

# ENFOQUE REGULATORIO Y ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA POR PARTE DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, DURANTE EL PERÍODO DE LA PANDEMIA DE COVID-19

## Regulatory approach and analysis of clinical pharmacology studies by the National Administration of Medicines, Food and Medical Devices during the COVID-19 pandemic

Laura Traversi\*, María Alejandra Murias\*, María Laura Gonzalez\*, Cristina Papayannis\*, Claudia Carolina Delgado\*, María Gabriela Spelta\*, Inés Sammartino\*, Fanny Kataife\*, Nelida Agustina Bisio\*

*Departamento de Ensayos Clínicos, Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia: Laura Traversi.

Contacto: [laura.traversi@anmat.gob.ar](mailto:laura.traversi@anmat.gob.ar)

\*Estos autores contribuyeron equitativamente al desarrollo del trabajo

Recibido: 03 de septiembre de 2021. Aprobado: 25 de octubre de 2021.

### RESUMEN

El Departamento de Ensayos Clínicos de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) realiza las actividades de evaluación y fiscalización de los estudios de farmacología clínica comprendidos dentro del ámbito de aplicación y alcance de la Disposición ANMAT 6677/10. La pandemia declarada por la Organización Mundial de la Salud, a consecuencia del virus SARS-COV-2, exigió a las agencias regulatorias del mundo una rápida adaptación para ser capaces de plantear medidas y ofrecer respuestas con la celeridad que la emergencia sanitaria requería. Por un lado, la comprensión de la epidemiología y el espectro clínico de la enfermedad por coronavirus fueron evolucionando, y el conocimiento de la carga de la enfermedad resaltó la necesidad médica urgente de desarrollar vacunas y medicamentos como estrategias de prevención y tratamiento para esta patología. Esta situación generó que la investigación clínica farmacológica adquiriera un rol protagonista en la búsqueda de respuestas a esta enfermedad, científicamente sólidas y en el menor tiempo posible. Por otro lado, se debían preservar las actividades de investigación clínica de calidad que se estaban llevando a cabo, protegiendo la seguridad y el bienestar de los participantes de los estudios, y evitando la diseminación viral y saturación del sistema de salud. A consecuencia de ello, con este trabajo, se propone realizar una descripción de las medidas adoptadas en pandemia por el Departamento de Ensayos Clínicos de ANMAT, y analizar los estudios de farmacología clínica para COVID-19 recibidos y autorizados en ANMAT durante el período comprendido entre el 1 de mayo de 2020 y el 03 de agosto de 2021.

**Palabras clave:** estudio clínico, COVID-19, pandemia.

### ABSTRACT

The Department of Clinical Trials of the Directorate of Evaluation and Registration of Medicines of the National Administration of Medicines, Food and Medical Devices (ANMAT) carries out the inspection and evaluation activities of clinical pharmacology studies within the scope of application of ANMAT Provision 6677/10. The pandemic declared by the World Health Organization due to the SARS-COV-2 virus forced the regulatory agencies around the world to quickly adapt in order to be able to propose measures and offer responses at the speed that the health emergency required. On the one hand, the understanding of both epidemiology and clinical spectrum of coronavirus disease has evolved, and the knowledge of the disease burden stressed the medical need to urgently develop vaccines and drugs as a prevention and treatment strategies for this pathology. This situation caused clinical pharmacology research to acquire a leading role in the search for answers to this disease, scientifically sound and in the shortest possible time. On the other hand, the quality of clinical research activities being carried out had to be preserved, ensuring the safety and welfare of the study participants, and also, avoiding viral dissemination and saturation of the health system. As a result, the purpose of this work is to make a description of the measures adopted in the pandemic by the Department of Clinical Trials of ANMAT, and to analyse the clinical pharmacology studies on COVID-19 received and authorized by ANMAT from May 1, 2020 to August 3, 2021.

**Keywords:** clinical trial, COVID-19, pandemic.

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se informó acerca de un grupo de casos de neumonía grave de causa desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China. El 7 de enero de 2020 se aisló, a partir de muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior de 4 casos, una nueva cepa de coronavirus (CoV-2, para diferenciarlo de la cepa que produjo un brote en 2003, CoV-1) perteneciente a la misma familia de los virus que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de SARS-CoV-2 constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional, y al 28 de febrero se habían notificado más de 80.000 casos confirmados en todo el mundo. El 11 de marzo de 2020, la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 fue declarada pandemia por la OMS. Al 12 de mayo de 2020, se habían confirmado más de 4,2 millones de casos de COVID-19 en el mundo, y más de 290.000 muertes fueron atribuidas a la enfermedad<sup>[1-3]</sup>.

