

contenido

artículo original

Situación de los CEICs un año y medio después de la entrada en vigor del RD 223/2004. Algunas propuestas, por Xavier Carné y Begoña Gómez, de la Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció del Hospital Clínic de Barcelona.

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

- [Nuevo buscador especializado en bioética.](#)
- [Jornada sobre el placebo en el ensayo clínico.](#)

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 37 – diciembre de 2005](#)

artículo original

Situación de los CEICs un año y medio después de la entrada en vigor del RD 223/2004. Algunas propuestas.

El Real Decreto 223/2004 (RD) es una fiel trasposición de la Directiva Comunitaria 2001/20/EC. Entró en vigor el 1 de Mayo de 2004. Un año y medio después, la experiencia acumulada indica que nuestro país ha perdido competitividad en este terreno frente a otros países de la Unión Europea. En nuestra opinión, las principales razones de esta situación son: (1) el complejo proceso establecido en la normativa en lo que se refiere al proceso de aprobación de ensayos multicéntricos (la inmensa mayoría) por parte de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs), y (2) la tardanza en la firma de los contratos.

La Directiva y el RD establecen que cuando existen varios centros participantes en un mismo estado miembro, se definirá un CEIC de referencia, que será el encargado de evaluar el protocolo, en lugar de hacerlo todos los CEICs implicados. En la Directiva se establece un periodo máximo de 60 días para este proceso. Mientras otros países europeos han establecido períodos de tiempo más cortos, en España el RD establece este tiempo como el exigible.¹

En nuestro país las competencias de acreditación sobre las normas de funcionamiento de los CEICs están transferidas a las CC.AA. Existen varios modelos: (1) CC.AA. con CEICs por centro, por ejemplo Catalunya (34 CEICs en la comunidad), (2) CC.AA con un único CEIC autonómico, por ejemplo Galicia, y (3) CC.AA. con un modelo mixto (por centro, más un comité autonómico coordinador), por ejemplo Andalucía.

Además, el RD prevé la existencia de un Centro Coordinador Nacional de CEICs adscrito a la administración central. Dicho Centro Coordinador aún hoy no es totalmente operativo, de hecho, acaba de comenzar su andadura. Para permitir la comunicación de todos los tipos de CEICs, se ha establecido un sistema a través de Internet (SIC-CEIC), de manera que todos los CEICs implicados en un ensayo tengan la oportunidad de opinar y hacer preguntas sobre el protocolo, antes de que el CEIC de referencia se pronuncie. Para que ello sea posible de forma coordinada, se ha establecido que los protocolos sólo puedan entregarse los 5 primeros días de cada mes. El 16 del mismo mes, el promotor recibe la confirmación acerca de si la documentación entregada está completa y se acepta la entrada del protocolo. Éste es el día 0 de la evaluación.

Posteriormente, los CEICs implicados trasmiten sus comentarios y preguntas al sistema, que son recogidos por el CEIC de referencia y transmitidos al promotor. Este es un primer punto de conflicto, ya que el CEIC de referencia debe transmitir todos los comentarios de los demás CEICs al promotor, tanto si se trata de petición de aclaraciones sobre algún punto poco claro del protocolo, como si se trata de petición o propuestas de cambios, relevantes o no, al protocolo. Si el CEIC de referencia "filtra" estas peticiones, transmitiendo aquellas que le parecen apropiadas según su criterio, puede ser tachado de déspota y autoritario. Si, por el contrario, transmite al promotor al pie de la letra todas estas peticiones, puede encontrarse con: (1) peticiones de cambios incongruentes e imposibles de armonizar (peticiones totalmente contrarias); (2) peticiones de cambios que al CEIC de referencia no le parecen pertinentes y que van en contra de su propio criterio de evaluación. El problema se agrava cuando el número de centros implicados es muy elevado (hay ensayos con más de 100 centros).

