

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

contenido

artículo original

En este número [Dificultades de la investigación independiente: uso de medicamentos importados en EECC no comerciales](#), por Clara Rosso, directora de la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de Bellvitge.

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

[Encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica \(Bilbao, 15 de septiembre\)](#).

[Conclusiones de la Primera Jornada de los CEIC de la Comunidad de Madrid](#).

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 34 – septiembre de 2005](#)

artículo original

Dificultades de la investigación independiente: uso de medicamentos importados en EECC no comerciales.

Introducción

La investigación clínica promovida por científicos independientes, que teóricamente respondería a preguntas clínicas diarias no encaminadas al registro de un producto concreto, es un objetivo esencial para muchos investigadores. Sin embargo el desarrollo y la puesta en marcha de ensayos clínicos, promovidos de forma independiente se hace muy difícil debido a muchos impedimentos. Estas limitaciones, no sólo económicas sino también administrativas, suponen un freno y dificultad añadidos al problema inicial, más allá de la organización o de conseguir fondos suficientes para poner en marcha un proyecto de interés, con el tamaño de muestra suficiente para obtener resultados fiables, estadística y científicamente significativos.

Para todo investigador clínico es importante participar en proyectos internacionales; ser competitivo a este nivel ayuda, secundariamente, a situar a España entre los países cuyo objetivo es llevar a cabo una investigación clínica de calidad. La implicación de investigadores de distintos países en un mismo proyecto aumenta entre otras cosas la validez externa de los resultados que se obtengan, además de ser un indicador de excelencia en la investigación; realizar un ensayo multinacional o pasar una inspección de una agencia reguladora extranjera supone un reto para los investigadores.

El problema administrativo al que nos referimos se relaciona con la importación de medicamentos procedentes de terceros países, para ensayos clínicos no promovidos por la industria farmacéutica.

Situación Europea

La entrada en vigor el pasado 1 de mayo de 2004 del Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos,¹ ha supuesto novedades en el desarrollo de la investigación clínica que todavía se están evaluando, algunas positivas y otras negativas. Se ha hablado y debatido mucho sobre el apoyo o no de esta nueva regulación a la investigación independiente. Determinados artículos de este nuevo Real Decreto desfavorecen claramente la investigación no patrocinada por la industria. Por ejemplo, el artículo 35 indica que es deber del promotor suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están correctamente etiquetadas y envasadas, todas estas responsabilidades son fáciles para un laboratorio, pero en muchos casos difíciles para un investigador que además actúe como promo-

tor. Estos mismos requisitos estaban especificados en el Real Decreto 561/1993, sin embargo en el actualmente en vigor se especifica que "excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro", lo que teóricamente deja abierta la posibilidad de encontrar otra financiación por parte del centro, bien es cierto además que existen puntos de contacto en las CCAA para evitar la gestión centro por centro.

El Real Decreto 223/2004 procede de la trasposición de la Directiva 2001/20/CE² 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 con medicamentos de uso humano. En esta Directiva se señala como consideración importante a su desarrollo, el hecho de que, punto nº 14, los ensayos clínicos de carácter no comercial, dirigidos por científicos sin participación de la industria farmacéutica, pueden ser de gran utilidad para los pacientes afectados; indica, adicionalmente, que se debe tener en cuenta la especial situación de los ensayos cuya concepción no requiere una producción o envasado particulares, especificando la situación especial en la que se trate de medicamentos con autorización de comercialización y en pacientes de las mismas características que los contemplados en la indicación especificada en dicha autorización de comercialización. Es decir para el caso concreto de especialidades autorizadas y en las indicaciones autorizadas del mismo.

Recientemente en la [Directiva 2005/28/CE](#)³ de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos, se vuelve a hacer hincapié en la necesidad y tendencia de la Comisión Europea a favorecer la investigación independiente. De esta forma en las consideraciones iniciales, punto nº 11, además de lo indicado en la introducción de la Directiva 2001/20/CE, se añade, que debido a las condiciones específicas en las que se realizan ensayos clínicos de carácter no comercial, podría ser necesario que los Estados Miembros prevean normas específicas que deban aplicarse a dichos ensayos, indicándose que esto debería ser tenido en cuenta no sólo cuando se realicen ensayos con medicamentos autorizados y en pacientes en las mismas condiciones clínicas habituales (como señala la Directiva 20/2001), sino además y en particular, en lo que respecta a los requisitos de fabricación o importación con vistas a la autorización; esto se hace extensivo a la documentación que deba presentarse y archivarse para el expediente permanente del ensayo. Es decir, se plantea la posibilidad de que en el ámbito de la investigación, en un Estado Miembro, se encuentren situaciones especiales no contempladas, en cuyo caso habría que facilitar los procedimientos administrativos para favorecer el desarrollo de investigación no comercial. Este artículo nos dirige al anexo 13 de las normas de Correcta Fabricación para medicamentos en investigación donde se prevé un etiquetado simplificado para estos casos, pero no se especifica ni se hacen excepciones sobre la necesidad de importación o de liberación de lotes a través de laboratorios autorizados.

