

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

## contenido

### artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Lourdes Cabrera titulado [Evaluación de estudios farmacogenéticos en investigación clínica: cuatro cuestiones, cuatro opiniones](#).

### revisiones bibliográficas

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

### noticias

[La SEFC ante la propuesta legislativa de la Comisión Europea para actualizar la Directiva de Ensayos Clínicos 2001/20/EC.](#)

### 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 70 - febrero/marzo de 2011](#)



## Investigación clínica y bioética

# Evaluación de estudios farmacogenéticos en investigación clínica: cuatro cuestiones, cuatro opiniones

## Pharmacogenetic studies assessment in clinical research: Four issues, four opinions

Lourdes Cabrera <sup>a</sup>, Francisco Abad-Santos <sup>b</sup>, Carmen Ayuso <sup>c,\*</sup> y Rafael Dal-Ré <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Comité Ético de Investigación Clínica, Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos-Consortio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER), Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>b</sup> Comité Ético de Investigación Clínica, Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos-CAIBER, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa/Instituto Teófilo Hernando (ITH), Madrid, España

<sup>c</sup> Comité Ético de Investigación Clínica, Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos-CAIBER, Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Immunología y Microbiología Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2010

Aceptado el 6 de mayo de 2010

On-line el 17 de junio de 2010

## Introducción

La Farmacogenética es la disciplina que se ocupa de estudiar las diferentes respuestas de los individuos frente a los fármacos sobre la base de los patrones de variabilidad genética de cada paciente con el objetivo, desde el primer momento, de administrar el fármaco más eficaz con el menor riesgo de efectos adversos<sup>1,2</sup>. Desde hace años, la realización de estudios farmacogenéticos (FG) se asocia a la mayoría de los desarrollos de nuevos medicamentos, que permitirán en un futuro identificar aquellos fármacos y dosificaciones de estos para los que el paciente desarrolla una respuesta óptima o bien aquellos que desencadenan reacciones de toxicidad<sup>3-5</sup>.

Según un informe reciente de Genoma España y *Observatorio de Prospectiva Tecnológica Industrial (OPTI)*<sup>4</sup>, se prevé un posible escenario para 2020 en nuestro país, en el que la prescripción de fármacos evolucionaría desde la situación actual de diagnóstico basado en síntomas y signos y la consiguiente indicación terapéutica hasta una prescripción dirigida y complementada con el perfil genético individual.

Aún lejos de esa situación, en España se ha evidenciado un incremento significativo en el número de subestudios FG que acompañan a los *ensayos clínicos (EC)*, que pueden ser

complementarios (estudios exploratorios) o bien formar parte del objetivo principal de aquellos.

Los datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios indican que en tan solo 3 años (2006–2008) el porcentaje de subestudios FG se incrementó en un 92% (79–152) (Avendaño C, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, comunicación personal). Por otra parte, y de forma menos frecuente, estos estudios también pueden diseñarse fuera del marco de los EC, y se trata generalmente de estudios no promovidos por la industria farmacéutica.

Existe poca información acerca de las actitudes de los sujetos de la investigación ante este tipo de estudios. Según una publicación reciente, el porcentaje de pacientes españoles que acepta participar en los subestudios FG ha experimentado un incremento progresivo en los últimos años<sup>6</sup>: se sitúa en el 73% en 2006–2007, similar a la media de los países de Europa (74%). Datos más recientes indican que estos porcentajes se sitúan, tanto en España como en Europa, alrededor del 80%<sup>7</sup>. Esto hace pensar que, al menos desde la perspectiva de la mayoría de los participantes, en España las condiciones de los subestudios FG planteados son correctas y cumplen las garantías que los pacientes perciben como necesarias para su participación.