Transmitida la petición al promotor, y hasta que no llega la contestación, se para el reloj. Una vez éste ha contestado en los plazos estipulados (tiene 4 días al mes para entregar su respuesta a todos los CEICs, una sola oportunidad y muy pocos días si quiere hacerlo en el mismo mes), el CEIC de referencia debe comprobar que la contestación a cada una de las preguntas de los CEIC implicados son satisfactorias para cada uno de ellos, antes de que finalmente pueda aprobar o rechazar el protocolo. El dictamen deberá incluir el listado de los centros que han dado su conformidad a participar, teóricamente (según consta en el RD), en virtud sólo de la evaluación de sus aspectos locales o de centro; en la práctica, según los aspectos éticos y metodológicos. Todos los centros que lo deseen podrán, posteriormente, tantas veces como deseen, solicitar su inclusión en el dictamen como centro autorizado, teniendo el CEIC de referencia que emitir la autorización en base a lo que el propio centro implicado le dicte. Finalmente, si es aprobado por el CEIC de referencia, la AEMyPS debe otorgar su autorización definitiva.

El proceso se repite, con mínimos cambios (30 días para la resolución, silencio positivo), para el aluvión de modificaciones que suceden tras la aprobación de un protocolo. Todo ello ha contribuido a que la carga de trabajo de los comités haya aumentado vertiginosamente, haciendo imposible que éstos se dediquen a otras labores que le son propias (seguimiento de los ensayos aprobados, reacciones adversas, etc.).

Además, existen indicios razonables que indican que la calidad de la evaluación metodológica y ética no ha mejorado respecto al sistema anterior ya que, a menudo, las preguntas y objeciones planteadas por los comités se circunscriben a aspectos administrativos menores y no se concentran en aspectos éticos sustantivos, tal y como se concluye en un informe que ha analizado la actuación de los comités vinculados al *National Health Service* británico, presidido por Lord Warner.²

En este contexto de no mejora en la evaluación, un protocolo internacional que un promotor pone en circulación el día 6 de un determinado mes, será validado el día 16 del mes siguiente (día 0 de la puesta en marcha del reloj, pero día 40 del lanzamiento del protocolo), y se resolverá 60 días más tarde, siempre y cuando el promotor sea capaz de contestar a las alegaciones en la primera oportunidad que se le brinde. Si a este tiempo le sumamos el invertido en emitir la Conformidad del Centro y en la firma del contrato entre promotor e institución, y que no se realiza habitualmente en paralelo... las cifras hablan por sí solas. En la tabla 1 se muestran los resultados de una reciente encuesta realizada por AMIFE, en la que se muestra el tiempo que, de promedio, se tarda en España en los diferentes pasos que condicionan el inicio del ensayo. Estos tiempos contrastan con los que se registran en Bélgica, Suecia, Reino Unido, Alemania, Austria u Holanda.¹

Tabla 1. Resultados de la encuesta de AMIFE, relativa al tiempo en que se tarda en cada uno de los pasos siguientes (media y rango)

- 71 días (39-140) hasta la recepción del dictamen único
 - 112 días (18-283) hasta la conformidad del centro
 - 131 días (45-288) hasta la recepción del contrato
 - 105 días (42-204) hasta la recepción de la aprobación de la AEMyPS
 - 140 días (49 – 288) hasta la posibilidad de inicio del ensayo
-

Al presentar muchos ensayos un reclutamiento competitivo, a menudo cuando las autorizaciones y los contratos ya se han resuelto en España, todos los sujetos del ensayo ya han sido reclutados en otros países, con lo cual dicho ensayo no se puede llevar a cabo en España.