Situación en un Estado Miembro de la UE: España

Según el artículo 32 del Real Decreto 223/2004¹ la importación de medicamentos en investigación para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En este mismo artículo se indica que el laboratorio farmacéutico importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple las normas de correcta fabricación, al menos las equivalentes a las establecidas por la Unión Europea. En el anterior Real Decreto 561/1993⁴ para ensayos clínicos, cuando se hablaba de importación de medicamentos, únicamente se apuntaba que la autorización para la importación de los productos a utilizar en ensayos clínicos, se ajustaría a la normativa legal aplicable en cada caso, que podría ser concedida en unidad de acto con la autorización del ensayo clínico y que su período de validez sería el mismo, sin especificar si el que realizaba la importación era un laboratorio fabricante, importador u otra persona física o jurídica. En ese momento el anexo 13 de la Directiva de Buenas Prácticas de Fabricación estaba ya en vigor y por lo tanto este requisito era de obligado cumplimiento, aunque no se hace tan patente hasta la aprobación del Real Decreto 2183/2004 que incluye en su ámbito de aplicación a los medicamentos en investigación.

En el formulario de solicitud de autorización⁵ de un ensayo clínico con medicamentos de uso humano a las autoridades competentes y de dictamen por los comités éticos en España (anexo 1, RD 223/2004), en el apartado que hace referencia a la entidad autorizada para la liberación del medicamento en investigación en la comunidad europea (punto "f", el mismo formulario para todas las autoridades competentes y que deriva de una de las directrices europeas de desarrollo de la Directiva 2001/20/CE), se contemplan tres posibilidades para realizar esta acción; primera, que el responsable de la liberación sea el fabricante, en segundo lugar que el responsable de la liberación sea el importador, y tercera que lo sea el fabricante e importador, pidiendo además señas de la organización y número de autorización del fabricante o importador. No cabe la posibilidad de que la liberación del medicamento corra a cargo de otra figura, por ejemplo un Servicio de Farmacia de un Hospital, como se hace en el caso de petición de medicamentos extranjeros; en este caso aunque la importación final también es realizada por un laboratorio autorizado para la importación, ésta se solicita a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo y son ellos los que se encargan de que se lleve a cabo la importación.

Los datos y documentos a aportar en la solicitud de importación de medicamentos se encuentran especificados en la Circular 15/2001, aplicación del Real Decreto 561/1993, que son aplicables mientras no se publique nueva información al respecto.

Situación específica para un ensayo clínico real

Actualmente nos encontramos inmersos en el proceso de gestión de la documentación necesaria para la autorización de un ensayo clínico, promovido por

un comité científico independiente, a la Agencia Española del Medicamento y a los Comités Éticos de los centros implicados. Es un ensayo multicéntrico, con 9 centros en España, e internacional, en marcha ya en Estados Unidos y Canadá y en proceso de activación en Chile, Méjico, Argentina y España.

Los medicamentos para el ensayo, en este caso especialidades farmacéuticas con principios activos conocidos y autorizados en Europa (bien es cierto que en algún caso con especialidades farmacéuticas sin autorización de comercialización en la Unión Europea), son cedidos por laboratorios farmacéuticos y un centro debidamente acreditado (FDA y normas UNE en ISO) se encarga de la exportación de los mismos desde Estados Unidos a todos los países participantes, entre ellos, España.

La importación de medicamentos para ensayos clínicos procedentes de terceros países, es decir fuera de la Unión Europea, implican la necesidad según ley, de la figura de un laboratorio importador o fabricante que garantice que se cumplen las normas de buena fabricación equivalentes a las existentes en la Unión Europea, según el anexo 13 de las Normas de Buena Fabricación⁶ vigentes en la Unión Europea, Japón, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y Suiza (estas normas se incorporan al ordenamiento jurídico español mediante el Real Decreto 2183/2004⁷). Si los medicamentos proceden de un país distinto de los señalados, se necesita que una persona cualificada (fabricante o importador) determine que la fabricación del medicamento cumple con unas normas equivalentes a dichas NCF, ya que como es el caso de Estados Unidos, no existen acuerdos de reconocimiento del cumplimiento de normas comunes.