Los comités éticos de investigación clínica (CEIC) evalúan los aspectos metodológicos, éticos y legales de cualquier proyecto de investigación en seres humanos con el fin de garantizar la protección de los sujetos de la investigación, por tanto, los CEIC son los responsables de la evaluación de estos subestudios FG. Estos están sujetos a las normas éticas<sup>8,9</sup> y legales<sup>10-12</sup> de toda

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cayuso@fjd.es](mailto:cayuso@fjd.es) (C. Ayuso).

investigación en seres humanos. No obstante, y a pesar del entorno ético y regulador «común» a todos los CEIC de nuestro país, existen algunas diferencias en los criterios de evaluación en cuanto a ciertas cuestiones importantes que, en ocasiones, siguen generando controversias a la hora de adoptar un dictamen uniforme por parte de estos<sup>13,14</sup>.

El objetivo del presente artículo es analizar 4 cuestiones que con cierta frecuencia se suscitan sobre algunos aspectos concretos que intervienen en la evaluación práctica de los subestudios FG en el contexto de un EC y exponer las opiniones razonadas de los autores en relación con estas.

### Las cuatro cuestiones

*¿La hoja de información al paciente y el consentimiento informado del subestudio farmacogenético deben ser independientes de los del ensayo clínico o pueden estar integrados en el mismo documento?*

El factor crítico es la cantidad y la calidad de la información recogida en la hoja de información al paciente (HIP) ofrecida al sujeto previamente a la obtención del consentimiento informado (CI) y a la posterior obtención de las muestras destinadas a estos subestudios. Es posible aceptar tanto HIP/CI independientes —una para el EC y otra para el subestudio FG— como incorporar la información de este último en la HIP general del ensayo y presentar un documento único, dando la opción de participar o no en este siempre que se trate de un subestudio independiente, es decir, no vinculado al objetivo principal del EC al que va asociado. Esta última opción<sup>7</sup>, bien recibida por muchos investigadores, asimismo la comparten algunos promotores, ya que favorece que los investigadores no se olviden de la posible invitación a participar en el subestudio FG, sin que ello afecte a los derechos del paciente como sujeto de la investigación. Este punto de vista se va generalizando y está ampliamente extendido y, de hecho, una mayoría de los CEIC acepta esta fórmula: un solo documento de HIP y de CI en donde el sujeto señala en la casilla correspondiente si acepta o no participar en el subestudio FG<sup>7</sup>. Sin embargo, hay una minoría de los CEIC —que un estudio reciente situó en un 4%<sup>7</sup>— que en la actualidad todavía exige HIP y CI «específicos» para el subestudio FG e independientes de los del EC. En realidad, lo importante no es si el paciente recibe una o 2 HIP, sino que se le informe de forma correcta y en un lenguaje adecuado sobre lo que tiene que saber y se le dé la oportunidad de decidir libremente si participa en el EC y, de forma independiente, en el estudio FG. Se debe evitar que el paciente se crea obligado a donar su muestra para la investigación del FG porque deseé participar en el EC.

En resumen, en la actualidad, en España aunque un pequeño número de CEIC entiende que ambos estudios (EC y FG) necesitan de HIP y CI independientes, como se venía haciendo hasta hace poco tiempo, la gran mayoría de los CEIC acepta que en un solo documento se incluya toda la información necesaria para que el sujeto quede razonablemente bien informado sobre el EC y el subestudio FG, de tal forma que pueda decidir de forma independiente si participa solo en el primero o también en el segundo.

*¿En el protocolo y en la hoja de información del subestudio farmacogenético se debe precisar qué genes se van a estudiar?*

En cuanto al alcance del CI, parece haber un acuerdo generalizado en que se debe especificar la finalidad del subestudio FG. Ahora bien, no hay que perder de vista que muchos de estos estudios plantean solo objetivos exploratorios y que el concepto

de FG enunciado hace medio siglo (análisis de *un gen*) se ha sustituido por el concepto más amplio de farmacogenómica, en el que los investigadores empiezan a explorar grandes conjuntos de genes implicados en vías patogénicas y el modo en que sus variaciones afectan a la respuesta a los fármacos<sup>15,16</sup>. Por esto, no siempre es posible determinar en el protocolo del estudio qué genes concretos se van a evaluar en un futuro. Así, para evaluar la amplitud del espectro de la investigación del FG que puede considerarse aceptable por parte de un CEIC, es necesario evaluar el interés del proyecto y especificar los objetivos de este, pero no resulta necesario especificar qué genes se estudiarán.

