

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 Sol Ruiz y Francisco Abad, titulado [Regulación y evaluación de los ensayos clínicos de terapia celular](#).

### revisiones bibliográficas

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

### noticias

Nota informativa de la AEMPS: próximos cambios en EudraCT y en el portal de ensayos clínicos con medicamentos.

### 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 66 - septiembre de 2010



## Investigación clínica y bioética

# Regulación y evaluación de los ensayos clínicos de terapia celular

## Regulation and evaluation of clinical trials of cell therapy

Sol Ruiz<sup>a</sup> y Francisco Abad-Santos<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> División de Productos Biológicos y Biotecnología, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### *Historia del artículo:*

Recibido el 1 de marzo de 2010

Aceptado el 4 de marzo de 2010

On-line el 22 de abril de 2010

Los continuos avances científicos en Biotecnología, Biología Celular y Biología Molecular están dando lugar al desarrollo de tratamientos novedosos, la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular, que ofrecen nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades humanas, pero también presentan nuevos desafíos desde el punto de vista de su fabricación y control, investigación clínica, evaluación y autorización en comparación con los medicamentos más convencionales. En este artículo vamos a centrarnos en la terapia celular, y revisamos cuál es la regulación actual que se aplica a este tipo de medicamentos y las recomendaciones que debería seguir un comité ético de investigación clínica (CEIC) para analizar los ensayos clínicos en los que se evalúa.

### Regulación de los medicamentos de terapia celular en la Unión Europea

Desde la creación de la Agencia Europea de Medicamentos (actualmente European Medicines Agency [EMA], previamente EMEA) en 1995, las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos biotecnológicos (obtenidos mediante la utilización de tecnología del ADN recombinante) se evalúan siguiendo el denominado «procedimiento centralizado» coordinado por la EMA. El resultado positivo de esta evaluación resulta en la autorización del medicamento en todos los estados miembros de la Unión Europea (UE), y quedan los aspectos de precio y financiación por los sistemas de seguridad social a la decisión de cada estado miembro<sup>1-3</sup>.

Los productos basados en terapia génica y terapia celular somática en la medida en que tienen propiedades para tratar o prevenir enfermedades humanas o que se pueden emplear en personas o administrar para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas por ejercer principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, se considerarían medicamentos biológicos, tal como define el anexo I de la Directiva 2001/83/CE (Directiva 2003/63/CE de 25 de junio de 2003), y, por tanto, sujetos a la legislación aplicable a éstos en cuanto a su fabricación, al control, a la investigación clínica y a las condiciones para su autorización<sup>1,2</sup>. Los medicamentos de terapia génica, dado que en su preparación se utilizan técnicas de ingeniería genética, se incluyen en la misma categoría que los productos biotecnológicos, de forma que cualquier solicitud de autorización de comercialización (y previamente de realización de ensayos clínicos) sigue el mismo procedimiento que para estos medicamentos. Sin embargo, la situación es diferente para los productos basados en las células y los tejidos y su consideración (como medicamentos o no) varía enormemente entre los estados miembros de la UE. Más aún, si un producto de terapia celular se combina con un producto sanitario, la situación es incluso más complicada, ya que los productos sanitarios tienen también su propia regulación, distinta de la de los medicamentos.

Ésta fue la razón por la que la Comisión Europea (de aquí en adelante «la Comisión») tomó la iniciativa de desarrollar una nueva legislación para medicamentos basados en terapia génica, terapia celular e ingeniería de los tejidos definidos como *advanced therapy medicinal products* (ATMP, 'medicamentos de terapia avanzada'). El principal objetivo de esta nueva regulación (Reglamento [CE] N.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre ATMP)<sup>4</sup>, aplicable desde el 30 de diciembre de 2008, es mejorar el acceso seguro de los pacientes a las terapias avanzadas y promover la investigación, el desarrollo y la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fabad.hlpr@salud.madrid.org](mailto:fabad.hlpr@salud.madrid.org) (F. Abad-Santos).

autorización de estos medicamentos y, en particular, garantizar la protección de los pacientes europeos tratados con estos tratamientos, armonizar su proceso de autorización y garantizar la libre circulación de éstos mediante el establecimiento de un marco regulatorio específico para su autorización, supervisión y vigilancia después de su comercialización, promover la competitividad de las empresas europeas en esta área (principalmente de las pequeñas y las medianas empresas) y proporcionar garantías legales a la vez que se mantiene la suficiente flexibilidad técnica para permitir el desarrollo de la ciencia y la tecnología en esta área<sup>4</sup>.