La crisis de salud global de la pandemia COVID-19 exigió el desarrollo rápido de tratamientos y vacunas preventivas a una escala mundial sin precedentes, maximizando la eficiencia y productividad. La investigación clínica se ha adaptado en pos de ello. Los científicos han aplicado tecnologías de inteligencia artificial para la selección de fármacos candidatos con el fin de aumentar la tasa de éxito de la estrategia de reposicionamiento de fármacos, y se han diseñado centros y herramientas de seguimiento de datos para recopilar y compartir el estado de desarrollo de los fármacos candidatos y actualizar los resultados de los estudios clínicos. En medio de la pandemia, el mundo académico, las organizaciones sin fines de lucro, los gobiernos y las empresas farmacéuticas establecieron con avidez colaboraciones entre sí para abordar la crisis de salud pública a escala mundial<sup>[3,4]</sup>.

Los estudios para evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos y vacunas contra el SARS-CoV-2 se desarrollaron a una velocidad sin precedentes. Al 12 de mayo de 2020, más de 1300 estudios clínicos se registraban en la base de datos más importante, Clinicaltrials.gov, y al 19 de marzo de 2021, un total de 2803 ensayos clínicos de tratamientos se desarrollaban en todo el mundo. Los estudios de plataforma predefinidos se presentan como un enfoque eficiente para la adquisición de nuevos conocimientos. En este sentido, la OMS planeó el ensayo de plataforma SOLIDARITY, que comparaba cuatro tratamientos para COVID-19 (remdesivir, cloroquina e hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir y lopinavir-ritonavir más interferón-beta)<sup>[3,4]</sup>.

Finalmente, y como parte de la respuesta a los desafíos y cambios en el desarrollo de medicamentos, las agencias reguladoras, como la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han

tratado de operar de manera más flexible, sin socavar el fundamento científico en el proceso de la investigación. La EMA ha proporcionado, a lo largo de los años, guías de orientación y soporte para el desarrollo de la investigación farmacológica que incluyen información científica y a la vez contemplan un marco de reglamentación acerca del diseño y ejecución de los ensayos clínicos, los estándares de cumplimiento y las obligaciones en este entorno. En la misma línea, la FDA ha publicado documentos oficiales de orientación reglamentaria en torno al desarrollo de productos biológicos, medicamentos y dispositivos médicos, así como una guía general sobre el diseño de estudios de investigación científica. En el marco de la pandemia, tanto la EMA como la FDA han establecido grupos de trabajo o programas de emergencia para apoyar el desarrollo de medicamentos y tomar acciones regulatorias rápidas. Por ejemplo, la EMA ha establecido el grupo de trabajo para la pandemia de COVID-19 EMA (COVID-ETF) y el grupo directivo de la EMA COVID-19 con el objetivo de abordar de manera preventiva posibles retrasos en la revisión de los tratamientos y vacunas para la COVID-19. La FDA, por su parte, aceptó datos de diversas fuentes en la toma de decisiones regulatorias para combatir la pandemia. En junio de 2020, en colaboración con el Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), la FDA conformó el *CURE Drug Repurposing Collaboratory* (CDRC), una asociación que inició el programa piloto COVID-19 para recopilar datos del mundo real con la finalidad de identificar posibles tratamientos. El CDRC ha utilizado datos del mundo real para respaldar y potenciar los ensayos clínicos aleatorios en los que fue difícil inscribir un número suficiente de pacientes con COVID-19<sup>[3-6]</sup>.

En Argentina, ANMAT es el organismo regulatorio que, a través del Departamento de Ensayos Clínicos, realiza las actividades de evaluación y fiscalización de los estudios de farmacología clínica comprendidos dentro del ámbito de aplicación y alcance de la Disposición 6677/10. Como consecuencia de la pandemia, ANMAT también debió adaptarse y plantear acciones con la celeridad que la situación lo exigía, teniendo que adoptar medidas tendientes a proteger las actividades de investigación en un contexto de emergencia sanitaria, y a apoyar la investigación clínica eficiente y de calidad para COVID-19. Estas medidas y recomendaciones fueron coincidentes y simultáneas a las que implementaron agencias regulatorias como la EMA y la FDA.

Durante la pandemia, la ANMAT firmó con la EMA<sup>[7]</sup> un acuerdo de colaboración que, conjuntamente con otros realizados con FDA, favoreció el intercambio y cooperación entre agencias en pos de proteger la salud de las poblaciones.

## ENFOQUE REGULATORIO DEL DEPARTAMENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE LA DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE ANMAT

En el marco de los estudios clínicos con medicamentos, el 20 de marzo de 2020, ANMAT publicó en su página web oficial el documento “Medidas y recomendaciones en los estudios de farmacología clínica (EFC) durante la pandemia COVID-19”<sup>[8]</sup> con el objetivo de preservar las actividades de los EFC durante la pandemia, protegiendo y priorizando la seguridad y bienestar de los participantes de los estudios. Este documento se confeccionó tanto para los EFC en curso como para los estudios que fueran a presentarse para evaluación, a fin de disminuir el riesgo de diseminación viral y de saturación del sistema de salud, que recibiría una mayor demanda. Este documento fue y es aplicable durante el período de pandemia, y las recomendaciones y medidas allí incluidas son dinámicas de acuerdo al contexto sanitario-epidemiológico cambiante propio de la crisis sanitaria existente. Se destaca que las medidas y recomendaciones fueron concordantes y simultáneas con las implementadas en los países de alta vigilancia sanitaria<sup>[9,10]</sup>.

