programas públicos, los seguros privados y a los propios pacientes.”

Loftus ejemplifica con el medicamento oncológico de nombre comercial Latruvo (olaratumab) que fuera aprobado rápidamente en el año 2016 sobre la base de resultados sobre experimentación en 133 pacientes con cáncer, y expone las consecuencias económicas de estos procesos. Menciona que tres años después de haberse aprobado su comercialización se constató su falta de eficacia, pero en el intervalo el laboratorio Eli Lilly facturó cifras considerables: con un precio de US\$17.000 al mes para cada tratamiento, sólo en EEUU 5000 pacientes fueron tratados con Latruvo.

En el mismo artículo el autor aporta casuística sobre la baja eficacia comprobada post-registro de los medicamentos oncológicos, pero a su vez destaca cierto aumento en la “laxitud” de los procedimientos de aprobación acelerada por parte de la FDA. Pone de manifiesto una evolución preocupante: “De todos los medicamentos oncológicos que la FDA aprobó por la vía acelerada entre 2015 y 2018, en el momento de la aprobación solo el 19% habían probado alargar la supervivencia general, mientras que entre los aprobados en el periodo 2011-2014, el 26% lo habían hecho”.

Un editorial del British Medical Journal del año 2019 titula que “Evidencia defectuosa respalda la aprobación de nuevos medicamentos contra el cáncer” [20]: Se evaluó la supervivencia global como criterio de valoración principal en sólo el 26% de los ensayos de nuevos fármacos contra el cáncer e indicaciones aprobadas en Europa de 2009 a 2013. Las aprobaciones restantes se basaron en medidas sustitutivas

como supervivencia libre de progresión o tasa de respuesta, las que tienen una baja o modesta correlación con la supervivencia general". "Los ensayos confirmatorios posteriores a la aprobación encontraron una ventaja de supervivencia para solo 19/93 (20%) medicamentos contra el cáncer con aprobaciones aceleradas en Estados Unidos de 1992 a 2017. La calidad de vida y la seguridad también son importantes para los pacientes. Sin embargo, en sólo 17/53 (32%) medicamentos contra el cáncer aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU y la Agencia Europea de Medicamentos de 2003 a 2013 se realizaron pruebas de ensayos clínicos de una mejor calidad de vida. La seguridad del paciente mejoró en 8 (15%) medicamentos contra el cáncer, pero empeoró en 24 (45%)"

Esto motivó que Carlos E Durán, Martín Cañas y Thierry Christiaens, redactaran una carta a la editorial de la revista con un título muy significativo: "Las decisiones de la EMA y la FDA basadas en evidencia defectuosa para aprobar nuevos medicamentos contra el cáncer afectan negativamente a los pacientes latinoamericanos"[21] Los autores justifican su envío por una alerta : "Nos gustaría llamar la atención de sus lectores sobre el impacto de la ciencia débil sobre las decisiones regulatorias fuera de las fronteras europeas y estadounidenses. Varios países de América Latina (AL), incluidos México, República Dominicana, Argentina, Ecuador, Perú, Paraguay, Uruguay y El Salvador, han adoptado regulaciones que abrevian el proceso de aprobación de nuevos medicamentos en caso de aprobación previa por parte de la EMA, la FDA y algunos otros. Estas regulaciones establecen que una vez que un fabricante pudo cumplir con los requisitos solicitados por los llamados reguladores fuertes, la autoridad reguladora local tomará esa autorización como la prueba definitiva para autorizar el medicamento bajo un procedimiento de vía rápida. Después de un recorrido por la situación en varios países de AL afirman que "en 2016, el regulador argentino (ANMAT) autorizó 15 nuevos medicamentos contra el cáncer mediante un proceso de estandarización similar; solo 4 de estos fármacos han mostrado algún valor terapéutico añadido. Además, la EMA y la FDA han implementado procedimientos para acortar los procesos de autorización de comercialización de ciertos medicamentos. En el marco de estos programas, los medicamentos podrían autorizarse sobre la base de ensayos de fase II, ensayos de un solo grupo y criterios de valoración sustitutos. Agregan los autores que ya está demostrado "que la mayoría de los medicamentos contra el cáncer que inicialmente mostraron resultados positivos en los resultados sustitutos más tarde tuvieron resultados decepcionantes" y que "las autoridades reguladoras rara vez son capaces de reaccionar, digamos revocar la autorización, cuando surgen nuevas pruebas contrastantes; y ya es demasiado tarde, la droga ya está en el mercado". En una de las frases finales de la carta al BMJ expresan su satisfacción si logran "alentar a los reguladores latinoamericanos a tomar la iniciativa y, por lo tanto, fortalecer los requisitos de registro para nuevos medicamentos"...aún aceptando las limitaciones existentes para concretarlo.