En este caso, y ya que son varios los medicamentos, tendríamos que buscar apoyo de los fabricantes, si tienen sede en Europa, o bien, si no la tienen, que un laboratorio se hiciera garante de la calidad de un producto que no es fabricado por su empresa. Esta situación es delicada y en principio difícil aunque no imposible, confiando en el buen entender y hacer de los profesionales de la industria farmacéutica entre cuyos objetivos también se encuentra potenciar el I+D.

Nos encontramos por tanto en una situación en la que tenemos, por obligación, en este caso por ley, y como única opción que pedir ayuda, colaboración o contratar los servicios de la industria farmacéutica que en un principio no se había querido implicar para ser, como se había definido "independientes" de la misma.

Conclusiones

Consideramos muy importante que se exijan unos estándares de calidad para los medicamentos de un ensayo clínico y que se requiera el cumplimiento de unas normas europeas que garanticen que los productos son por lo menos equivalentes a los que se autorizan en Europa, sin embargo creemos que es un problema importante y que puede ser un impedimento para muchos investigadores.

Desde la Agencia Española del Medicamento, y basándose en la legislación vigente, no se vislumbra otra solución que el apoyo de la industria. La Subdirección General de Inspección y Control, que es quien posee la competencia en el tema de importaciones tampoco da otra alternativa. En estos momentos en los que se está intentando favorecer la investigación independiente, incluso con una red europea que la promueva (Proyecto ECRIN: <http://www.ecrin.org>), nos gustaría hacer un llamamiento a las autoridades y a todos los implicados para buscar soluciones, alternativas, o como bien señala la Directiva de la Comisión, debido a las condiciones específicas, en las que se realizan ensayos de carácter no comercial, que los Estados Miembros podrían habilitar normas específicas que deban aplicarse a dichos ensayos, en particular en lo que respecta a los requisitos de fabricación o importación de medicamentos para investigación no comercial.

Referencias

- 1- Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. B.O.E. de 07/02/2004;nº33:5429-43.
- 2- 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 las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. D.O.C.E. de 01/05/2001;L121:34-44.
- 3- Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos. D.O.U.E. de 08/04/2005;L91:13-19.
- 4- Real Decreto 561/1993, requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. B.O.E. de 16/04/1993;nº114.
- 5- Anexo I RD 223/2004.
- 6- Directiva 2003/94/CE de la Comisión de 8 de octubre de 2003 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. D.O.U.E. de 08/10/2003;L262:22-26.
- 7- Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial. B.O.E. de 13/11/2004;nº274:37514-17.

Clara Rosso Fernández. *Unidad de ensayos Clínicos. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona*

crosso@csub.scs.es

revisiones bibliográficas

ética

- Dunn L B, Gordon N E. Improving informed consent and enhancing recruitment for research by understanding economic behavior. *JAMA* 2005;293: 609-12.

Artículo de opinión que analiza un modelo positivo de decisión de los participantes en un estudio de investigación según la valoración de los costes y beneficios de su participación. Parten de la base que la compensación económica de los participantes en la investigación biomédica influye en la decisión de participar en un estudio, y el reconocimiento y comprensión de estas fuerzas inductoras es necesaria para asegurar una práctica ética en la investigación.

- Arran Carrillo de Albornoz P, Coca Pereira C, López-Fando Salinas T, Hernández-Navarro F. Consentimiento, ¿informado o firmado? Enfoque integral en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Medicina Clínica* (Barcelona) 2005;125:36.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar el estado emocional de los pacientes que se someterán a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), antes y después del proceso de consentimiento informado (CI), y evaluar la percepción de comprensión y necesidad de información antes de iniciar el TPH, así como la satisfacción con los sanitarios (médicos, enfermeras y psicólogos) después de firmar el CI.

Con respecto al primer objetivo de este estudio podemos afirmar que los enfermos evaluados presentaron mejor ajuste emocional y menos ansiedad después de otorgar el CI para la realización del TPH, informando de buen estado emocional inmediatamente antes de someterse a este tratamiento. Esto es especialmente relevante para asegurar las condiciones en que se toma la decisión de someterse a un procedimiento que se acompaña de múltiples potenciales estresantes en un período dilatado y en el que no se puede dar marcha atrás una vez iniciado. Con respecto al segundo objetivo, la percepción de comprensión y necesidad de información acerca de la enfermedad, el procedimiento y/o sus efectos secundarios ha estado estrechamente relacionada con la satisfacción con el equipo sanitario. Satisfacción que se ve influida por el grado en el que el paciente se siente implicado en la toma de decisiones, de modo que los pacientes más satisfechos con la información recibida también lo están con el grado en que participan en la toma de decisiones. Con la necesaria cautela que requiere la interpretación de los resultados, en nuestra opinión se evidencia la relevancia de adaptar la información a cada paciente, lo que lleva implícita una adecuada formación del equipo sanitario en técnicas de "counselling". Procurar

el máximo bienestar exige una práctica de alta calidad no sólo biomédica, sino también de comunicación, relación de ayuda y apoyo emocional, donde el equipo sanitario y el manejo de su interacción con el paciente permiten optimizar el proceso de CI. Además de ser una exigencia legal, el CI es un imperativo ético, un derecho de los pacientes que se debe atender para lograr una elevada calidad asistencial.

