

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

En este número publicamos el artículo firmado por Miguel Martín, Esther Mahillo y Emilio Alba, de GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama), que lleva por título "[Investigación clínica independiente ¿es posible en España?](#)".

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#), [gestión](#) y [ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

noticias

Anuncio de la celebración del [Primer Foro de Debate Nacional de CEICs: "Gestionando futuro"](#).

Conclusiones de la [I Jornada de Comités Éticos de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma del País Vasco](#).

foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

[nº 42 - junio de 2006](#)

artículo original

Investigación clínica independiente ¿es posible en España?

Introducción

A efectos de este artículo, definiremos Investigación Clínica Independiente (ICI en adelante) como aquella investigación realizada en seres humanos y promovida y conducida por investigadores ajenos a los intereses comerciales de los medicamentos o instrumentos empleados en la misma. Nos referiremos aquí en exclusiva a la ICI realizada con medicamentos ya que es, con mucho, la más numerosa y relevante. Algunos de los sinónimos de la ICI serían investigación clínica académica o investigación clínica no comercial. No toda la investigación clínica que realizan los investigadores independientes debe ser considerada como ICI. Los tres modelos de ensayo clínico (EC) que pueden realizar estos investigadores, cuando trabajan de forma aislada o en el seno de grupos cooperativos son: el modelo Tipo 1, es el clásico estudio de registro de fármaco (ensayo comercial), en el que el propietario del fármaco actúa como promotor, realiza el diseño y propone al investigador independiente o Grupo Cooperativo su realización. En este modelo, el promotor corre con todos los gastos del ensayo, incluyendo el suministro de los fármacos, el seguro de los pacientes y todos los gastos asociados a las obligaciones del promotor. El papel del investigador independiente en este modelo se ve restringido a la simple conducción del ensayo clínico (reclutamiento, tratamiento y seguimiento de los pacientes). Aunque en ocasiones el investigador es consultado sobre aspectos puntuales del diseño del estudio, éste viene esencialmente condicionado por las necesidades de registro del fármaco. Los datos generados por el estudio son propiedad exclusiva de la compañía farmacéutica y no se encuentran a disposición de los investigadores para su análisis, aunque los investigadores tienen acceso a un dossier final que recoge un resumen de los datos más relevantes recopilados en el ensayo. El modelo Tipo 2 es una forma mixta en la que el diseño del EC es propuesto por los investigadores independientes y aceptado por el propietario del fármaco (una compañía farmacéutica). También en este caso, y con independencia de quien sea el promotor del ensayo, la compañía farmacéutica corre con los gastos del mismo. Usualmente, los investigadores pueden acceder en este tipo de estudios a la base de datos y realizar sus propios análisis, aunque cualquier comunicación de resultados debe ser negociada con la compañía farmacéutica que colabora en el estudio. Es obvio que este tipo de modelo sólo es posible cuando el diseño del estudio no supone ningún riesgo comercial particular para el propietario del fármaco, pero, al menos, en él los investigadores participan en la génesis de la hipótesis de trabajo y diseño del ensayo. En el Tipo 3 de modelo de EC, los investigadores independientes son los promotores y no existe ninguna participación en el ensayo de la industria farmacéutica. Sólo es viable cuando los medicamentos implicados están comercializados y aprobados para la indicación estudiada. Este tipo de ensayos resulta primordial, por ejemplo, para definir la mejor de dos o más opciones terapéuticas autorizadas.

La legislación española sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos ha sufrido una gran evolución en los últimos 25 años. Recientemente, se ha aprobado el Real Decreto 223/2004, resultante de la transposición de la Directiva Europea 2001/20/EC. Por sus exigencias indiscriminadas, este Decreto supone uno de los mayores retos para la ICI en España, hasta el punto que muchos investigadores se preguntan si ésta es realmente posible en España. Este artículo trata de reflexionar sobre el panorama actual de la ICI en España, desde el punto de vista del investigador independiente, el más perjudicado por esta Directiva.

La Directiva Europea 2001/20/EC y el Real Decreto 223/2004

La Investigación clínica en España está actualmente regulada por el Real Decreto 223/2004, una transposición de la Directiva Europea 2001/20/CE, que trata de homogeneizar la normativa de investigación clínica en la Comunidad Europea.

Dicha Directiva, que se gestó en el área económica y no en el área sanitaria de la Comunidad Europea, tenía como objetivos teóricos la protección de los derechos de los pacientes, la homogeneización de las legislaciones sobre investigación con medicamentos en seres humanos en los países de la comunidad europea y la reducción de la carga burocrática necesaria para la conducción de los EC con medicamentos. Si nos atenemos a estos objetivos, no podemos menos que considerar que esta Directiva ha sido un sonoro fracaso. La Directiva no sólo no ofrece ninguna ventaja para los pacientes respecto a la legislación anteriormente vigente, sino que atenta contra uno de sus derechos fundamentales: la de participar en EC promovidos y conducidos por investigadores independientes, a los que en la práctica ha condenado a la extinción. Ello, teniendo en consideración que el precio de las pólizas de responsabilidad civil de ensayos clínicos se ha encarecido en un 48% desde la entrada en vigor del Real Decreto.