Se citan algunos ejemplos solo para destacar la trascendencia de la afirmación de que el mecanismo de aprobación acelerada puesto en marcha primero por la FDA y luego seguido por la EMEA se está constituyendo en un mecanismo habitual para el registro de “novedades” farmacéuticas o en términos más generales para las NEM (nuevas especialidades medicinales). La aprobación rápida se sustenta en el acortamiento de los tiempos de registro y la aceptación para demostrar “provisoriamente” la eficacia de un principio activo o combinaciones, en variables sustitutas o subrogadas (validadas o no) y la postergación de la validación plena en las etapas de comercialización de los productos o estudios en fase IV.

La trascendencia para muchos países de AL entre ellos la Argentina es enorme en razón de las normas de registro de medicamentos que otorgan supremacía a las determinadas por los denominados países de alta vigilancia sanitaria. En los hechos lo aprobado en esos países es aprobado concurrentemente en AL cuando la industria farmacéutica lo requiera. Nos encontramos, por otro lado, en la situación eventual de tener que aprobar drogas comercializadas en Europa que la FDA rechaza aprobar o viceversa.

A PROPOSITO DEL ADUCANUMAB Y EL REGIMEN DE APROBACION ACELERADA

El 7 de junio la FDA anunció la aprobación de Aducanumab para tratar personas con Enfermedad de Alzheimer mediante el régimen de aprobación acelerada basado la mejoría de variables sustitutas y en un supuesto beneficio a ser probado en fase IV [22]

Basados en que se trata de una enfermedad grave y prevalente (condición 1), que la droga actúa disminuyendo las placas de amiloide en el cerebro (variable sustituta o subrogada) y que tendría un rol fisiopatológico en el desarrollo de la enfermedad (condición 2), se presume una eficacia terapéutica a ser probada en la fase IV (condición 3).

Sin embargo, estas consideraciones se dieron luego que dos estudios (el ENGAGE y el EMERGE) que se realizaron en pacientes con DETERIORO COGNITIVO MENOR Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER LEVE, con confirmación de las placas de amiloides mediante TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES, mostraron resultados clínicos contradictorios: uno no mostró ningún beneficio (el ENGAGE) y el otro un beneficio clínico no relevante en el subgrupo de pacientes con dosis altas; si bien ambos estudios mostraron una reducción del número de placas de amiloide [23]. Todos los pacientes empeoraron su condición inicial, pero la evolución fue un poco, y sólo un poco, más lenta en el subgrupo mencionado.

En relación a la seguridad, ambos estudios mostraron eventos adversos: 30 a 40% mostraron anomalías en las placas de amiloide reveladas con estudios de resonancia nuclear magnética cerebral (edema y microhemorragias) [24]. Un mayor número de pacientes que recibieron el aducanumab, debieron abandonar el tratamiento por efectos adversos que los que estaban con placebo.

En relación al precio directo del tratamiento, se calcula una cifra algo mayor a 50 mil dólares paciente año. El ICER (Institute for Clinical and Economic Review), bajo el supuesto que se confirme la eficacia del aducanumab, calcula que su precio debiera ser de U\$S 3000 a 8400 para que resulte una adecuada relación costo-eficacia (85% a 95% menos del precio anunciado) [25]

El Comité Asesor de Medicamentos para el Sistema Nervioso Central y Periférico que evaluó los datos concluyó que no había evidencias suficientes para respaldar la eficacia del tratamiento y votó en contra de su aprobación. Tampoco apoyó su aprobación el grupo de estadística que evaluó los datos.