Sin duda, este Reglamento supone un cambio significativo en la consideración de estos productos, especialmente para aquéllos basados en las células y los tejidos, y las consecuencias de éste no son menores, ya que muchos han tenido la consideración de trasplante (por ejemplo, preparaciones de condrocitos autólogos, trasplantes de piel, etc.) o de «tratamientos establecidos» dentro del ámbito hospitalario en algunos países de la UE y han estado sujetos a una regulación nacional más o menos estricta. La aplicación del Reglamento a aquellos productos que tengan la consideración de medicamento exige la autorización por el procedimiento centralizado coordinado por la EMA<sup>4</sup>. Los recursos que requiere este procedimiento son difícilmente alcanzables para los departamentos de hospital o centros actualmente implicados en su preparación y control y los grupos que realizan la investigación clínica; por tanto, es necesaria la acción diligente pero meditada de las autoridades de cada estado miembro para tratar cada situación nacional específica de forma que pueda ajustarse al nuevo marco regulatorio y permitir al mismo tiempo el avance de estas nuevas tecnologías.

El alcance de este nuevo Reglamento (CE) N.º 1394/2007 sobre ATMP<sup>4</sup> así como las principales novedades que introduce se describen a continuación.

#### *Ámbito de aplicación del reglamento sobre medicamentos de terapia avanzada*

El Reglamento sobre ATMP constituye una *lex specialis* que introduce disposiciones adicionales a las que ya establece la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos de uso humano<sup>1</sup>. Su ámbito de aplicación es, por tanto, la regulación de los ATMP que vayan a comercializarse en los estados miembros de la UE y que estén preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial. Para estos medicamentos el procedimiento centralizado de autorización (ya aplicable a medicamentos biotecnológicos) es obligatorio<sup>4</sup>.

Sin embargo, el Reglamento excluye aquellos ATMP «preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, asegurando al mismo tiempo que no se menoscaban las normas comunitarias relativas a la calidad y a la seguridad»<sup>4</sup>.

Éste constituye el primer elemento de controversia en la aplicación del Reglamento, ya que implica la definición o la separación de lo que se considera «preparación industrial» o «proceso industrial», límites difíciles de establecer en la preparación de estos medicamentos cuya escala de producción actual es bastante reducida y no comparable a la de otros productos biológicos establecidos. El hecho de que un ATMP sea de uso autólogo no excluye de forma inmediata su preparación empleando un «proceso industrial». Así, el primer ATMP con una recomendación positiva por la EMA («ChondroCelect») consiste en condrocitos autólogos. La interpretación de la cláusula

de exclusión del Reglamento corresponde a las autoridades nacionales, aunque sería deseable que existiese una interpretación homogénea entre los diferentes países que han de aplicarlo. También corresponde a las autoridades nacionales desarrollar o aplicar un marco regulatorio para estos medicamentos excluidos que garantice una calidad y una seguridad equivalente a la de aquéllos a los que el Reglamento es aplicable.

#### *Objetivo y definiciones*

El Reglamento establece normas específicas para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia de los ATMP, es decir, medicamentos de terapia génica y terapia celular somática (previamente definidos en la Directiva 2003/63/CE<sup>2</sup> y actualmente en la Directiva 2009/120/CE de 14 de septiembre de 2009<sup>5</sup>) y productos de ingeniería tisular. Los medicamentos de terapia celular somática pueden ser de uso autólogo, alogénico o xenogénico. El Reglamento define como «producto de ingeniería tisular» aquel que contiene o está formado por las células o los tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. A su vez, las células o los tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si se han sometido a manipulación sustancial o si no están destinados a emplearse para la misma función o las funciones esenciales en el receptor y en el donante. En el anexo I del Reglamento se enumera una serie de manipulaciones que no se consideran sustanciales (entre ellas, centrifugación, separación, filtrado, congelación, irradiación y liofilización)<sup>4</sup>.