La homogeneización de las legislaciones de los países europeos tampoco ha sido un logro de esta Directiva, a la vista de las muy diferentes transposiciones nacionales que se han realizado hasta el momento. Nuestro país, siempre tan legalista en los asuntos europeos, ha seguido a rajatabla la letra de la normativa original, mientras que otros países, como Bélgica o Francia, han interpretado el Decreto con una perspectiva mucho más amplia y han realizado trasposiciones nacionales distantes de la española. En Francia aún no se ha realizado la transposición. En Bélgica, el real decreto de la transposición se publicó en diciembre de 2004, 6 meses después de la fecha en que debía entrar en vigor, y se avisa que es "orientativo", y no "obligatorio". El último objetivo de la Directiva tampoco ha sido logrado: la carga burocrática para la aprobación y conducción de EC ha aumentado considerablemente. El registro EudraCT, actualmente requerido, exige una carga de trabajo muy superior a la previa y el resto de la documentación es asimismo mucho más cuantiosa. Por ejemplo, se ha estimado que el número medio de horas de trabajo necesarias para cumplimentar la documentación necesaria para presentar un EC a los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) ha aumentado de 4 a 16 horas tras la entrada en vigor del Real Decreto. De forma similar, la gestión de solicitudes a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha pasado de requerir aproximadamente 4 horas, a implicar hasta 16 horas de trabajo. La Directiva Europea es sumamente burocrática y, a tenor de los requerimientos tan exigentes que contempla, parece redactada pensando exclusivamente en los ensayos de registro de fármacos, en los que el promotor es la industria farmacéutica. Las obligaciones del promotor son difícilmente salvables por los investigadores independientes, que se ven incapacitados para hacer frente a todos los gastos asociados al EC, que deben ser sufragados por el promotor. De acuerdo con el Real Decreto, entre estos gastos se incluyen el suministro de todos los fármacos implicados en el EC (incluyendo los de la rama control en el caso de EC comparativos), el etiquetado de medicamentos, los seguros de los pacientes, la confección de documentos (manual del investigador, protocolo, cuaderno de recogida de datos, y otros), la comunicación de efectos adversos, la monitorización de datos, etc. En el caso de los estudios de registro, en los que el propietario de un nuevo fármaco (una compañía farmacéutica) realiza el diseño del estudio, a menudo previa consulta sobre su idoneidad a las Agencias de Medicamentos, es obvio que la financiación debe correr a cargo del promotor, puesto que su objetivo final es la aprobación del medicamento por las Agencias y la comercialización del mismo. Sin embargo, el Real Decreto pone en una situación muy difícil a los promotores cuando éstos son investigadores independientes o Grupos Cooperativos, ya que su actividad no tiene un fin lucrativo y carecen de recursos para abordar los costos actualmente demandados para realizar el ensayo. Aunque el Real Decreto establece que, excepcionalmente, se podrán contemplar otras vías de suministro de fármacos cuando el ensayo sea no comercial, la decisión final se deja esencialmente en manos de los gerentes de los hospitales, que no tienen por qué estar necesariamente interesados en apoyar la investigación clínica.

Por si fuera poco, existen aspectos particulares de la investigación clínica en España que afectan directamente a su eficiencia y competitividad respecto a otros países europeos y, sobre todo, americanos, que merecen ser comentados. En nuestro país, existe un sistema de doble aprobación de EC (Comités Éticos institucionales o regionales y Agencia Española del Medicamento) que garantiza plenamente que el planteamiento de los EC reúne los requisitos éticos necesarios, pero que retrasa innecesariamente la aprobación de los ensayos clínicos. La demora actual de aprobación de EC, especialmente en los ensayos multicéntricos, es un lastre que penaliza la elección de nuestro país para el desarrollo clínico de nuevos fármacos y es un problema que debería ser resuelto prioritariamente. El Real Decreto 223/2004 establece por primera vez en España el dictamen único para la probación de EC, un paso que podría ser crucial para la agilización del proceso aprobatorio. No obstante, el mecanismo preciso de este proceso aun no ha sido completamente aclarado en el momento actual. Lo que sí se evidencia es que la carga burocrática de los CEIC también se ha incrementado de forma notable, lo mismo que sus tasas, que han crecido una media del 20%. Además, existe la sospecha fundada de que la aprobación rápida de los estudios multicéntricos se verá comprometida por las competencias transferidas a las autonomías en materia de investigación clínica, que las convierte en soberanas en la toma final de decisiones. Datos de marzo de 2005 indican que el tiempo medio de aprobación de un ensayo clínico en España se ha duplicado desde la implantación del Real Decreto (123 días frente a 62 días).