Sin embargo, en una decisión controvertida que motivó editoriales en las dos revistas de ciencia más importantes de EEUU [26][27] y numerosos artículos [28] la FDA consideró que podía aprobarse en forma acelerada, lo que motivó la renuncia de algunos miembros de la Comisión arriba mencionada y que se decidiese llevar a cabo una auditoría interna. En otro orden, la FDA aprobó el aducanumab para todo paciente con Alzheimer cuando los dos estudios mencionados solamente incluyeron pacientes con compromiso cognitivo menor o mínimo y Enfermedad de Alzheimer leve. Esta decisión fue revertida, circunscribiendo la indicación a los pacientes con deterioro cognitivo menor y demencia de Alzheimer leve, en respuesta al escándalo desatado.

En ese marco, dado los cuestionamientos científicos y también éticos que pueden hacerse a la decisión de aprobación, debemos plantearnos los alcances que tiene el decreto 150/92 respecto al carácter "automático" del registro de estudios aprobados y comercializados en los países del anexo 1 [29], que ingresan al mercado con la condición de "acelerados".

ASPECTOS JURÍDICOS DE LA INSCRIPCIÓN AUTOMÁTICA (ART. 4 DECRETO 150/1992)

La ley nacional de procedimientos administrativos, (Ley 19549), establece en su artículo 10, que por regla el silencio de la administración debe interpretarse como negativa, y establece que sólo mediando disposición expresa puede otorgársele sentido positivo a dicho silencio.

El Código Civil y Comercial, (no aplicable en forma directa a relaciones administrativas, sino por vía supletoria y analógica), regula en el art. 264 La manifestación tácita de voluntad, las que deja sujeta a actos de certidumbre de la voluntad, y carece de eficacia cuando la ley o convención exigen manifestación expresa.

La Corte Suprema de Justicia, ha sostenido que el silencio de la administración no vale como consentimiento tácito de los órganos estatales ya que se trata de una conducta inapta para ser considerada como una manifestación positiva de voluntad, pues salvo disposición expresa del orden normativo, el silencio debe ser interpretado en sentido negativo. (Arts. 913, 918, 919, 1145, 1146 del Código Civil y 10 de la ley 19.549.) Nada debe tomarse como concedido sino cuando es dado en términos inequívocos o por una implicancia igualmente clara. La afirmación necesita ser demostrada, el silencio es negación y la duda es fatal para el derecho del particular. (CSJN, Maruba S.C.A. Empresa de Navegación Marítima, 1998, Fallos, 308: 618.

Y en el mismo sentido: La institución del silencio positivo, admitida expresamente en sistemas como el español y, en menor medida, el argentino donde la regla es el silencio negativo, debe ser interpretada en forma restrictiva, toda vez que el silencio positivo aparece como algo sumamente peligroso: un instrumento que ampara la realización lícita de una actividad sometida a control, sin que este control se realice efectivamente; esto es, sin que la actividad del particular aparezca reconciliada con la legalidad mediante el acto catártico y sacramental de la autorización administrativa (CSJN, LA LEY, 1991-D, 148)

El silencio administrativo, se caracteriza como una ficción jurídica que la ley establece en beneficio de todo ciudadano en su relación con el Estado, y como remedio y complemento de la obligación estatal de resolver toda petición. Siendo este deber derivado del derecho de petición garantizado en el art. 14 de la Constitución nacional.[30]

Esto refleja en el ámbito del derecho público y administrativo en particular, la tensión siempre existente entre las prerrogativas de la administración y las garantías de los particulares.

El silencio positivo, la doctrina jurídica lo caracteriza como una sustitución de la técnica de la autorización o aprobación previa, por la de un veto durante un plazo limitado pasado el cual, lo pedido por el requirente se entiende otorgado.[31]

Mediante el art. 4 del Decreto 150/1992, que fija las Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos, se estableció que "*...Las especialidades medicinales autorizadas para su consumo público en el mercado interno en al menos uno de los*

países que se indican en el Anexo I del presente decreto, podrán inscribirse para su importación en el Registro de la autoridad sanitaria nacional. Dicha inscripción tendrá carácter automático... (Lo subrayado me pertenece)

Esta norma, ¿puede ser interpretada en el sentido de disposición expresa, y como excepción a la regla del art. 10 de la ley 19549, para ser considerada un caso de silencio administrativo con sentido positivo.?