gestión

- Krleza-Jeric K, Chan A-W, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C, for the Ottawa Group. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1) *British Medical Journal* 2005;330:956-9

"El registro de los ensayos es esencial para asegurar que todos los resultados están públicamente disponibles y que las obligaciones éticas hacia los participantes son cumplidas". En octubre de 2004 se celebró en Ottawa, Canadá, una reunión para fomentar un consenso internacional sobre registro de ensayos clínicos. El comunicado de la reunión de Ottawa pretende establecer unos principios internacionales para el registro. En el presente artículo se exponen algunos de los principales principios que han sido objeto de mayor debate: registro de todo tipo de ensayos, tiempo para hacer pública la información del protocolo y registro de los resultados no publicados.

- Berlin JA. Commentary: why industry should register and disclose results of clinical studies-perspective of a recovering academic. *British Medical Journal* 2005;330:959 (editorial)

Comentario-opinión sobre algunos puntos del comunicado de Ottawa. El área principal de desacuerdos entre las posiciones de la industria farmacéutica y otras propuestas se relaciona con el alcance de los registros. Específicamente, la cuestión es si se requiere registrar y revelar todas las fases iniciales, estudios exploratorios o aquellos que no evalúan hipótesis.

- Abbasi K, Godlee F. Next steps in trial registration. *British Medical Journal* 2005;330:1222-3

Artículo editorial de los editores de la misma revista en el que exponen algunas discrepancias sobre los acuerdos establecidos por el *International Committee of Medical Journal Editors* acerca del registro de los ensayos clínicos que son enviados a publicar.

metodología

- Moja LP, Telaro E, D'Amico R, Moschetti I, Coe L, and Liberati on behalf of the Metaquality study Group. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *British Medical Journal* 2005;330:1053-1057

Estudio transversal que describe como evalúan las revisiones sistemáticas la calidad metodológica de los estudios primarios y si esta evaluación se tiene en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Se incluyeron 965 revisiones sistemáticas publicadas entre 1995 y 2002 en dos bases de datos de la Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews* y una base de datos que selecciona revisiones sistemáticas publicadas en revistas con un sistema de revisión por pares ("*peer-review*"): los resultados indican que se hace una evaluación de la calidad metodológica de los estudios en el 88,5% de las revisiones; este porcentaje es más elevado en las revisiones de la Cochrane (93,9%). Sólo el 54% de las revisiones utiliza esta evaluación de la calidad metodológica en la interpretación o discusión de los resultados, con un porcentaje parecido para los dos tipos de revisión sistemática. El instrumento más utilizado para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios es la escala de Jadad.

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

noticias**Encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica (Bilbao, 15 de septiembre)**

Como anunciamos en el número anterior de *ICB Digital*, el próximo 15 de septiembre se celebrará en Bilbao el Encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Esta reunión está organizada por la Fundación AstraZeneca y cuenta con la colaboración del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco y de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Recordemos que esta reunión es la tercera de sus características y fue precedida por las de Barcelona (2003) y Santander (2004).

La reunión de este año se estructurará en tres mesas redondas. La primera de ellas se centrará en la investigación clínica y el desarrollo de fármacos en pediatría, la siguiente tratará diferentes aspectos relacionados con la investigación independiente y la última mesa redonda expondrá las experiencias de diferentes CEICs.

Desde *ICB* ofrecemos el acceso directo al programa de la jornada.([ceics bilbao.pdf](#)).

La inscripción es gratuita. Más información en Ergon Time. Tel: 91 636 29 30

Conclusiones de la Primera Jornada de los CEICs de la Comunidad de Madrid

El pasado 2 de junio se celebró en el Hospital Universitario Gregorio Marañón la primera Jornada de los CEICs de la Comunidad de Madrid, organizada por la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón y por la Fundación AstraZeneca.

Ofrecemos el acceso directo al documento emitido por la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón que recoge las conclusiones de esta Jornada ([conclusiones ceic-cm.pdf](#)).

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 Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

nº 34
septiembre de 2005