Algunas medidas incluidas en el documento fueron:

- Planes de mitigación de riesgo

Se exigió a los patrocinadores de los EFC la confección y presentación de Planes de Mitigación de Riesgo (PMR) para extremar las medidas tendientes a evitar el contagio y diseminación de COVID-19 y la saturación del sistema sanitario del país. Se indicó que dichos PMR fueran notificados a los investigadores, centros de investigación, comités de ética y a la ANMAT, y fueran incorporados al archivo de documentación de cada estudio.

Como resultado, a través de la Plataforma Trámites a Distancia (TAD) se recibieron 199 PMR de los cuales un 85% (169) fueron específicos al estudio o droga y los restantes, fueron planes generales por patrocinador aplicables a todos sus estudios.

Los PMR, principalmente, contemplaron medidas sobre el proceso de obtención de consentimiento informado, visitas y procedimientos de los estudios, envío y dispensación del producto en investigación y monitoreo de los estudios en curso.

- Reclutamiento

Otra medida aplicada por esta Administración fue la suspensión de reclutamiento de EFC cuya población de estudio eran personas sanas, exceptuando a los estudios destinados para prevención o tratamiento de COVID-19. Esta restricción fue levantada por la Administración el 16 de noviembre de 2020<sup>[11]</sup> debido a la modificación de Aislamiento Social, Preventivo y Obligatorio a Distanciamiento Social, Preventivo y Obligatorio por el Decreto 875/2020, pero se mantuvo la exigencia de que todas las partes involucradas (patrocinador, investigador, centros de investigación y comités de ética en investigación)

evaluaran de forma continua la factibilidad en la reanudación y continuidad del reclutamiento de los estudios considerando las diferentes variables que pudieran impactar en los mismos; como por ejemplo, el contexto sociosanitario y epidemiológico local, la disponibilidad de personal, el transporte, la ubicación y condiciones del centro en investigación, la decisión del Comité de Ética en Investigación y la capacidad de monitoreo del patrocinador. La toma de decisiones debía ser acorde y adaptada continuamente a las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación y de cada jurisdicción.

Respecto al reclutamiento en estudios clínicos cuya población de estudio incluía pacientes, quedaba sujeto al análisis del patrocinador e investigador, en base a las características de cada protocolo y las circunstancias de los centros para evitar riesgos innecesarios y garantizar la asistencia sanitaria a los mismos. Se constató que la mayor parte de los patrocinadores en base a la valoración beneficio/riesgo decidieron la suspensión transitoria del reclutamiento.

- Visitas, procedimientos y acceso al medicamento en estudio

Otro punto que se tuvo en cuenta cuando se confeccionó el documento fueron las dificultades que podrían surgir por las restricciones esperadas tanto externas (de importación/exportación) como internas para transporte de medicación o muestras y circulación de los participantes. Por esta razón, se implementaron recomendaciones tendientes a garantizar la suficiencia de medicación a los participantes de los estudios y dar continuidad a sus tratamientos, y a planificar las visitas y procedimientos, teniendo en cuenta las posibles restricciones y confinamientos requeridos. En consecuencia, se permitió el uso de telemedicina y la realización de visitas, procedimientos y entrega del producto en investigación a domicilio. Dichas visitas debían ser llevadas a cabo por personal adecuadamente entrenado y delegado bajo procedimientos operativos documentados, con el fin de adherir a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

- Aspectos operativos

Con el fin de optimizar la respuesta del Departamento de Ensayos Clínicos, se estableció que todos los trámites relativos a coronavirus deben indicar en el asunto o nota del trámite la leyenda “COVID-19” para poder identificarlo y dar una evaluación en el marco de la emergencia sanitaria.

En este sentido, ANMAT estableció como prioridad los EFC destinados a tratar o prevenir la enfermedad por coronavirus con evaluaciones aceleradas protegiendo la seguridad y los derechos de los participantes. Junto con la presentación de los proyectos por la plataforma habitual, se solicitó enviar un correo electrónico al Departamento de Ensayos Clínicos de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM/INAME) indicando en el asunto la leyenda: “URGENTE: ECLIN COVID-19 para un pronto seguimiento”.

## Evaluación de los EFC para COVID-19

El proceso de evaluación de EFC se realiza a través de una plataforma virtual que contempla un circuito secuencial en etapas, entre las diferentes áreas intervinientes (**Figura 1**).