Primer crítica: Solo puede darse este supuesto cuando, ante el silencio, se dé (a posteriori) el cumplimiento exacto y preciso de todas las formalidades legales, y no por ello puede admitirse que tal silencio administrativo pueda prosperar cuando lo concedido por el silencio no puede autorizarse con arreglo a la ley.[32]

Segunda crítica: La disposición expresa que otorga al silencio administrativo sentido positivo, debe ser de jerarquía jurídica igual o superior a las normas que regulan la actividad. En el caso concreto la Ley 16.463 de medicamentos regula la actividad, por ende solo por ley debería darse la excepción en forma expresa para dar posibilidad de una autorización de carácter tácito y automático. Como refuerzo de lo expuesto, el art. 1 de dicha ley describe todas las actividades reguladas (importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito, de drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana), y en su artículo 2 con claridad establece que dichas actividades *"...sólo podrán realizarse, previa autorización y bajo el contralor del Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública."*, por lo que solo mediante otra ley debió exceptuarse el carácter previo de la autorización que surge del art. 2.

Tercer crítica: Si bien, es viable otorgar legislativamente al silencio administrativo un efecto positivo o de cesión de prerrogativas desde el Estado, ello tiene limitaciones en función a los valores constitucionales y convencionales derivados de los principios de la bioética, que están en juego y en particular por los deberes constitucionalmente confiados a la administración por el constituyente. En el caso del art. 4 del decreto 150/92, el silencio positivo que importa el registro automático, no puede ser constitucionalmente admisible respecto a peticiones particulares cuyo contenido se encuentre referido a actividades en las cuales la Administración tiene deberes concretos de tutela en atención a la protección de otros derechos fundamentales, como el de la dignidad de las personas o de intereses colectivos.[33]

DERECHO A LA SALUD

CRÍTICA: LEGISLACIÓN SANITARIA: PROVISIONALIDAD. EJERCICIO DEL ACCESO EQUITATIVO A LOS SERVICIOS DE SALUD. RESPETO DEL DERECHO A LOS AVANCES DE LA CIENCIA. PROPUESTA DE MODIFICACIÓN Y ADECUACIÓN DEL DECRETO 150/1992.

Mediante el art. 4 del Decreto 150/1992, se permite la inscripción automática, de especialidades medicinales aprobadas para el consumo en al menos un país del Anexo I de dicho decreto. Tanto del texto de dicho decreto como de la Resolución Conjunta 470/92 surge como único requisito para dicha inscripción la presentación por ante la ANMAT de la certificación oficial vigente de dicha autorización en el país de origen con mas la documentación requerida en los inc. C y D del art.3 referido decreto. Es decir, la Agencia Nacional no revisara y estudiara la modalidad (forma) de aprobación de la especialidad medicinal en el país de origen. No se requerirá la documentación que sustente la calidad, seguridad y eficacia.

Tal procedimiento, nos conduce a que en la actualidad sean inscriptos en nuestro país fármacos que han pasado por el programa de la FDA de aprobación acelerada[34] el cual se basa en un criterio de valoración clínico intermedio o sustitutivo , que incluye a medicamentos que tratan afecciones graves, bajo el argumento de ayudar a asegurar que las terapias sean aprobadas y estén disponibles a los pacientes tan pronto como se pueda concluir que el beneficio de las terapias justifica sus riesgos. Puntualizamos que dicho programa data del año 2014, por lo cual el decreto aquí en análisis no podría haber considerado como variante tal mecanismo de aprobación.

El decreto bajo critica, tras casi 30 años de vigencia, no ha contado con una actualización/ revisión, en materia de la adecuación del mismo a la normativa específica tanto nacional como internacional, posterior a su entrada en vigencia en materia de investigaciones clínicas en seres humanos. Así a modo de ejemplo, no se lo ha convalidado con la Resolución del MS 1480/2011 que instituye la Guía para Investigaciones con Seres Humanos, la cual se complementa con el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica instaurado por la Disposición 6677/10. Ni con las sucesivas revisiones de la Declaración de Helsinki (ultima revisión en 2013), o con las Guías Éticas Internacionales para la Investigación Médica en Seres Humanos (CIOMS 2002 - Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas).