Para simplificar el proceso se podrían modificar las normativas de actuación de los CEICs, haciendo más flexible el calendario actual, en el sentido de realizar un verdadero dictamen único por parte del CEIC de referencia correspondiente, que fuera aceptado como válido por todos los implicados, en la base de la confianza mutua entre comités. El CEIC de referencia realizaría un dictamen habiendo "escuchado" todas la opiniones de los CEICs implicados que lo hubieran juzgado oportuno, pero sin estar obligado ni a transmitir y esperar respuesta por parte del promotor, ni a esperar la segunda opinión de los implicados. El dictamen emitido autorizaría la realización del proyecto en España, siendo garante de su adecuado contenido ético y metodológico, pero sin especificar en qué centros se realizaría. Los centros implicados tendrían la facultad de aceptar o no la realización de este proyecto en su centro, aduciendo razones locales, que pueden justificar que un ensayo aceptable en unas determinadas condiciones en un centro, pueda no serlo en otro, (por ejemplo porque en éste último no se dan las condiciones de minimización del riesgo que sí se dan en el primero).

Con este sistema, en el caso de que un CEIC implicado tuviera serios reparos a que el ensayo se realizara en los sujetos adscritos a su centro, existen dos instrumentos a su disposición para rechazarlo: (1) esgrimir razones locales (no idoneidad del centro o del investigador), ó (2) no autorización del director del centro (trámite también imprescindible según la normativa actual). Igualmente, el CEIC de referencia correspondiente se beneficiaría de: (1) no tener que copiar un largo y complicado listado de centros (que no de CEICs) e investigadores que no conoce y, (2) no tener que evaluar y emitir nuevo dictamen con cada incorporación de centro (que, por cierto, no puede dar su opinión sobre el protocolo). El registro de los centros que realmente participan en cada ensayo podría ser una función del Centro Coordinador de CEICs, que actualizaría estos datos a tiempo real en la aplicación SIC-CEIC.

Igualmente, la modificación de las normativas de actuación de los CEICs forma parte de las múltiples tareas que el Centro Coordinador de CEICs debe llevar a cabo, junto con otras igualmente importantes como: (1) elaboración de unos criterios comunes de actuación (PNTs), (2) formación continuada de los miembros de los CEIC, (3) organización de reuniones para unificar criterios de decisión, (4) dirimir en el caso de discrepancias entre CEICs, ó (5) velar por que los CEICs que muestren resoluciones sistemáticamente contrarias a la mayoría sean auditados.

Referencias

1. Dal-Ré R. El dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos: la nueva normativa española en el entorno europeo. *Med Clin (Barc)* 2005;124:263-5.
2. Ashcroft RE, Newson AJ, Benn PM. Reforming research ethics committees. *BMJ* 2005; 331:587-8.

Xavier Carné. *Servei de Farmacología Clínica, Unitat d’Avaluació, Suport i Prevenció. Hospital Clínic, Barcelona*

Begoña Gómez. *Servei de Farmàcia, Unitat d’Avaluació, Suport i Prevenció. Hospital Clínic, Barcelona*

xcarne@clinic.ub.es

revisiones bibliográficas**metodología**

- Al-Shahi R, Vousden C, Warlow C, for the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS) Steering Committee Bias from requiring explicit consent from all participants in observational research: prospective, population based study. *British Medical Journal* 2005;331:942-5.

"Los investigadores del Reino Unido están presionados para obtener el consentimiento informado de cada individuo para poder utilizar información identificable en los estudios de investigación observacionales". Se trata de un estudio de una cohorte de base poblacional cuyo objetivo es evaluar las diferencias demográficas y clínicas entre los adultos que dan el consentimiento y los que no lo dan para participar en un estudio de investigación observacional (lo que llaman "sesgo de consentimiento").

Se envió por correo una solicitud de consentimiento para participar en un estudio observacional a todos los pacientes con una malformación vascular intracraneal diagnosticada entre 1999-2002 en Escocia.