En general, cualquier procesamiento que incluya cultivo celular tendría la consideración de manipulación sustancial y, por tanto, todos aquellos productos basados en las células que se hayan obtenido tras una fase de cultivo se considerarían medicamentos de terapia celular o de ingeniería tisular (en función del objetivo de su utilización). Por otra parte, según la misma definición, aquellos productos no sometidos a manipulación sustancial (por ejemplo, obtenidos únicamente mediante separación celular, filtración) también se considerarían medicamentos de terapia celular o de ingeniería tisular si la función para la que se emplean es distinta en el donante y el receptor (incluso si es de uso autólogo). Éste es sin duda otro elemento de controversia, ya que el conocimiento actual de la Biología Celular no siempre va a permitir discriminar este aspecto. Actualmente, desde el punto de vista regulatorio, se considera que un cambio de localización podría conllevar un cambio de función (por ejemplo, las células de la médula ósea aplicadas para la regeneración del músculo cardíaco) y, por tanto, la consiguiente clasificación del producto como ATMP, pero éste es aún un elemento de debate a nivel nacional y europeo.

#### *Autorización de comercialización*

El Reglamento establece la obligatoriedad del procedimiento centralizado de autorización para los ATMP que están en su ámbito de aplicación<sup>4</sup>. El objetivo de este procedimiento es compensar la escasez de conocimientos y experiencia en la Comunidad en esta área emergente, garantizar un elevado nivel de evaluación científica, mantener la confianza de los pacientes y los profesionales sanitarios en la evaluación y facilitar el acceso al mercado de estas tecnologías.

Las directivas aplicables a la donación, a la obtención y a la verificación de las células y los tejidos (Directiva 2004/23/CE<sup>6</sup> y modificaciones subsiguientes) son aplicables a los ATMP. La realización de ensayos clínicos con ATMP debe ajustarse a los principios y a los requisitos de la Directiva 2001/20/CE<sup>7</sup>.

(traspuesta a la legislación española a través del Real Decreto 223/2004<sup>8</sup>), que contiene además artículos específicos aplicables a estos medicamentos. El Reglamento establece que la comisión desarrollará directrices específicas de buenas prácticas clínicas y de normas de correcta fabricación para los ATMP, y describe también requisitos particulares para aquellos ATMP que contengan productos sanitarios<sup>4</sup>.

La EMA ha desarrollado un amplio número de guías o directrices sobre ATMP (todas ellas disponibles en su página web: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)), incluyendo aspectos relacionados con la investigación clínica (aunque la autorización de ensayos clínicos continúa siendo responsabilidad nacional) con el objeto de armonizar los requerimientos en fases previas a la solicitud de autorización de comercialización y facilitar así su desarrollo<sup>9</sup>.

El Reglamento requiere el establecimiento de medidas para el seguimiento de la eficacia y la seguridad de los ATMP tras su autorización de comercialización así como de un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y sus componentes y su vinculación al paciente que lo ha recibido<sup>4</sup>.

#### Comité de Terapias Avanzadas

Al cumplir con los requisitos del Reglamento, en enero de 2009 tuvo lugar la primera reunión del Comité de Terapias Avanzadas (*Committee for Advanced Therapies*) en la EMA. En este Comité están representados todos los estados miembros de la UE (además de Islandia y Noruega) así como representantes de médicos y personal hospitalario y asociaciones de pacientes. La composición de este Comité multidisciplinario abarca áreas de experiencia científica en biotecnología, terapia génica y terapia celular somática, ingeniería tisular, productos sanitarios, farmacovigilancia y ética. Las principales tareas del Comité de Terapias Avanzadas incluyen las siguientes: elaborar una propuesta de opinión sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de las solicitudes de autorización de comercialización de ATMP (la decisión final corresponde al Comité de Medicamentos de Uso Humano [*Committee for Medicinal Products for Human Use*] de la EMA), recomendación científica sobre la clasificación de un medicamento como terapia avanzada, contribución a los procedimientos de asesoramiento científico coordinados por la EMA y certificación de ATMP (para más información consultar: [www.ema.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT.html](http://www.ema.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT.html)).