Se debe tener en cuenta que la Ley de Investigación Biomédica<sup>12</sup> no permite la utilización de CI genéricos, sino que deben ser específicos para una investigación concreta, pero añade la posibilidad de que el consentimiento prevea el empleo de la muestra para otras líneas de investigación relacionadas con la investigación original para la que se obtuvo el CI inicial. Así, y como ejemplo, si un paciente con EPOC da su consentimiento para participar en un EC y un subestudio FG relacionado con su enfermedad, es perfectamente aceptable desde el punto de vista ético y legal que quien disponga de sus muestras del estudio FG las utilice años más tarde para el estudio de cualquier variante genética que se sospeche esté relacionada con la EPOC, pero no, por ejemplo, con el cáncer de próstata. Por este motivo, en la actualidad no suele haber discrepancias en la evaluación ética entre los CEIC cuando se solicita el consentimiento de una forma amplia para investigar en una línea de investigación determinada en vez de solicitar un consentimiento demasiado específico solo para unos pocos genes concretos que, en todo caso, solo podría incluir los conocidos en el momento de redactar el protocolo del subestudio FG. Hay que resaltar que solicitar al sujeto en el CI autorización para el estudio de unos genes en concreto, establecidos a priori, no proporciona más garantías a los pacientes —objetivo último de la evaluación de un CEIC—, sino que, por el contrario, limita las posibilidades de investigación. Es más, supone que haya que molestar al paciente cada vez que se quiera investigar, por ejemplo, una mutación específica o un nuevo gen implicado en la misma vía metabólica pero que no se había previsto en el protocolo y, por ende, en la HIP y el CI iniciales.

En general, y siguiendo las directrices de la normativa aplicable<sup>12</sup>, resulta perfectamente válido y está ampliamente aceptado por investigadores, promotores y CEIC que en el protocolo se indique un objetivo no específico en cuanto a los genes objeto de estudio (no vinculado a unos genes determinados) pero vinculado a la enfermedad objeto del estudio.

*¿Cuál debe ser el tratamiento respecto de la identificación de las muestras del subestudio farmacogenético?*

En relación con el tratamiento de las muestras (en función del vínculo con datos personales que permiten identificar al paciente), existen 2 grandes categorías: 1) muestras identificables (las identificadas y las codificadas), y 2) muestras no identificables o irreversiblemente disociadas (las anónimas o las secundariamente anonimizadas). Es indiscutible que el tratamiento de las muestras obtenidas con fines de investigación debe estar en función de una serie de factores, entre otros, la naturaleza de la investigación, el tiempo de almacenamiento, el uso que se vaya a hacer de estas y el contexto legal. Respecto a este último, no queda especificado ni limitado por la ley<sup>12</sup> cuál debe ser el nivel de confidencialidad. El aspecto más relevante es, en cualquier caso, que al paciente se le informe de cuál es la fórmula elegida y esta se justifique adecuadamente.

Para cualquier investigación, y particularmente las de tipo genético, es un requerimiento ético necesario el describir en el