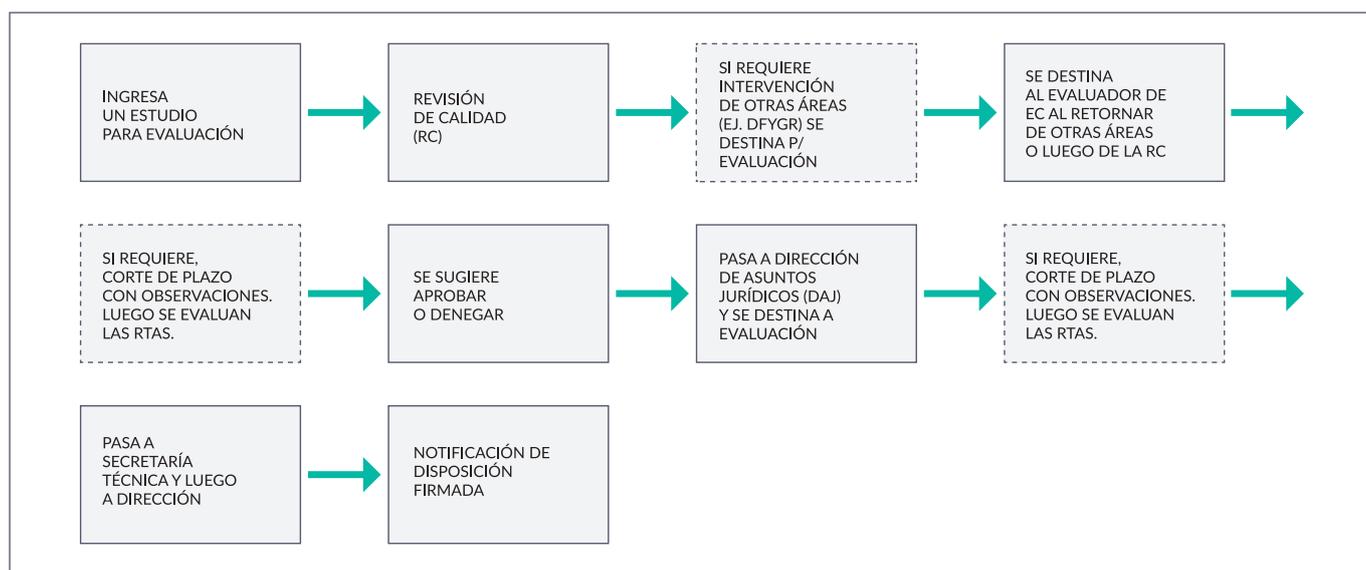
Este proceso debió adaptarse a la necesidad de llevar a cabo evaluaciones aceleradas de los estudios para prevención y tratamiento de COVID-19 manteniendo los estándares científicos, éticos y metodológicos requeridos y necesarios para la obtención de resultados confiables y robustos.

Por esta razón, previo a la presentación de un estudio para evaluación, se estableció que se debe favorecer la comunicación fluida y permanente entre los patrocinadores de los estudios y el Departamento de Ensayos Clínicos, dando respuesta a consultas a través del correo electrónico institucional y de reuniones virtuales de intercambio (Circular 001-modalidad virtual). Por ello, las pre evaluaciones permitieron que, al momento de la presentación formal del expediente, los patrocinadores de los estudios

tuvieran en cuenta y cumplieran con los requerimientos y observaciones realizadas en la instancia previa y de esta manera, el trámite de evaluación final se realice en menor tiempo.

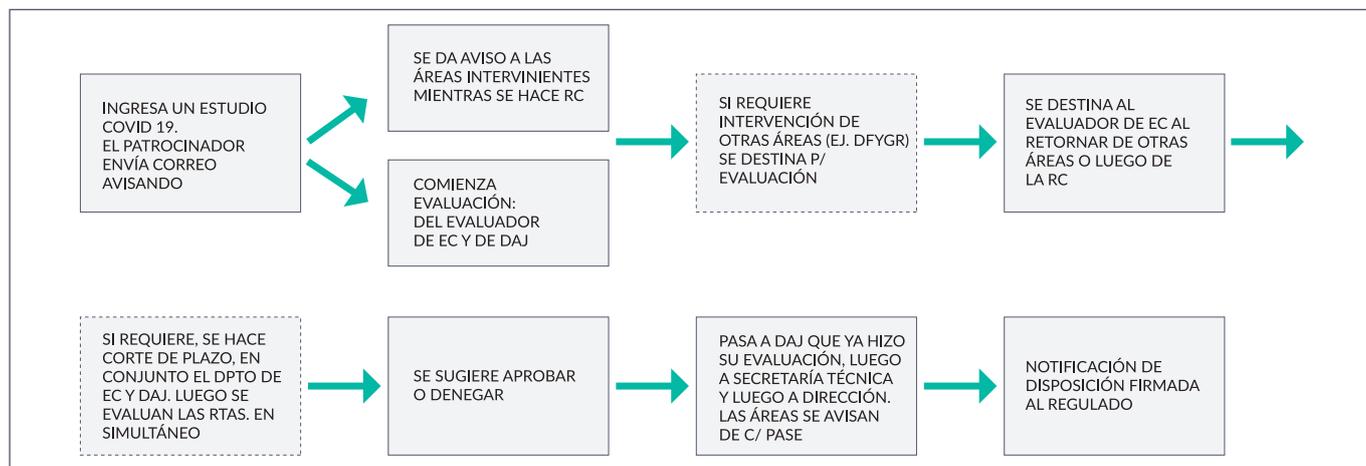
Al ingresar un expediente de un ensayo clínico de COVID-19 para evaluación, luego de la verificación de la adecuada presentación de la documentación requerida y exigida por la normativa (Revisión de Calidad), el Departamento de Ensayos Clínicos debe dar aviso a las diferentes áreas intervinientes en el proceso de evaluación, para llevar a cabo una actividad simultánea, coordinada, colaborativa y expedita.