Lo cual implica un fiel incumplimiento del principio rector de provisionalidad (revisión periódica ante los avances de la ciencia[35]) en materia de legislación sanitaria, mediante la que se regulan derechos fundamentales de la persona humana, como los derechos a la salud y a la vida.

La violación a dicho principio rector, en el caso concreto implica desoír la normativa específica que regula las investigaciones clínicas en seres humanos en nuestro país, requiriéndose en la actualidad, por consecuencia la modificación del referido decreto (el cual hasta podría interpretarse derogado ante la sanción de normativa posterior de mayor rango constitucional).

Otro principio afectado con el procedimiento cuestionado (Decr. 150/92), es el precautorio.

Cuando hablamos de precaución debemos entender que nos estamos refiriendo a no dañar, presumiendo que no contamos con elementos necesarios para asegurar razonablemente que tal daño no se produzca, ya que si supiéramos cabalmente el daño a producir estaríamos de manera directa frente a un acto maleficente.

Ahora bien esto significa sencillamente (aunque de por si grave) no dañar orgánicamente a un paciente cuyo estado de vulnerabilidad es muy alto utilizando una droga experimental (no un medicamento probado en ensayos experimentales y que estos hayan dado razón de eficacia, efectividad y seguridad)

Si bien como ya se señaló esto es ya de gravedad ética sustantiva, no es el único daño a considerar, también debería tomarse en cuenta el agravio que significa para la veracidad la aprobación de una droga experimental sin todos los requerimientos necesarios, otorgándole el rango de "medicamento" cuyo significado social es absolutamente diferente al de una sustancia en investigación.

Otro aspecto no menos dañino a evitar precautoriamente en este tipo de procedimiento (aprobación acelerada) sin beneficio clínico evidente, es aquel que debe contemplar el impacto que el costo de tales drogas de las que no se ha conseguido probar, eficacia, efectividad y seguridad, puedan causar al Estado o a terceros pagadores ya que se traslada a estos ese costo al incluirlos en un vademécum como fármacos cuando de hecho no lo son, ya que no se ha podido probar un beneficio clínico y tampoco se ha podido descartar años posibles, que puedan ser balanceados éticamente con tal potencial beneficio.

Este principio guarda correlación directa con uno de los tres preceptos jurídicos consagrados por el jurista romano Ulpiano, "*alterum non laedere*", que se traduce como el deber de no dañar a nadie, y que ha sido reconocido por la jurisprudencia de la Corte Suprema de Justicia de la Nación, como fundamento del concepto de reparación ("Santa Coloma" Fallos, 308:1160, "Aquino" Fallos 327:3753, "Diaz, Timoteo" Fallos 329:473).

Dado el análisis aquí realizado y tomando en consideración normativa de derecho comparado[36], proponemos la realización de una modificación del decreto

150/1992, en su art. 4. mediante la cual se establezca que para la inscripción de especialidades medicinales aprobadas mediante el régimen de acelerado en un país enlistado con características de alta vigilancia sanitaria (del anexo I del decreto), se deberá presentar documentación la que será sometida a revisión por la Administración Nacional a los fines de acreditar la calidad, seguridad, eficacia y valor terapéutico del producto.

Tal modificación se sustenta en la plena aplicación de los principios de precaución y prevención del daño descritos, así como en el acceso equitativo de los ciudadanos de nuestro país a los avances de la ciencia[37], especialmente cuando no hay una alternativa terapéutica satisfactoria, conservando los estándares adecuados de seguridad y eficacia, respetando de este modo el bienestar general y afianzamiento de la justicia.

Tal procedimiento conducirá a extremar la solidez, revisión y actualización permanente de los aspectos procedimentales, de capacitación, éticos y metodológicos, desde la solicitud de autorización y durante su desarrollo, respetando las fuentes primarias de la legislación sanitaria (CN y bloque de normas de derecho internacional de DDHH).