protocolo cuál será el tratamiento de las muestras y cuáles los procedimientos encaminados a salvaguardar la confidencialidad de los datos. En la HIP se debe incluir la información necesaria acerca de las medidas que garantizan este derecho. En el caso de los subestudios FG —en el seno de los EC— y por la propia naturaleza de aquellos, sus objetivos no se podrían llevar a cabo si las muestras se anonimizan: resultaría imposible asociar una respuesta (eficacia) o la presencia o la ausencia de efectos adversos, su naturaleza y el seguimiento de la evaluación del paciente si las muestras con sus variantes genéticas se disocian de la identificación del paciente<sup>4</sup>. Téngase en cuenta que lo único que se pretende al mantener las muestras de FG como identificables es repetir exactamente lo que se hace con los datos (clínicos, de imagen o de laboratorio) que se recogen en el EC al que va asociado el subestudio FG. En todos los EC, los datos que se recogen se mantienen como identificables. A las muestras de FG hay que tratarlas de la misma forma. El investigador debe poder conocer en un momento determinado a qué sujeto (con presencia o ausencia de la variante genética en estudio) pertenece un resultado (de eficacia o seguridad) observado.

En definitiva, no se puede realizar la investigación farmacogenética dentro de un EC con muestras anonimizadas (o irreversiblemente disociadas) porque esto no permite relacionar variantes genéticas con resultados de eficacia o seguridad, hacer nuevas evaluaciones de salud en el tiempo ni asociar un gran número de datos clínicos a la información genética. Además, la anonimización imposibilita conocer si la respuesta se debe o no a la presencia o a la ausencia de la variante genética en estudio. Por esto, la inmensa mayoría de las personas y las instituciones que trabajan en este campo coinciden en resaltar que lo importante es que al paciente se le informe de cuál es la fórmula elegida para mantener la confidencialidad y que esta sea la adecuada para el tipo de estudio diseñado.

#### *¿Hay que establecer un límite temporal para el uso de muestras en estudios de Farmacogenética?*

En relación con el tiempo de almacenamiento de las muestras, no existen límites legales ni tan siquiera recomendaciones internacionales al respecto. Por esto, no parece adecuado plantear una limitación temporal al almacenamiento de las muestras, dado que una destrucción prematura de estas puede privar de análisis futuros ligados a la enfermedad de estudio y que, al tratarse en muchos casos de estudios exploratorios, pudieran no estar inicialmente previstos. Así, la normativa vigente<sup>12</sup> establece que las muestras biológicas utilizadas en investigación biomédica se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recogida. Algunos hallazgos relevantes sobre la seguridad de medicamentos, como las reacciones de hipersensibilidad a *abacavir* asociadas al HLA-B\*5701<sup>17-19</sup> o el de la warfarina y los marcadores CYP2C9 y VKORC1<sup>20-22</sup>, entre otros ejemplos, se han confirmado tras muchos años (incluso más de 15) de investigación. Además, un tiempo de almacenamiento prolongado tiene una ventaja adicional muy relevante: permite reanalizar casos de reacciones adversas que pudieran ocurrir tardíamente (p. ej., una vez comercializado el fármaco), lo que permitiría incrementar la seguridad del uso de los medicamentos para futuros pacientes sin ningún perjuicio ni molestia para los pacientes que participaron en los EC. Todo lo anterior apoya la necesidad de almacenar las muestras durante un tiempo «razonable», nunca inferior a períodos de 15 años y que obviamente debe estar reflejado en el protocolo e informado el paciente.

Pese a esto, aún existen divergencias entre los CEIC sobre los plazos considerados «aceptables». Así, por ejemplo, y aunque es una situación excepcional entre los CEIC en España<sup>14</sup>, hay quienes entienden que hay que limitar el período de almacenamiento

durante 5 o 6 años. Otros, en el polo opuesto, piensan que no hay que poner límite temporal alguno o, si acaso, el que solicite el propio investigador o promotor. Quienes limitan la conservación de las muestras del FG a un período corto de 5 o 6 años entienden que ese es un período de tiempo razonable para realizar las investigaciones pertinentes, transcurrido el cual podría solicitarse una ampliación de este y presentar los resultados obtenidos así como la justificación de la continuidad del estudio para la evaluación por parte del CEIC. Por el contrario, la gran mayoría de los CEIC considera adecuado un período de almacenamiento de muestras de FG de 15 o más años<sup>14</sup>. Hay que señalar, sin embargo, que no es necesario «justificar» en el protocolo del estudio un período de tiempo determinado para el almacenamiento de las muestras porque, cuando se inicia el EC (y el subestudio FG), no es factible establecer a priori cuál puede ser el tiempo requerido para realizar los análisis del estudio FG.