En caso de surgir observaciones para estos estudios, el Departamento de Ensayos Clínicos las realiza en conjunto y en simultáneo con la Dirección de Asuntos Jurídicos, lo que requiere de una comunicación, coordinación, esfuerzo y colaboración adicional para poder efectuarlo, dado que este procedimiento habitualmente se realiza con una intervención de modo secuencial en cada área por separado (**Figura 2**).



**FIGURA 1:** Proceso de evaluación de un ensayo clínico.

\*RC=Revisión de Calidad; DFYGR=Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo; EC=Ensayos Clínicos; DAJ=Dirección de Asuntos Jurídicos; RTAS.=Respuestas.



**FIGURA 2:** Proceso de evaluación de un ensayo clínico de COVID-19.

RC=Revisión de Calidad; EC= Ensayos Clínicos; DAJ=Dirección de Asuntos Jurídicos; DFYGR=Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo; RTAS.=Respuestas.

En relación a los tiempos de evaluación, la Disposición ANMAT 4008/17 establece que las áreas técnicas intervinientes en la evaluación del estudio de farmacología clínica propuesto deben expedirse en el término de 60 días hábiles administrativos, plazo que se reduce a 45 días hábiles administrativos en caso de estudios aprobados y en ejecución por autoridades sanitarias de alguno de los países pertenecientes al Anexo I del decreto N° 150/92 (países de alta vigilancia sanitaria), en países que esta Administración Nacional oportunamente estime de convergencia regulatoria y/o en países reconocidos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Contemplando esta normativa y la necesidad de dar respuesta, el Departamento decidió priorizar la evaluación de los estudios para COVID-19.

Con respecto a las evaluaciones de los EFC de COVID-19, además de analizar los mismos aspectos éticos y metodológicos que se evalúan en los estudios clínicos de cualquier patología, se establecieron evaluaciones y recomendaciones específicas propias de la pandemia o del tipo de estudio que se presentaba, a fin de minimizar riesgos y proteger la seguridad, los derechos de los participantes y la calidad de los datos a obtener. A modo de ejemplo, para estudios de vacunas en voluntarios sanos se requirió una descripción del circuito de los participantes en cada uno de los centros de investigación para evitar el contacto de los voluntarios sanos con pacientes enfermos y minimizar riesgos de contagio de coronavirus y otras enfermedades infectocontagiosas; se consultaron aspectos logísticos como el traslado de los voluntarios al centro de investigación, y se brindaron recomendaciones específicas en relación a la capacitación requerida del personal involucrado.

Se contempló que los diseños de los estudios fueran factibles en el contexto sanitario pero, al mismo tiempo, apropiados para asegurar la validez científica del análisis. Se remarca que, sin validez científica, la investigación carece de valor social y no debe realizarse<sup>[12]</sup>. Como medida adicional, se decidió hacer públicos los EFC autorizados para COVID-19 de modo que esta información se encuentre disponible y accesible para la población<sup>[13]</sup>.

### Seguimiento y fiscalización de los EFC de COVID

- Seguimiento por correo electrónico

Una vez aprobado un EFC para COVID, se indica a los patrocinadores de los estudios clínicos que envíen por correo electrónico el estado de los estudios (número de participantes enrolados / en tratamiento / en seguimiento / finalizados). Esto permite lograr una vigilancia y fiscalización permanente, y obtener información para la planificación de inspecciones en tiempos adecuados, dada las características de los estudios COVID-19 que presentan un rápido enrolamiento y, de los EFC con vacunas, que implican un alto número de participantes que se reclutan en corto tiempo.

- Informes de avance

Además, por las características mencionadas de los estudios con vacunas, al momento de la autorización se impuso la presentación de informes de avance con una frecuencia mayor a la exigida por la norma, para optimizar el seguimiento y fiscalización de estos estudios.