Reacciones ante la normativa europea

La ICI ha sobrevivido hasta el momento en España fundamentalmente a expensas de la ayuda de la industria farmacéutica y al abrigo de una legislación relativamente tolerante. No ha sido capaz de organizarse, ni ha sabido defender sus intereses. Peor aun, la ICI no ha sido capaz de lograr que la Administración ni la sociedad española reconozcan su importancia como generadora de progreso médico. Afortunadamente, comienza a percibirse entre los investigadores independientes una conciencia de la delicada situación en que la ICI se encuentra en Europa. En enero de 2003, las autoridades sanitarias españolas circularon a la Industria Farmacéutica y representantes de los comités éticos el borrador del Real Decreto sobre investigación con medicamentos en seres humanos. La Administración ignoró por completo a los investigadores clínicos independientes, que sólo tuvieron acceso al documento de forma indirecta y tardía. En ese momento, los investigadores independientes comenzaron a adquirir conciencia de los enormes problemas con que se enfrentaban, iniciándose una serie de acciones que, junto con otros acontecimientos relevantes, se listan cronológicamente a continuación.

- Enero de 2003: el Dr. José María Gatell (Hospital Clinic de Barcelona) y el Dr. Miguel Martín (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama) se reúnen en Madrid para discutir la situación de la ICI en España y deciden redactar un manifiesto, cuyo borrador fue remitido para sugerencias y aprobación a diversos grupos cooperativos españoles de investigación clínica en cáncer, SIDA y hematología (texto disponible en www.geicam.org). Este manifiesto denuncia que el Real Decreto (y la Directiva Europea de la que procede) no diferencian entre ICI y ensayos comerciales con nuevos fármacos, imponiendo a la primera unos requerimientos que no parecen justificados y colocándola en una situación de inviabilidad práctica. El manifiesto solicita cambios en la legislación, en particular en el apartado referente a la obligación de aportar los fármacos de los ensayos clínicos.
- Febrero de 2003: el manifiesto es firmado por 14 grupos cooperativos españoles de Cáncer, SIDA, Hematología y Farmacología.
- Marzo de 2003: en una reunión con las autoridades sanitarias, se les presenta el Manifiesto y se solicita una modificación del requerimiento de aporte del fármaco cuando el promotor es un investigador independiente.
- Varios grupos cooperativos españoles se unen a la campaña de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) "Save European Research", creando links con su página web (www.saveeuropeanresearch.org).

- Octubre de 2003: el Dr. Antonio Antón, Presidente de la Sociedad española de Oncología Médica, crea una Comisión de Investigación Clínica, compuesta por 8 miembros, encargada de estudiar los problemas de la ICI en España.
- Enero de 2004: varios miembros relevantes de la Sociedad Española de Farmacología Clínica, liderados por el Dr. Xavier Carné, forman la sección española de ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network), una organización dedicada al estudio de los problemas de la ICI.
- Actividades divulgativas: desde la SEOM, GEICAM y otras organizaciones se publican diversos artículos en revistas especializadas y prensa ordinaria, con el fin de divulgar los problemas que generará el futuro Decreto Ley.
- Febrero de 2004: se publica en el BOE el Real Decreto sobre Ensayos Clínicos. El único cambio relevante respecto al borrador original se refiere a la inclusión de un párrafo en el que se establece que, excepcionalmente, el promotor y el hospital podrán negociar el suministro de los fármacos del ensayo, que deben habitualmente ser proporcionados por el promotor.
- La Fundación para la Investigación en Salud (FUINSA) organiza una serie de reuniones de estudio de los problemas de la ICI, tras las que se decide crear una Plataforma de Investigación Independiente, en las que se integren todos los sectores interesados en la ICI en España, en particular los representantes de las Sociedades Científicas y Grupos Cooperativos.

Estas acciones, por tanto, constituyen el germen de lo que deberá ser el movimiento organizativo y reivindicativo de la ICI española. El futuro de este movimiento dependerá de su capacidad analítica, organizativa y de convocatoria. La identificación de los problemas actuales y sus potenciales soluciones es la primera labor a desarrollar y, afortunadamente, ha sido ya abordada en varias reuniones dispares convocadas por diferentes organizaciones.

Principales problemas y soluciones

La **tabla 1** recoge un listado de algunos de los principales problemas de la ICI española, que podría hacerse extensivo a la mayoría de los países europeos. La publicación de la normativa vigente, en la que los investigadores independientes no han sido ni siquiera consultados, ha servido al menos para poner de manifiesto las deficiencias que la ICI acumula. La falta de organización y la nula capacidad para dar respuesta a las decisiones políticas que la afectan han sido claramente puestos en evidencia con motivo de la publicación de la reciente legislación sobre ensayos clínicos. La falta de reconocimiento público, la dependencia de las compañías farmacéuticas y la financiación completan el listado de los problemas más acuciantes.