Los resultados indican que las características demográficas fueron similares en los dos grupos; sin embargo, los pacientes que dieron su consentimiento (59%) tenían menor probabilidad de presentar una hemorragia cerebral, padecer una incapacidad o morirse en el momento de la presentación; durante el seguimiento (3 años), los pacientes que si dieron el consentimiento tenían una mayor probabilidad de recibir tratamiento y una mayor supervivencia. "Nuestros resultados indican como la era moderna de la privacidad de la información puede sesgar los resultados de la investigación observacional".

- Pocock SJ. When (not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* 2005; 294:2228-2230.

Una reflexión interesante sobre la dificultad de decidir la interrupción de un ensayo clínico de manera precoz ante la aparición de resultados positivos. ¿Cuál es el mejor momento?, ¿resulta siempre imprescindible? Acompaña el artículo de Montori et al.

- Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, et al. Randomized trials stopped early for benefit. *JAMA* 2005;294:2203-2209.

El objetivo de este estudio en el que se realiza una revisión sistemática, fue evaluar las características y la calidad de los ensayos interrumpidos de manera precoz por ofrecer resultados positivos. Se incluyeron todos los ensayos que cumplieran estas características y no hubo criterios de exclusión. Los resultados mostraron que, en general, este tipo de ensayos se publican en revistas de mayor factor de impacto, acostumbran a ser estudios promocionados por la industria farmacéutica, básicamente evalúan tratamientos en los campos de la cardiología, la oncología y el sida. A pesar de que el número ha aumentado a lo largo de los años, siguen adoleciendo de graves defectos metodológicos en su publicación.

- Siegfried N, Clarke M, Volmink J. Radomised controlled trials in Africa of HIV and AIDS: descriptive study and spatial distribution. *British Medical Journal* 2005;331:742-6.

A pesar de los vacíos terapéuticos en estos países en desarrollo, los autores evalúan los ensayos clínicos realizados, por lo menos en parte, en diversos países africanos, su distribución geográfica, sus características y la adecuación a las necesidades médicas del continente. Los resultados muestran que existe una desproporción entre los ensayos que se realizan y las necesidades reales.

gestión

- Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Disappointing biotech. *British Medical Journal* 2005;331:895-7.

Excelente artículo sobre la situación actual del mercado de los productos de biotecnología en Europa. El desarrollo de estos productos se planteó como la esperanza real de mejores moléculas y más bajos costes. La realidad, sin embargo, está mostrando que las cosas no son exactamente así. De las 61 substancias identificadas, autorizadas por la Unión Europea y clasificadas según el grado de beneficio comparado con las alternativas terapéuticas existentes, sólo 15 resultan un avance terapéutico significativo: agalsidasa beta, laronidasa, desirudina, proteína C humana, beclapermina, pegvisomant, alemtuzumab, rituximab, trastuzumab, interferon beta-1b, tasonermin, basiliximab, infliximab, eptotermin alfa, rasburicasa. De estas 15 moléculas, sólo para 7 se realizaron estudios de búsqueda de dosis para su desarrollo. En 6 casos, la comparación se realizó frente a placebo a pesar de que existía una alternativa disponible. A todo ello hay que añadir que a menudo los estudios presentaron defectos metodológicos relevantes, por lo que da la impresión de que las prioridades comerciales prevalecen por encima de la rigurosidad científica. En conclusión, la mayoría de productos biotecnológicos son simples variaciones de otros ya existentes, y los métodos utilizados para su evaluación están lejos de ser óptimos. Una reflexión necesaria.

- Breckenridge A, Woods K. Medicines regulation and the pharmaceutical industry. *British Medical Journal* 2005;331:834-6

Un sistema regulador de medicamentos debería proporcionar un acceso efectivo y puntual a los medicamentos que necesitan los pacientes, proteger su seguridad y promocionar la investigación de nuevas opciones terapéuticas. Los pacientes, la comunidad médica, los gobiernos y la industria farmacéutica comparten un interés común que consiste en asegurar un sistema eficiente, transparente y robusto; y basan sus decisiones en la evidencia científica. La agencia reguladora británica y, en general, los organismos oficiales, necesitan trabajar conjuntamente con la industria farmacéutica; pero desafortunadamente muchas veces los intereses no coinciden.