Coordinador: Ignacio Maglio

Secretaria: Mónica Heinzmann

Comisión Redactora: Juan Carlos Celhay, Nano Di Sarli, Sofía Girotti Blanco, Sergio E Gonorazky, Ricardo Martínez, Víctor Penchaszhadeh, Juan Schuhmacher

- [1] ¿Cuándo y por qué se creó la FDA? | FDA n.d. <https://www.fda.gov/about-fda/respuestas-preguntas-frecuentes-sobre-la-fda/cuando-y-por-que-se-creo-la-fda> (accessed July 31, 2021).
- [2] Administración de Medicamentos y Alimentos - Wikipedia, la enciclopedia libre n.d. https://es.wikipedia.org/wiki/Administración_de_Medicamentos_y_Alimentos (accessed July 31, 2021).
- [3] Stahl JW, Peter M, Hutt B. A History of Accelerated Approval: Overcoming the FDA's Bureaucratic Barriers in order to Expedite Desperately Needed Drugs to Critically Ill Patients. Harvard Libr 2005;97. <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8852155/Stahl05.pdf?sequence=3&isAllowed=y> (accessed July 31, 2021).
- [4] Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review | FDA n.d. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review> (accessed July 31, 2021).
- [5] WHO COOPERATIVE TRIAL ON PRIMARY PREVENTION OF ISCHAEMIC HEART DISEASE WITH CLOFIBRATE TO LOWER SERUM CHOLESTEROL: FINAL MORTALITY FOLLOW-UP. Report of the Committee of Principal Investigators. Lancet 1984;324:600–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)90595-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)90595-6).
- [6] CLOFIBRATE n.d. <https://drugs.ncats.io/drug/HPN91K7FU3> (accessed July 31, 2021).
- [7] Clofibrate - Wikipedia n.d. <https://en.wikipedia.org/wiki/Clofibrate> (accessed July 31, 2021).
- [8] Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med 2007;356:2457–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA072761>.
- [9] FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) Meeting Topic: New Drug Application 22034 Vernakalant Hydrochloride Injection for the Rapid Conversion of Recent Onset Atrial Fibrillation 2 2019.
- [10] Vernakalant - Wikipedia n.d. https://en.wikipedia.org/wiki/Vernakalant#cite_note-5 (accessed July 31, 2021).
- [11] Shoko C, Chikobvu D. A superiority of viral load over CD4 cell count when predicting mortality in HIV patients on therapy n.d. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3781-1>.

- [12] Gonorazky SE. Principio de precaución en investigación biomédica, seguridad, obligaciones post-investigación y eficacia terapéutica supuesta de las drogas experimentales: Violaciones a la dignidad de los pacientes. *SaludColect* 2011;7:149. <https://doi.org/10.18294/sc.2011.370>.
- [13] Kimmelman J. The therapeutic misconception at 25. *Hastings Cent Rep* 2007;37:36–42.
- [14] NACI H, WOUTERS OJ, GUPTA R, IOANNIDIS JPA. Timing and Characteristics of Cumulative Evidence Available on Novel Therapeutic Agents Receiving Food and Drug Administration Accelerated Approval. *Milbank Q* 2017;95:261. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12261>.
- [15] Kesselheim AS, Woloshin S, Eddings W, Franklin JM, Ross KM, Schwartz LM. Physicians' knowledge about FDA approval standards and perceptions of the "breakthrough therapy" designation. *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;315:1516–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16984>.
- [16] El problema que genera la FDA al aprobar un medicamento velozmente - *Salud y Fármacos* n.d. https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ago202003/12_el/# (accessed July 30, 2021).
- [17] Chang CY, Nguyen CP, Wesley B, Guo J, Johnson LL, Joffe H V. Withdrawing Approval of Makena — A Proposal from the FDA Center for Drug Evaluation and Research. *N Engl J Med* 2020;383:e131. <https://doi.org/10.1056/NEJMP2031055>.
- [18] Makena. Medicamento que se convirtió en símbolo de la manipulación de precios fracasa en un ensayo clínico - *Salud y Fármacos* n.d. https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may201901/13_ma/ (accessed July 31, 2021).
- [19] Loftus P. La vía de aprobación acelerada se ha convertido en rutina - *Salud y Fármacos* n.d. https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/nov201903/25_la/ (accessed July 30, 2021).
- [20] Mintzes B, Vitry A. Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs. *BMJ* 2019;366:10–1. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5399>.
- [21] Durán CE, Cañas M, Chistiaens T. EMA and FDA decisions based on flawed evidence to approve new cancer drugs negatively affect Latin American patients. *BMJ* 2019;367:6017. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6017>.
- [22] Nervous C. FDA 's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer ' s Disease What the Data Show The Devastation of Alzheimer ' s Disease 2021:1–3.