Tabla 1. Problemas primordiales de la investigación clínica independiente

1. Nula capacidad de *lobby*
2. Ausencia de organización nacional
3. Ausencia de organización supranacional
4. Falta de reconocimiento público
5. Dependencia de las compañías farmacéuticas
6. Financiación

Si creemos que la investigación clínica independiente es buena y es necesaria, se precisan soluciones urgentes para permitir su continuidad dentro del marco legal actual. En nuestro país, las soluciones que se nos ocurren para solventar este problema son de dos tipos.

La primera de ellas es la exención de algunos de los requerimientos del promotor para los investigadores independientes, como la aportación de los fármacos y de su etiquetado, el seguro de los pacientes, y la comunicación de efectos adversos, cuando los medicamentos en experimentación están comercializados. En este sentido, las autoridades sanitarias españolas trabajan conjuntamente con las del resto de los países implicados, en la elaboración de la denominada "**Guidance on specific modalities for non-commercial trials referred to in the Commission Directive 2005/28/EC laying down the principles and detailed guidelines for good clinical practice**". El borrador de la mencionada guía contempla soluciones para problemas tan críticos como la definición de fármaco en investigación o promotor. Esperamos impacientes el texto final.

La segunda, que quizás sea la más plausible desde el punto de vista legal, es la financiación por parte de la administración pública de la ICI de calidad, a través de fondos de ayudas y becas. Lamentablemente, la administración española (y las administraciones de muchos de los países de la comunidad europea) no contempla actualmente este tipo de ayudas. Parece que en Europa, cuando se habla de investigación, se piensa exclusivamente en la investigación básica, para la que sí que existen fondos públicos, pero nunca en la investigación clínica, pese al importante papel que ésta tiene para aclarar el impacto real de las intervenciones terapéuticas.

Nuestra opinión es que los investigadores clínicos deben organizarse, explicar a la opinión pública su trabajo y sus problemas, negociar con la Administración y demandar soluciones razonables. De ello dependerá el futuro de la ICI.

Referencias

- Commission Directive 2005/28/EC laying down the principles and detailed guidelines for good clinical practice. En: http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_2005_28/DIR_2005_28_EN.pdf
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 1.5.2001.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 febrero [RCL 2004, 325]
- Direcciones en Internet
 - www.geicam.org
 - www.saveeuropeanresearch.org
 - www.ecrin.org

Miguel Martín, Esther Mahillo y Emilio Alba
oncologia98@yahoo.com
GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama)

revisiones bibliográficas

bioética

- Wendler D. One-time general consent for research on biological samples. *British Medical Journal* 2006; 332:544-7.

Los requerimientos éticos de respeto a la autonomía individual y la protección frente a riesgos potenciales para las personas refuerzan la necesidad de la obtención de consentimiento en la investigación con muestras biológicas. Actualmente se considera fuera de toda duda. Lo que todavía no está bien definido son los tipos de consentimiento necesarios, y determinar en qué situaciones debe obtenerse.

- Anónimo. Trialists should tell participants results, but how? *The Lancet* 2006;367:1030.

Los participantes en ensayos clínicos (EC) tienen derecho a conocer los resultados, una vez finalizado el experimento. Recientemente un 98% de las 1.431 participantes en un EC sobre cáncer de mama solicitaron los resultados. No obstante, la aplicación de este principio no es tan sencilla como pueden creer los especialistas en bioética. Los resúmenes de ensayos clínicos no dan ni pueden dar información personalizada. Pero la investigación cualitativa ha revelado que los deseos de las personas de conocer los resultados de un ensayo pueden calmar la ansiedad generada por el desconocimiento del grupo o modalidad de tratamiento a la que han sido asignados.

- Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P. Problemas éticos de la investigación cualitativa. *Medicina Clínica* (Barcelona) 2006;126:418-23.

"A medida que se generalice el uso de los métodos cualitativos en el campo de la salud y la enfermedad, se irán haciendo más evidentes los problemas éticos que, como todo proceso de investigación, llevan aparejados. Por eso es necesario conocerlos y disponer de un marco de análisis de ellos. Los siete requisitos éticos de la investigación clínica planteados por Ezekiel Emanuel, junto con el conocimiento de las normas éticas internacionales aplicables a estos métodos pueden ser un magnífico instrumento para realizar investigación cualitativa de alta calidad ética".

gestión

- Gotzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen Hk, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 2006;295:1645-6.

Carta de investigación que evalúa el alcance de las limitaciones de los derechos de publicación de los investigadores que participan en ensayos clínicos (EC) promovidos por la industria farmacéutica. Se evalúan 44 protocolos de EC aprobados por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Dinamarca en 1994-95 y posteriormente publicados, así como 44 protocolos de EC aprobados por el mismo CEIC en el año 2004.