- Inspecciones de BPC

El objetivo de las inspecciones de los estudios de farmacología clínica comprendidos en el ámbito de competencia de ANMAT, es verificar el cumplimiento del Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica establecido en la normativa, Disposición 6677/2010.

Durante la pandemia COVID-19, con el propósito de disminuir el riesgo de contacto viral de las personas, tanto de los patrocinadores, investigadores, personal del centro como del equipo de inspectores de BPC de ANMAT, el Servicio de Inspecciones de Ensayos Clínicos elaboró una nueva herramienta para llevar a cabo la inspección en forma remota de acuerdo a la Disposición 6677/10, el Procedimiento de Inspecciones Remotas de Buenas Prácticas Clínicas. El objetivo y la documentación general que se verifica en una inspección remota no varía con respecto a los de una inspección presencial.

La primera inspección remota se realizó en agosto de 2020. Debido a los resultados positivos obtenidos hasta el momento en la aplicación del procedimiento, se planea continuar con las inspecciones remotas más allá de la pandemia.

Asimismo, de acuerdo a normas impartidas por el Ministerio de Salud, se elaboró un documento con las medidas y cuidados de protección para realizar inspecciones presenciales en forma segura durante la pandemia<sup>[14]</sup>.

## ANÁLISIS DE EFC PRESENTADOS Y AUTORIZADOS EN ANMAT PARA COVID-19 DURANTE LA PANDEMIA

Se analizaron los estudios de farmacología clínica para COVID-19 recibidos y autorizados en ANMAT durante el período comprendido entre el 1 de mayo de 2020 y el 03 de agosto de 2021.

De un total de 268 estudios aprobados en el período mencionado, 61 (22,7%) corresponden a COVID-19. Cabe aclarar que se recibieron para su evaluación un total de 75 estudios para COVID-19, de los cuales en 6 casos el patrocinador resolvió desistir del trámite y 8 continúan en evaluación al 3 de agosto de 2021.

A continuación, se describirán las características de los 61 estudios aprobados por esta Administración.

En relación a quienes efectuaron la presentación de los estudios (patrocinadores o representantes legales en Argentina), se observó que 34 estudios (55,7%) estuvieron a cargo de Organizaciones de Investigación por Contrato (OIC/CRO), 20 estudios (32,8%) fueron presentados por empresas farmacéuticas y 7 estudios (11,5%) por otro tipo de instituciones (fundaciones o instituciones científicas).

Con respecto a los días hábiles administrativos transcurridos desde el ingreso del trámite hasta la autorización, se evaluaron en promedio en 19 días hábiles con un desvío estándar (DS) de 18 días.

En cuanto a las fases de desarrollo del producto en investigación, la mayoría de los estudios (42 de 61) aprobados en ANMAT en el período seleccionado fueron de fase III (68,8%) (**Tabla 1**). En las **Tablas 1 y 2** se presenta la distribución de estudios según fase clínica y el tipo de población incluida, respectivamente.

**TABLA 1:** FASES EN INVESTIGACIÓN DE LOS EFC DE COVID-19 AUTORIZADOS.

Fases de investigación	N (%)
Ib	1 (1,6%)
II	18 (29,5%)
II/III	14 (23%)
III	27 (44,3%)
I a III	1 (1,6%)

**TABLA 2:** POBLACIÓN INCLUIDA EN LOS EFC DE COVID-19.

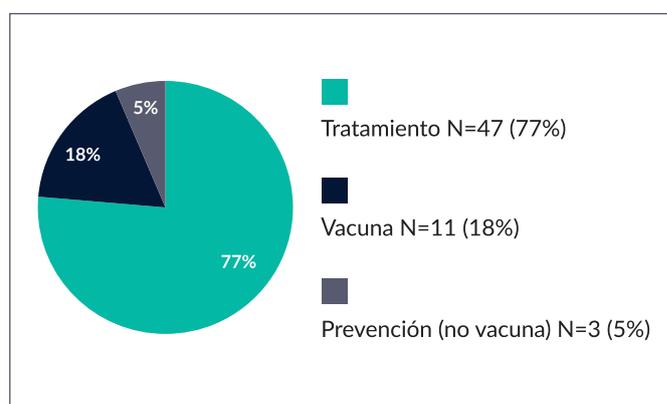
Hospitalizados	Estudios
Si	34 (55,8%)
No	26 (42,6%)
Si o No	1 (1,6%)

**TABLA 3:** SEVERIDAD DEL COVID DE LOS PARTICIPANTES INCLUIDOS EN LOS EFC.

Severidad del COVID	N (%)
No aplica	14 (23%)
Leve	8 (13,1%)
Leve a Moderado	4 (6,6%)
Moderado	9 (15%)
Moderado a Severo	24 (39,3%)
Severo	1 (1,6%)
Leve, Moderado y Severo	1 (1,6%)