- [23] Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's Dement* 2021;17:696–701. <https://doi.org/10.1002/alz.12213>.
- [24] ICER. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value Draft Evidence Report Prepared for 2021. <https://icer.org/assessment/alzheimers-> (accessed July 31, 2021).
- [25] Alzheimer's Disease - ICER n.d. <https://icer.org/assessment/alzheimers-disease-2021/> (accessed July 31, 2021).
- [26] Perlmutter JS. FDA's green light, science's red light. *Science* (80-) 2021;372:1371–1371. <https://doi.org/10.1126/science.abk0575>.
- [27] A carte blanche approval in Alzheimer's. *Nat Biotechnol* 2021;22. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00995-4>.
- [28] Kuller LH, Lopez OL. ENGAGE and EMERGE: Truth and consequences? *Alzheimer's Dement* 2021;17:692–5. <https://doi.org/10.1002/alz.12286>
- [29] Decreto 150/92. INFOLEG n.d. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/5000-9999/8196/norma.htm> (accessed July 31, 2021).
- [30] SOTELO DE ANDREU MIRTA G., "El Silencio de la Administración" , en AA.VV; Procedimiento Administrativo, jornadas organizadas por la Universidad Austral, Bs. As. 1998, pág. 49.
- [31] GARCIA DE ENTERRIA EDUARDO, "Sobre el silencio administrativo y recurso contencioso"⁴⁷, pág. Revista de Administración Pública nº. 224.
- [32] TARQUINI BRUENO Daniela; LOPEZ María Natalia; ESPINOSA ARABAOLAZA María Constanza; "El Silencio De La Administracion Publica En El Procedimiento Administrativo"; Universidad Nacional De La Pampa Facultad De Ciencias Economicas Y Juridicas; Seminario Sobre Aportaciones Teóricas y Técnicas Recientes, Año 2016, disponible en: http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/rdata/tesis/e_tarels405.pdf (fecha de consulta 14-7-2021).
- [33] Juan Carlos Morón Urbina, "Perspectiva Constitucional del Silencio Administrativo Positivo ¿Quién Calla Otorga? ¿Pero qué Otorga?"; Revista Derecho y Sociedad. Asociación Civil Nro. 29; disponible en: Dialnet-PerspectivaConstitucionalDelSilencioAdministrativo-7792782.pdf

[34] Guidance for Industry. Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Biologics, May 2014

[35] A modo de ejemplo normativa que cumple con la aplicación de dicho principio: Ley 23753 Art. 5° — La Autoridad de Aplicación de la presente ley establecerá Normas de Provisión de Medicamentos e Insumos, las que deberán ser revisadas y actualizadas como mínimo cada 2 (dos) años, a fin de poder incluir en la cobertura los avances farmacológicos y tecnológicos, que resulten de aplicación en la terapia de la diabetes y promuevan una mejora en la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

[36] Decreto Supremo N°011-2016 y 013-2016 y su disposición complementaria final única. DIGEMID. Ministerio de Salud de Peru.

[37] Derecho al progreso científico: reconocido por el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, el cual fue ratificado por nuestra nación en su Art. 15. 1. Asi también reconocido por la Declaración Americana de Derechos y Deberes del Hombre en su art. 13 y jurisprudencia: CASO ARTAVIA MURILLO Y OTROS ("FECUNDACIÓN IN VITRO") VS. COSTA RICA, 28-11-2012, Corte Interamericana de Derechos Humanos.