Los resultados indican que en el 91% (44) de los protocolos de EC de 1994-95 se describían las limitaciones de los derechos de publicación, y en el 50% (22) el promotor era el propietario de los datos, necesitaba aprobar el manuscrito para la publicación o ambas cosas. En los protocolos del 2004, se encontraron limitaciones del derecho de publicación similares a las de 1994-95, y además en el 30% (13) de los protocolos se referían a un acuerdo de publicación entre promotor e investigador que nunca se presentó al CEIC.

Los autores comentan las recomendaciones del *Committee of Medical Journal Editors* a los investigadores y editores de no participar o no publicar estudios en los que haya este tipo de limitaciones. También apuntan la necesidad de hacer registros públicos de los protocolos de EC y los acuerdos de publicación, y de que los Comités de Monitorización de Datos de los EC sean independientes de los promotores.

metodología

- Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *Journal of the American Medical Association* 2006;295:1147-51.

El objetivo de este estudio fue evaluar la calidad metodológica de los ensayos de no inferioridad. Para ello se llevó a cabo una revisión a partir del registro de ensayos clínicos de la base de datos Cochrane y se identificaron 116 ensayos diseñados para demostrar no inferioridad y 46 ensayos diseñados para demostrar equivalencia. Los resultados mostraron importantes defectos metodológicos: casi una cuarta parte de los ensayos no especificaban el cálculo del tamaño de la muestra, y un 7% adicional no definían el margen de no inferioridad o equivalencia. Por otra parte, los resultados de los estudios no se presentan de manera adecuada. Incluso en los estudios que cumplían estos requisitos, las conclusiones eran a veces erróneas.

- Ross JS, Gross CP, Desai MM, Hong Y, Grant AO, Daniels SR, Hachinski VC, Gibbons RJ, Gardner TJ, Krumholz HM. Effect of blinded peer review on abstract acceptance. *Journal of the American Medical Association* 2006;295:1675-80.

La revisión por pares ("peer review") debería evaluar el mérito y la calidad de los abstracts recibidos, aunque en realidad puede verse sesgado por el país de origen o el prestigio de los autores. Se plantea evaluar la efectividad de realizar un ciego en este tipo de revisiones y valorar el grado de sesgo que se produce. Los resultados mostraron que las diferencias en el grado de aceptación de *abstracts* procedentes de Estados Unidos, o de países de habla inglesa no americanos, o de instituciones de prestigio se mantienen tanto en el ejercicio de revisión sin establecimiento de ciego, como en el ejercicio estableciendo ciego, a pesar de que se reduce parcialmente el sesgo.

- Chalmers I, Matthews R. What are the implications of optimism bias in clinical research?. *The Lancet* 2006;367:449-50.

El sesgo de citaciones debe ser considerado como una de las varias formas posibles de lo que podría llamarse sesgo de optimismo: una creencia injustificada en la eficacia de los nuevos tratamientos. También se ha demostrado que el sesgo de optimismo es más frecuente en la investigación patrocinada por la industria farmacéutica que en la financiada con fondos públicos. Esta diferencia refleja bien un sesgo de publicación, o bien la elección de intervenciones de referencia inadecuadas en muchos ensayos. También se ha demostrado que el sesgo de optimismo puede ser debido no sólo a la publicación selectiva de estudios enteros, sino también a la publicación selectiva de determinados resultados de un estudio, o bien a la interrupción precoz de algunos ensayos. El sesgo de optimismo tiene varias implicaciones importantes. Una es la creación de expectativas no realistas, para pacientes y clínicos, sobre las virtudes de nuevos tratamientos. El sesgo de optimismo implica un riesgo de dificultar la participación en ensayos clínicos diseñados para reducir incertidumbres genuinas e importantes sobre los efectos de los tratamientos, y de frenar la verificación de resultados prometedores obtenidos en estudios iniciales sobre una determinada intervención.

noticias

Anuncio de la celebración del Primer Foro de Debate Nacional de CEICs: "Gestionando futuro"

Los próximos días 8 y 9 de junio tendrá lugar en Sevilla el *Primer Foro de Debate Nacional de CEICs: "Gestionando futuro"*. Este Foro ha sido organizado por FUINSA, en colaboración con la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y el Centro Coordinador de CEICs de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y cuenta con el patrocinio de Pfizer.

El Foro constará de tres mesas redondas:

1. Formación y Acreditación de CEICs
2. Recursos y Logística de los CEICs
3. Financiación y Profesionalización de los CEICs

En estas mesas redondas expondrán su punto de vista los representantes de los CEICs autonómicos y locales, del Centro Coordinador de CEICs y de las administraciones autonómicas.

El Foro se celebrará en el Hotel Meliá Sevilla y la asistencia (desplazamiento y alojamiento) es gratuita para un representante de cada CEIC, previa inscripción.

Ofrecemos el acceso directo al programa del Foro ([programa Sevilla.pdf](#)).