**TABLA 4:** LOCALIZACIÓN DE LOS CENTROS POR JURISDICCIÓN.

Localización de los centros por Jurisdicción	N	Porcentaje
CABA	134	49%
BUENOS AIRES	63	23%
CÓRDOBA	30	11%
SANTA FE	20	7%
RIO NEGRO	9	3%
TUCUMAN	9	3%
MENDOZA	3	1%
CHACO	1	menor al 1%
CORRIENTES	1	menor al 1%
JUJUY	1	menor al 1%
NEUQUÉN	1	menor al 1%
SALTA	1	menor al 1%
SAN JUAN	1	menor al 1%
<b>Total país</b>	<b>274</b>	<b>100%</b>



**FIGURA 3:** TIPO DE INTERVENCIÓN EN LOS EFC DE COVID-19.

En la **Figura 3** se detalla la frecuencia del tipo de intervención utilizada en los estudios clínicos analizados, siendo los diferentes tratamientos para COVID sintomático el más frecuente.

En la **Tabla 3** se presenta la severidad del COVID de los participantes incluidos en los EFC. Esta clasificación de severidad se tomó a partir de la definición establecida en los diversos estudios, los cuales se basaron en la clasificación de la OMS de la gravedad de la COVID-19<sup>[15]</sup>.

Con respecto a los productos en investigación, se evaluaron 30 estudios con agentes biológicos, 30 con medicamentos no biológicos y 1 ensayo incluía ambos tipos de agentes. La mayoría de los agentes estudiados corresponden a inhibidores de proteasas/otros inhibidores enzimáticos (17), anticuerpos monoclonales (13) y vacunas (11). Otros medicamentos investigados en menor medida fueron: antiparasitarios, antirretrovirales, antifibróticos, hemoderivados (de origen humano y animal), corticoides, interferones, entre otros.

La gran mayoría de las intervenciones estudiadas en nuestro país corresponde a medicamentos en fase de desarrollo. Se observó que solo el 20%, es decir 13 sobre un total de 64 agentes estudiados, cuentan con la aprobación para otras indicaciones clínicas. Entre estos últimos se mencionan medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas (abatacept, infliximab, sarilumab, baricitinib), antihelmínticos como la ivermectina, gliflozinas indicadas para la diabetes mellitus tipo 2, antirretrovirales y corticoides inhalados.

En la **Tabla 4** y **Figura 4** se presenta la localización por jurisdicción de los 274 centros de investigación dados de alta en los estudios autorizados.

De los 274 centros de investigación, 54 centros (20%) corresponden a estudios de vacunas para la prevención de la enfermedad mientras que los 220 centros restantes (80%) fueron dados de alta en estudios destinados a investigar medicamentos para la terapéutica de la enfermedad COVID-19.

En relación a la pertenencia de los centros de investigación, considerando si dependen del subsistema público de salud o no, se describen 76 centros públicos (28%) y 178 centros no pertenecientes al subsistema público de salud (72%).

Se incorporaron durante todo el período analizado, 31.655 participantes. De estos, 29.668 participantes (94%) lo hicieron en estudios con vacunas mientras que ingresaron 1987 participantes (6%) a los estudios con objetivos terapéuticos.

## CONCLUSIÓN

Durante la pandemia COVID-19, la ANMAT a través del Departamento de Ensayos Clínicos, se adaptó a la situación con celeridad impartiendo medidas y respuestas regulatorias requeridas por la emergencia sanitaria.

Las acciones regulatorias implementadas durante la crisis global de salud pública, si bien contemplaron cierta flexibilidad y simpli-

ficación de procesos, permitieron mantener la integridad de los estudios clínicos y asegurar los derechos, bienestar y seguridad de los participantes<sup>[9]</sup>. Se hizo foco en evitar la diseminación viral y la saturación del sistema de salud que recibiría una demanda mayor debido a la crisis sanitaria. Paralelamente a la respuesta regulatoria específica por la pandemia, se desarrollaron acciones con el fin de preservar las actividades de investigación clínica de los estudios clínicos en curso.

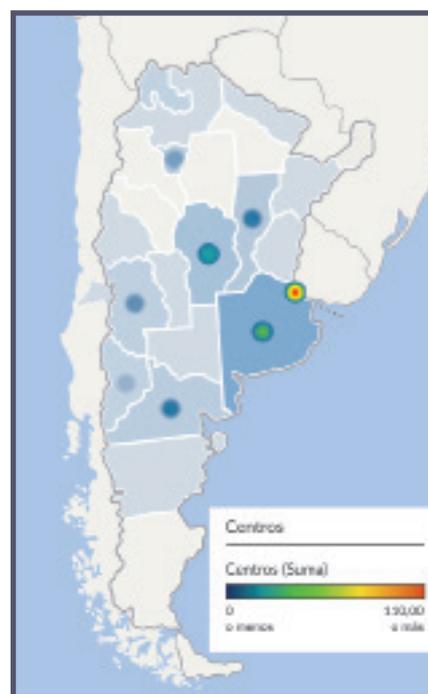
Se destaca que las medidas y recomendaciones para EFC impartidas fueron concordantes con las implementadas en los países de alta vigilancia sanitaria tanto en su contenido como en el momento en que se indicaron y aplicaron.