Una vez finalizado el estudio FG puede procederse a la destrucción o a la anonimización de las muestras para utilizarlas, por ejemplo, como controles en otros estudios y de ese modo conservarlas durante un tiempo ilimitado. Es necesario que el paciente haya consentido previamente para esta anonimización. Del mismo modo, y cuando hayan transcurrido los años de almacenaje de la muestra de FG para los que consintió el paciente, se tiene que recabar un nuevo consentimiento para prolongar su uso en investigación o si se pretende iniciar una línea de investigación diferente para la que originariamente el paciente otorgó su CI. En definitiva, en la evaluación ética hay que asegurar la calidad del subestudio FG y la adecuada preservación de la confidencialidad durante todo el plazo de almacenamiento y no limitar la conservación de las muestras a un plazo concreto inferior al que establece el protocolo de investigación, ya que esto puede afectar negativamente a la investigación sin aumentar en modo alguno la salvaguarda de derechos para el paciente.

En la práctica, y según un estudio realizado en España entre 2006-2007, los CEIC<sup>14</sup> aprueban el 97% de los subestudios FG pertenecientes al plan de desarrollo clínico de nuevos medicamentos, y la limitación temporal del almacenamiento de las muestras es el único factor limitante para la realización de estos subestudios.

En conclusión, ante la nueva realidad de una medicina basada en la aplicación del conocimiento genético, es necesario tomar medidas que permitan la investigación en este ámbito sin menoscabar los derechos y la seguridad de los sujetos participantes.

En concreto, para los estudios FG, el actual marco jurídico y ético permite combinar la adecuada información a los pacientes y la preservación de sus derechos con la posibilidad de alcanzar los objetivos científicos planteados en los protocolos.

#### **Información adicional**

La sección investigación clínica y bioética es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigida a los comités éticos de investigación clínica. El objetivo de la investigación clínica y bioética es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (disponible en: <http://www.icbdigital.org/>). Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar, Roche Farma y Astra Zeneca.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Position paper on terminology in pharmacogenetics. EMEA/CPMP/3070/01. London, 21 November 2002 [consultado 28/2/2010]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf>.
- European Medicines Agency. ICH Topic E15. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. London, November 2007 [consultado 28/2/2010]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/43798606gen.pdf>.
- Roses AD. Pharmacogenetics in drug discovery and development: A translational perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:807-17.
- Farmacogenómica y medicina personalizada en la sanidad española. Estudio de prospectiva Ed: Fundación OPTI/Genoma España; Ministerio de Industria Turismo y Comercio. 2009 [consultado 28/2/2010]. Disponible en: <http://www.opti.org/publicaciones/pdf/texto123.pdf>.
- FDA. Guidance for Industry and FDA Staff. Pharmacogenetic tests and genetic tests for heritable markers. Document issued on June 19, 2007 [consultado 28/2/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071075.pdf>.
- Dal-Ré R, Pedromingo A. Participación de pacientes de ensayos clínicos en estudios de farmacogenética. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:742-4.
- Dal-Re R, Arribas C, Torres R, Luque I. Consentimiento informado en ensayos clínicos y sub-estudios de farmacogenética. *Med Clin (Barc)*. doi:10.1016/j.medcli.2009.11.011.
- Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 59<sup>a</sup>; Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 [consultado 28/2/2010]. Disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf>.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE n.º 298, de 14 de diciembre de 1999; 43088-99.
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE n.º 17 de 19 enero de 2008; 4103-36.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004; 5429-43.
- Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
- Ruiz-Canela M, Baena-Molina MJ. Quality of consent forms in pharmacogenetic studies: A survey of research ethics committees in Spain. *Per Med*. 2006;3:231-7.
- Dal-Ré R, Luque I, Torres R, Lahuerta J. Drug development: Assessment of pharmacogenetic studies by Spanish research ethics committees. *Pharmacogenomics J*. 2009;9:86-9.
- Wang L, Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: Candidate gene identification, functional validation and mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2008;17:R174-9.
- Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet*. 2004;5:669-76.
- Faruki H, Heine U, Brown T, Koester R, Lai-Goldman M. HLA-B\*5701 clinical testing: Early experience in the United States. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:857-60.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-79.
- Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH, et al. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: From PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics*. 2008;8:365-74.
- Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, Lawrence RF, Eddy AC, Aoyama T, et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: A role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol*. 1992;5:54-9.
- Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*. 2007;116:2563-70.
- Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genetics*. 2009;5:e1000433.