Más información en: <http://www.fuinsa.org/>

Conclusiones de la I Jornada de Comités Éticos de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma del País Vasco

El pasado mes de febrero se celebró en Bilbao el primer encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), organizado por la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco.

Este encuentro se estructuró en cuatro mesas redondas:

- Estudios de extensión de ensayos clínicos
- Criterios de evaluación de estudios post-autorización de tipo observacional, Grupo control en ensayos clínicos en fase III: ¿placebo o tratamiento de elección
- Evaluación de estudios genéticos.

A continuación transcribimos el resumen y las conclusiones derivadas de cada una de estas mesas:

**I Jornada de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Bilbao 21 de febrero de 2006**Iciar Alfonso Farnós, Carlos M^a Romeo Casabona

El martes 21 de febrero de 2006 se celebró en Bilbao el primer encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), organizado por la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco. La jornada contó con la asistencia de más de 50 personas, procedentes de los 7 CEIC de la CAPV, y ámbitos relacionados. El objetivo de esta reunión era promover la formación de los miembros de los CEIC acreditados en la Comunidad Autónoma, mediante un foro de debate para unificar criterios de evaluación de ensayos clínicos, en diferentes aspectos de metodología de investigación clínica. En esta jornada, inaugurada por el Director de Farmacia, Gonzalo Trincado, y por el Presidente del CEIC de Euskadi, Carlos Romeo Casabona, han colaborado como ponentes expertos de otras Comunidades Autónomas. Este resumen recoge los mensajes esenciales de la jornada y resalta los aspectos más importantes expuestos por los ponentes.

1^a Mesa Redonda: Estudios de extensión de ensayos clínicos:

Moderador: Julio Audicana.

Ponentes: Inés Galende, Begoña Gómez, José Ignacio Pijoán

- No existe una definición clara, ni desde el punto de vista metodológico ni legal, de lo que son o deben ser los estudios de extensión. La única característica común identificada es que son continuación de un ensayo clínico previo generalmente controlado y aleatorizado.
- Los diseños o aproximaciones metodológicas que se encuentran en la bibliografía como estudios de extensión (*open label extension studies*) son muy heterogéneos e incluyen: estudios no controlados, controlados y enmascarados, no enmascarados, con dosis utilizadas en el ensayo clínico previo o no, un solo nivel de dosis -con o sin titulación- o varias dosis posibles, etc.
- Los objetivos de los estudios de extensión son con frecuencia de tolerabilidad o seguridad en tratamientos de larga duración, aunque también de eficacia a largo plazo, si bien los diseños utilizados algunas veces no son los más adecuados a estos fines y pueden presentar sesgos de selección.
- Los protocolos de uso compasivo o acceso expandido, cuyo objetivo es proporcionar un fármaco en investigación a los pacientes que no tienen otra alternativa terapéutica razonable, deberían ser clasificados al margen de lo que se entiende por estudios de extensión. El fin último de estos "estudios" es asistencial, aunque se enmarquen en un protocolo al que se le exige los mismos trámites administrativos que a un protocolo de ensayo clínico.
- Los Comités Éticos de Investigación Clínica deben valorar de forma individualizada cada protocolo de estudio de extensión, conociendo el diseño y la evolución de la realización práctica del ensayo clínico previo. Para ello considerarán:
 - a. Los aspectos metodológicos específicos, haciendo especial hincapié, entre otros, en:
 - i. Los posibles sesgos derivados de la selección previa de los participantes en el ensayo clínico de origen.
 - ii. La patología en estudio (gravedad y evolución natural de la misma, principalmente).
 - iii. Información disponible del fármaco a estudio: tiempo de exposición, número de pacientes expuestos y pauta de tratamiento previamente utilizada, reacciones adversas, resultados de los ensayos clínicos realizados previamente.
 - iv. Los tratamientos alternativos disponibles.
 - v. Las variables de medida (objetivas o subjetivas, finales o intermedias).
 - vi. La duración prevista del estudio de extensión, intentando definir un tiempo mínimo de duración del estudio, en los casos en los que se plantee su realización "hasta que se comercialice" o por "un tiempo indeterminado".