- Fernández de Uzquiano E, Lavilla Uriol P, Álvarez-Sala Walther R. Funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica hospitalario antes y después de la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 223/2004 de Ensayos Clínicos con Medicamentos. *Revista Clínica Española* 2005;205:493-5.

El correcto funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) garantiza el respeto a los derechos de los sujetos participantes en investigación clínica. La transposición europea de la normativa de ensayos clínicos con el Real Decreto (RD) 223/2004, de 6 de febrero, viene a agilizar y simplificar los trámites administrativos para la autorización de los ensayos clínicos, pero es evidente que ha supuesto un considerable esfuerzo sobre el trabajo y la carga administrativa de los CEIC.

Se hace una exposición sobre los procedimientos de adecuación del CEIC del Hospital La Paz para la aplicación del nuevo RD y una breve reflexión de las repercusiones y consecuencias más inmediatas en la actividad de los CEIC.

bioética

- Jovell AJ. Ética de las decisiones sanitarias. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005; 124:580-2.

Entre otras cosas, comenta el autor: "El ejercicio de la medicina y de la práctica profesional constituye un proceso de toma de decisiones continuado. Este proceso afecta a la colectividad, al comportar decisiones referidas a la distribución de recursos, y a los pacientes, al poder variar la evolución de su enfermedad. Gran parte de las decisiones que se toman son complejas. A nivel macro, en los procesos de distribución de recursos, la complejidad radica en el carácter finito de éstos, lo que obliga a determinar prioridades. Así, al movilizarlos hacia una determinada enfermedad o grupo de pacientes, se produce una sustracción de recursos en la atención a otros enfermos y enfermedades. Los economistas denominan a esa transacción «coste de oportunidad». Este concepto hace referencia al coste atribuible a las posibilidades de financiación que se han dejado de atender al haber distribuido los recursos de forma prioritaria hacia otras demandas o necesidades. También incluye el concepto de eficiencia de Pareto, según el cual el bien resultante de la asignación de recursos a un área específica ha de ser mayor que el mal que se produce en las áreas donde se han dejado de asignar. En

otras palabras, la medida de la eficiencia en la distribución de recursos sanitarios implica una valoración del coste de oportunidad de esa decisión y, por ende, una comparación del coste de las diferentes oportunidades que compiten entre sí por disponer de esos recursos".

Inma Fuentes, Roser Llop, Pilar Hereu. *Fundació Institut Català de Farmacología. Barcelona*

noticias**Nuevo buscador especializado en bioética**

La Fundación Grifols ha desarrollado "bionethics", un buscador especializado en bioética. Este buscador pretende proporcionar a los sectores interesados en la bioética una herramienta para la búsqueda de información sobre temas de bioética. Las búsquedas se realizan sobre una selección previa de páginas web nacionales e internacionales de las principales universidades, instituciones, asociaciones, revistas, portales y otros recursos de bioética disponibles en la red y de sus contenidos.

El acceso a la página es www.bionethics.net

Jornada sobre el placebo en el ensayo clínico

El pasado 24 de noviembre se celebró en Sevilla, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, la Jornada sobre el placebo en el ensayo clínico. La Jornada fue patrocinada por la Fundación AstraZeneca y en ella se abordaron en dos mesas redondas los problemas éticos y metodológicos relacionados con la utilización del placebo en los ensayos clínicos.

Clausuró la jornada el Dr. Alfonso Moreno, patrono de la Fundación, que destacó el siempre polémico y, a la vez, necesario papel del placebo y resaltó la importancia de estas reuniones para solucionar dificultades relacionadas con este tema.

La Fundación AstraZeneca incluirá las presentaciones de las ponencias en su página web.

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*.

Moderador: Mónica Saldañamonicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

nº 37
diciembre de 2005