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Moss AJ, Francis CW, Ryan D. Collaborative Clinical Trials. *NEJM* 2011;364:789-791.

La realización de ensayos clínicos en fase III es esencial para poder introducir una nueva terapia efectiva para la mejora de la salud; no obstante, la ejecución de estos ensayos está en una etapa de crisis motivada, entre otros, por el gran coste de la investigación, la carga de las exigencias regulatorias y la dificultad de reclutamiento de los pacientes. Este último es uno de los principales motivos que actualmente dificultan o retrasan la consecución de los ensayos en fase III que, a su vez, son necesarios para conseguir la autorización de la terapia que se evalúa. Esta dificultad se ve incrementada cuando diferentes terapias compiten por la misma población diana. Para superar estas dificultades, se propone un cambio en el planteamiento y la ejecución de ensayos clínicos, recomendando la realización de ensayos de forma colaborativa, y se exponen algunos ejemplos en los que esta propuesta ha funcionado. Esta aproximación conllevaría la realización de ensayos compartiendo los costes entre las compañías (podrían incluir terapias similares de diferentes compañías farmacéuticas o de productos sanitarios), el aceleramiento del reclutamiento, la selección de un mismo grupo control o placebo para las diferentes estrategias que se comparan, y la reducción de la duración del ensayo. No obstante, también existen limitaciones en estos estudios.

### bioética

- Kimmelman J, London AJ, 2011 Predicting Harms and Benefits in Translational Trials: Ethics, Evidence, and Uncertainty. *PLoS Med* 8(3):e1001010.doi:10.1371/journal.pmed.1001010.

La evaluación ética de los ensayos clínicos de primera administración en humanos es compleja debido a la gran incertidumbre respecto a los potenciales daños y beneficios que pueden ofrecer a los pacientes participantes. Los fracasos en la investigación translacional son frecuentes, y ponen de relieve las limitaciones de los actuales métodos de predicción. Los autores de este artículo sugieren que tanto promotores como investigadores suelen basar sus predicciones respecto a estos estudios en una escasa y deficiente información pre-clínica. Se citan dos problemas principales: 1- Los estudios en animales tienen una escasa validez interna (no usan la metodología exigida en la investigación clínica: aleatorización, enmascaramiento) y una escasa validez externa (los hallazgos no suelen evaluarse en situaciones clínicas diversas), y 2- Los investigadores no toman en consideración la investigación ya existente con otros fármacos, y que está relacionada con el fármaco a evaluar, a la hora de hacer predicciones sobre su efecto en los humanos. Para poder interpretar adecuadamente la información pre-clínica se ha de prestar atención a los datos aportados en relación a los problemas comentados.

- Miller FG, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *NEJM* 2011;364(5):476-480.

Artículo de reflexión sobre el concepto de “clinical equipoise” en el contexto de la investigación clínica, no sólo desde una perspectiva de orientación terapéutica en un individuo concreto, sino desde una perspectiva más social en la que se utilizan los resultados de los ensayos clínicos (EC) para definir una política sanitaria, es decir, para decidir qué fármacos se aprueban o qué fármacos paga el sistema nacional de salud.