- vii. La posibilidad de realizar un análisis intermedio, que aporte información sobre eficacia y/o seguridad del estudio previo.
- b. Los aspectos éticos y jurídicos, principalmente en cuanto a:
 - i. Los riesgos que se pueden considerar asumibles para cada grupo de pacientes según el tratamiento y respuesta en cada brazo del ensayo clínico previo (fármaco A ó B ó Placebo, Respondedores o no Respondedores).
 - ii. La magnitud del riesgo (en cuanto a probabilidad y grado de daño) no debe ser superior al mínimo, o en todo caso un ligero incremento sobre el riesgo mínimo, siempre considerando las consecuencias que para cada grupo de pacientes tendría su participación en el estudio de extensión.
 - iii. La obtención del consentimiento informado debe ir precedida de la suficiente información para que el paciente pueda tomar una decisión válida, sobre todo en los casos en los que no se le dice el tratamiento que recibió en el ensayo clínico previo (fármaco experimental o placebo, por ejemplo). Compromiso de actualizar la información disponible cuando se inicie el estudio de extensión.
 - iv. Ni la necesidad de obtener el consentimiento informado de cada paciente, ni la existencia de unos criterios de retirada estándar, deben reducir el rigor de la evaluación de estos estudios (ni de ningún otro) por parte del CEIC.
- Los Comités Éticos de Investigación Clínica deben valorar de forma individualizada cada protocolo de estudio de extensión, conociendo el diseño y la evolución de la realización práctica del ensayo clínico previo. Para ello considerarán:
 - Se considera necesaria, para la valoración práctica de estos estudios, la existencia de unas guías o recomendaciones por parte de las autoridades sanitarias que delimiten, desde el punto de vista legal, la diferencia entre los estudios de extensión y los protocolos de uso compasivo o acceso expandido, así como los criterios mínimos exigibles a los promotores para asegurar el acceso al fármaco en caso de ser la única alternativa eficaz y posible.
 - El aumento del número de estudios de extensión propuestos para su realización, su heterogeneidad metodológica y su aparente falta de justificación científica hace recomendable una revisión crítica del procedimiento de I+D de los medicamentos por parte de la Industria Farmacéutica.

2ª Mesa Redonda Criterios de evaluación de estudios post-autorización de tipo observacional

Moderador: Jesús Morán.

Ponentes: Felipe Aizpuru, Inmaculada Fuentes

- Se abordó la normativa local y nacional que regula la realización de los estudios post-autorización de tipo observacional.
- Los estudios post-autorización de tipo observacional son necesarios para obtener un conocimiento que no aportan los ensayos clínicos controlados durante el desarrollo clínico de los medicamentos. Los ensayos clínicos tienen limitaciones, como detectar efectos adversos infrecuentes, o que se producen a largo plazo, entre otras, y son realizados en circunstancias no idénticas a las de la práctica clínica habitual -pacientes que no son siempre representativos de la población diana, por ejemplo-, lo que limita su validez externa.
- Los estudios post-autorización de tipo observacional pueden realizarse con una población mayor de pacientes, o durante largos períodos de seguimiento. Presentan adecuada validez externa, y pueden establecer nuevas hipótesis. Sin embargo, su principal limitación reside en la validez interna de los mismos, especialmente por el sesgo de selección y de información. Además, siempre que las circunstancias lo permitan, debería solicitarse un diseño controlado.
- Los aspectos a evaluar en estudio observacional: diseño adecuado; cumplimiento de la Declaración de Helsinki; evaluación beneficio/riesgo; obtención de consentimiento y garantía de confidencialidad de los datos (LOPD 15/1999).
- Es necesario armonizar procedimientos de evaluación y autorización.

3ª Mesa: Grupo control en ensayos clínicos en fase III: ¿placebo o tratamiento de elección?

Moderador: Antonio Escobar.

Ponentes: Iñigo Aizpurua, Mariantonio Serrano

- Todo ensayo clínico debe tratar de ampliar el conocimiento existente. Para ello, el tipo de control debe garantizar la validez interna del ensayo y por tanto que éste tenga sensibilidad; es decir, tenga capacidad para distinguir un tratamiento efectivo del que no lo es.
- El tipo de control (tratamiento activo frente a placebo) deberá valorarse en función de los datos previos existentes sobre los tratamientos que se investigan, el tipo de enfermedad (gravedad, grado de respuesta a placebo, curso temporal, etc.), el diseño del EC y los objetivos del mismo (ej. variables de respuesta objetivas o subjetivas, superioridad frente a no inferioridad).
- Un buen placebo dice qué le habría ocurrido al paciente si no hubiera recibido el tratamiento experimental, permitiendo discriminar el efecto neto del tratamiento activo respecto a otros factores que influyen en la evolución del paciente tales como la progresión natural de la enfermedad, o las expectativas del paciente o de los investigadores. Por ello, el placebo es útil para aumentar la validez interna del ensayo cuando el resto de las condiciones hacen que la sensibilidad del ensayo sea baja. Sin embargo, su uso únicamente puede justificarse cuando no existe un riesgo significativo de daño grave o secuelas para los sujetos derivados del retraso en la administración del tratamiento activo estándar.
- Cuando el uso del placebo se considere necesario, se pueden minimizar los posibles riesgos para el paciente limitando la duración del tratamiento, estandarizando el tratamiento de rescate, mediante un seguimiento estrecho, etc.
- Es fundamental y necesaria la realización de ensayos clínicos frente al tratamiento de elección de la patología en cuestión para poder situar los nuevos tratamientos en el arsenal terapéutico; la industria farmacéutica no los va a realizar por iniciativa propia.
- Las Agencias Reguladoras deberían exigir la realización de ensayos clínicos frente al tratamiento de elección como requisito previo a la financiación de un nuevo medicamento.
- En un ensayo clínico de no inferioridad se pretende demostrar que el nuevo tratamiento no es peor que el comparador en más de una cantidad previamente definida que se denomina margen de no inferioridad. Los aspectos metodológicos que deben ser considerados en la elección del comparador activo son: la diferencia control activo - placebo es estable y razonablemente grande; la población y diseño del ensayo clínico debe ser similar al ensayo clínico original que evidenció la diferencia entre el comparador activo y placebo; el ensayo clínico debe ser de gran calidad; si no es posible todo lo anterior se requiere asegurar la validez interna añadiendo un grupo placebo.