Dado los resultados positivos obtenidos, se analizará la posibilidad de que algunos procesos y herramientas implementadas a partir de la pandemia continúen siendo utilizados luego de finalizada la misma.

Teniendo en cuenta el número de estudios COVID-19 que se realizaron y el número de participantes incluidos en el país, se remarca la participación de la República Argentina en lo relativo al aporte de datos para obtener evidencia científica relacionada a la prevención o tratamiento del SAR-COV-2 para dar respuesta a la situación de pandemia.

Dentro de los logros obtenidos, se puede destacar:

- La articulación de la intervención de diferentes áreas de ANMAT en el proceso de evaluación de los EFC, para llevar a cabo una actividad simultánea, coordinada, colaborativa y expedita



**Figura 4:** Mapa de Argentina sobre localización de los centros autorizados.

- La agilización de los procesos de evaluación para un acceso seguro a nuevos productos y tecnologías
- El fortalecimiento de equipos multidisciplinarios y del trabajo en equipo
- La optimización de herramientas y plataformas digitales para agilizar y llevar a cabo los procedimientos y trámites
- El fortalecimiento de ANMAT como agencia de alta vigilancia sanitaria y posicionamiento nacional e internacional, con propuesta de apertura al diálogo regulatorio

Algunos de los desafíos por delante son:

- La necesidad de realizar un análisis crítico de las decisiones tomadas y el impacto de las mismas.
- La capacitación en forma permanente a los recursos humanos para profundizar el conocimiento y/o aprender nuevas habilidades.
- La revisión en forma continua de los procedimientos y regulaciones, acompañando las innovaciones.

La realización de una investigación en situaciones de pandemia plantea retos importantes, como la necesidad de generar conocimiento rápidamente, mantener la confianza pública y superar obstáculos prácticos a la ejecución de la investigación. Estos retos se deben equilibrar cuidadosamente con la necesidad de asegurar la validez científica de la investigación y mantener los principios éticos en su realización<sup>[12]</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cucinotta D and Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91 (1): 157-60.
2. Bi Q, Wu Y, Mei S et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 911-19.
3. Bierer BE, White SA, Barnes JM and Gelinas L. Ethical Challenges in Clinical Research During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Bioethical Inquiry*. Septiembre 2020. <https://doi.org/10.1007/s11673-020-10045-4>.
4. Won JH and Lee H. Can the COVID-19 Pandemic Disrupt the Current Drug Development Practices?. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 5457. <https://doi.org/10.3390/ijms22115457>.
5. EMA: European Medicines Agency. June 2021. Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF). EMA/166423/2020.
6. Dodd S, Fish R, Gorst S et al. Representation of published core outcome sets for research in regulatory guidance: protocol [version 3; peer review: approved]. *HRB Open Research* 2021; 4 (45): 1-13.
7. ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [Internet]. La ANMAT firmó acuerdo de colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); Noviembre 2020. [Consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-firmo-acuerdo-de-colaboracion-con-la-agencia-europea-de-medicamentos-ema>
8. ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. [Internet]. Medidas y recomendaciones en los estudios de farmacología clínica durante la pandemia COVID-19; Marzo 2020. [Consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/medidas-y-recomendaciones-en-los-estudios-de-farmacologia-clinica-durante-la-pandemia-covid>
9. EMA: European Medicines Agency [Internet]. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (CORONAVIRUS) Pandemic [actualizado 4 de febrero 2021; consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf)
10. FDA: Food and Drug Administration [Internet]. Conduct of Clinical Trials of Medical Products during the COVID-19 Public Health Emergency. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards [actualizado el 30 de agosto de 2021; consultado el 3 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136238/download>
11. ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. [Internet]. Inicio o reinicio del reclutamiento de personas sanas para estudios de farmacología clínica; Noviembre de 2020. [Consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/inicio-o-reinicio-del-reclutamiento-de-personas-sanas-para-estudios-de-farmacologia-1>
12. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.
13. Argentina.gob.ar [Internet]. Estudios clínicos autorizados para COVID-19. [Consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/Estudios-autorizados-COVID19>
14. Ministerio de Salud de la Nación Argentina [Internet]. Nuevo Coronavirus Covid-19. Recomendaciones para el uso de los Equipos de Protección [Consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/recomendaciones-uso-epp>
15. Marshall JC, Murthy S, Diaz J et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e192-97.