Los autores analizan distintos argumentos en contra de la utilización de la “clinical equipoise” para decidir sobre la legitimidad ética de un EC que evalúa nuevos tratamientos: 1) la imprecisión de la definición del concepto “clinical equipoise”, 2) la confianza en la opinión de los expertos, 3) las limitaciones de evaluar la eficacia en base a variables subrogadas, 4) el elevado coste de los nuevos tratamientos, y 5) la tendencia a la finalización prematura de los EC.

- Chopra V, Davis M. In search of equipoise. *JAMA* 2011;305(12):1234-1235.

Artículo de opinión en el que los autores, a partir de varios ejemplos recientes de fraude en la investigación, establecen que este afecta uno de los principios éticos de la investigación: la “research equipoise”, la cual según los autores tiene como requisitos la transparencia y la objetividad. En base a la hipótesis de que la “research equipoise” se ve limitada por el sesgo en la investigación, los autores analizan tres fuentes de sesgo que analizan por separado: el sesgo del investigador (por ejemplo, la capacidad del investigador para seleccionar determinadas muestras o determinadas variables), el sesgo de presentación (por ejemplo, la diferencia que se ha documentado entre las variables que se proponen y las variables que se publican), y el sesgo de publicación (como la selección de la publicación de los estudios con resultados estadísticamente significativos).

Los autores hacen propuestas de mejora en distintos frentes para lograr una “research equipoise” real: 1) los promotores, tanto públicos como privados, deberían centrarse más en los procesos que en los *outcomes*, considerando que la veracidad de los estudios es más importante que los resultados en sí, 2) los revisores, editores y revistas médicas deberían valorar, además de la significación estadística, otros aspectos como la robustez metodológica o la relevancia clínica, 3) los lectores deberían demandar que todos los aspectos de los estudios de investigación fueran representados de manera correcta en la presentación de los resultados, 4) los investigadores deberían ser capacitados y animados a reconocer y eliminar los sesgos en sus trabajos de investigación.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** Fundació Institut Català de Farmacología. Barcelona  
**Pilar Hereu.** Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

## noticias

### **La SEFC ante la propuesta legislativa de la Comisión Europea para actualizar la Directiva de Ensayos Clínicos 2001/20/EC.**

La Comisión Europea está trabajando en la preparación de una nueva propuesta legislativa en el año 2012 para actualizar la Directiva de Ensayos Clínicos 2001/20/EC. Al respecto ya se abrió entre Octubre del 2009 y Enero del 2010 un periodo de consulta pública en el que se recogieron propuestas y comentarios de los diversos actores implicados en el proceso y la regulación de los ensayos clínicos; el resultado de este periodo de consulta está disponible para el público en el “clinical trials website” del “Health and Consumers” Directorate-General ([http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm)).

Como continuación del proceso, la Comisión Europea acaba de difundir para consulta pública un documento de concepto (“Concept Paper”) en el que se proponen diversas alternativas para acometer cambios en la directiva 2001/20 de Ensayos Clínicos, y solicita comentarios al respecto por parte de los diversos grupos e instituciones implicadas.

De acuerdo con la Junta Directiva de la SEFC, el grupo de trabajo de ensayos clínicos de la SEFC, creado en 2003, ha iniciado un nuevo mandato con la finalidad de elaborar un documento de postura de la SEFC sobre la revisión de la directiva europea 2001/20 de ensayos clínicos.

Con la elaboración de dicho documento se pretende que las opiniones comunes de los farmacólogos clínicos sobre la modificación de la directiva se comuniquen de forma eficaz a las instituciones responsables de la elaboración de la directiva (AEMPS, COMISION EUROPEA) y a otros grupos de interés.

Para más información, puede consultarse la página de “Grupos de Trabajo” de la web de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (<http://www.se-fc.org>)

## 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 y Caridad Pontes**

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)  
[cpontesg@gmail.com](mailto:cpontesg@gmail.com)

**próximo número**

**nº 70**  
febrero/marzo de 2011

---