4ª Mesa: Evaluación de estudios genéticos

Moderador: Montserrat Clerigué.

Ponentes: Iciar Alfonso, Pilar Nicolás

- No hay una normativa específica para estudios genéticos; siendo de aplicación las diferentes normas que regulan la investigación biomédica en humanos y la protección de los derechos de los pacientes: Declaración de Helsinki, Convenio de Oviedo, Declaración Internacional de la UNESCO sobre datos genéticos humanos, ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal y ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente.
- La utilización de muestras biológicas con fines de investigación puede contemplarse desde una doble perspectiva: como soporte de datos y como parte del cuerpo separada del mismo. Cada una de estas consideraciones conlleva la necesidad de aplicar una determinada normativa, según enumeramos más arriba.
- Por regla general, los datos genéticos y muestras biológicas obtenidos con fines de investigación científica no deberían estar asociados con una persona identificable. La utilización de muestras de sujetos identificables requiere garantizar la privacidad y confidencialidad de dichos datos, y el consentimiento expreso del sujeto del que provengan. La utilización de muestras anónimas para estudios genéticos no plantea, en principio, problemas éticos, salvo que hubiera existido en el momento de la donación una denegación para su utilización o que el estudio fuera contrario a la dignidad humana.

- Los datos genéticos, proteómicos y muestras biológicas no deberían conservarse de manera tal que sea posible identificar a la persona a quien correspondan por más tiempo del necesario para cumplir los fines con los que fueron recolectados o ulteriormente tratados.
- Los aspectos que debe valorar un Comité Ético de Investigación Clínica en la evaluación de los protocolos y los consentimiento informados de los estudio genético son:
 - Protocolo de estudio farmacogenético independiente del estudio clínico, cuando el objetivo principal no sea el estudio genético.
 - Hoja de información independiente (disociación del permiso con respecto al estudio principal).
 - Participación voluntaria.
 - Objetivos claros; debe especificarse en el consentimiento si se las muestras y/o la información obtenida va a utilizarse para otros objetivos de investigación.
 - Cumplimiento de la Ley de Protección de datos, garantía de confidencialidad:
- La utilización de muestras codificadas deben ser consideradas de carácter personal siempre que el proceso de codificación sea reversible, de manera que pudieran ser asociadas a un sujeto, independientemente de quién tenga la capacidad para realizar esta operación.
- Debe reflejarse en el protocolo y en el consentimiento informado, los datos sobre la entidad y personas responsables de la recepción, conservación, utilización, etc. del material
 - Información sobre hipotéticos intercambios entre centros.
 - Tiempos y forma de destrucción de muestras; posibilidad de destrucción si el paciente así lo requiere.
 - Imposibilidad de comerciar con el material.

5ª Mesa: Coordinación Comités Locales y Comité Autonómico: Nuevas funciones de los comités en la Comunidad Autónoma del País Vasco

Moderador: Isabel Paniagua.

Ponentes: Dora Jimenez, Amaia Martínez Galarza

- Se abordaron tanto la normativa estatal como la autonómica en relación a la realización de ensayos clínicos con medicamentos.
- Se expuso la interrelación entre el comité de referencia, el CEIC de Euskadi, y los CEIC locales de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
- El Comité Autonómico es el responsable de la evaluación de todos los ensayos clínicos multicéntricos y de los estudios post-autorización de tipo observacional prospectivos. Los CEICs locales de la Comunidad Autónoma realizan la evaluación de los ensayos unicéntricos y el seguimiento de los ensayos que se realizan en su centro. La protección de los pacientes debe garantizarse tanto mediante el proceso de autorización como a través del seguimiento de los ensayos en los que participan.

Clausura: resumen y conclusiones

Ana Aguirrezzabal, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Basurto expuso las conclusiones de la jornada, proponiendo entre otros temas, para futuras jornadas, "valoración de aspectos éticos de la utilización del placebo en ensayos clínicos".

NOTA: Los resúmenes han sido aportados por los ponentes, a quienes se agradece su inestimable esfuerzo y colaboración.

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderadora: Mónica Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

nº 42
junio de 2006