#### Incentivos y plazos

El Reglamento contempla una serie de incentivos para facilitar el desarrollo de estos medicamentos tanto económicos (reducción de las tasas por asesoramiento científico y autorización de comercialización) como de asesoramiento y certificación de ATMP<sup>4</sup>. Las pequeñas y las medianas empresas que elaboren un ATMP podrán solicitar a la EMA la certificación de datos de calidad o datos no clínicos, independientemente de la solicitud de autorización de comercialización. Este procedimiento no es vinculante, pero su objetivo es facilitar la evaluación de cualquier futura solicitud de realización de ensayos clínicos y de autorización de comercialización basada en los mismos datos.

El Reglamento (de aplicación desde el 30 de diciembre de 2008) establece unos plazos para el cumplimiento de los requisitos que define para aquellos ATMP previamente autorizados en los estados miembros (3 años para los medicamentos de terapia génica y celular y 4 años para los medicamentos de ingeniería tisular), lo que supone un enorme desafío para las autoridades de cada país para ajustar el cumplimiento de la nueva legalidad vigente con el desarrollo y el acceso a nuevas

alternativas terapéuticas que resulten en un beneficio significativo para los pacientes<sup>4</sup>.

#### Puntos a considerar en la evaluación de ensayos clínicos de tratamiento celular

De acuerdo con la Declaración de Helsinki<sup>10</sup>, cualquier proyecto de investigación con seres humanos debe quedar claramente descrito en un protocolo de investigación que un comité de ética de la investigación (en España actualmente denominado CEIC) debe evaluar antes de su realización. Este comité es un organismo independiente constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participen en un estudio y de ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado<sup>8</sup>.

En cualquier investigación con seres humanos se deben respetar los principios fundamentales de la Bioética, como son la autonomía (capacidad de cada sujeto para decidir por sí mismo, en lo que resulta fundamental la solicitud del consentimiento informado), la beneficencia (maximizar los beneficios y minimizar los riesgos), la justicia (distribución adecuada de los beneficios y los riesgos de la investigación) y la ausencia de maleficencia. Estos mismos criterios se deben aplicar a los ensayos clínicos con terapia celular. No obstante, está justificado tener en cuenta unas medidas adicionales en estos estudios por las particularidades de estos tratamientos (**tabla 1**) y porque presentan una serie de riesgos únicos y diferentes de los de los fármacos tradicionales (**tabla 2**)<sup>11,12</sup>.

Al igual que en cualquier ensayo clínico, de acuerdo con los requerimientos éticos fundamentales, se deberá considerar que existe un equilibrio adecuado entre los beneficios y los riesgos, que se solicita el consentimiento informado voluntario y que la

**Tabla 1**

Particularidades de la terapia celular que la diferencian de otros tratamientos<sup>11</sup>

- La naturaleza altamente innovadora de estas intervenciones
- Las grandes diferencias que pueden existir entre la fisiología humana y los modelos animales
- Diferente procedencia de las células (embrionarias, umbilicales, células pluripotenciales inducidas, células adultas, etc.) y la manipulación que han sufrido
- Actualmente hay poca experiencia con este tipo de tratamientos en humanos
- Las grandes esperanzas que pueden despertar en pacientes desesperados para los que no existen otras alternativas de tratamiento actualmente

**Tabla 2**

Riesgos potenciales de la terapia celular<sup>11,12</sup>

- Las células pueden migrar a diferentes tejidos y diferenciarse en tipos celulares no deseados
- Pueden fracasar en el desarrollo adecuado de la función que se busca
- Pueden presentar grandes variaciones de unos lotes a otros debido a diferentes fuentes de procedencia, a alteraciones genéticas o epigenéticas o por el número de pases del cultivo
- Pueden producir riesgo de desarrollar tumores, especialmente en el caso de las células madre embrionarias o las células madre pluripotenciales inducidas
- Muchos de los efectos adversos no van a ser reversibles porque las células se integran dentro de los tejidos del propio sujeto

selección de los sujetos es equitativa. Pero, además, debemos tener en cuenta 4 requerimientos adicionales para estos ensayos clínicos<sup>11</sup>, que vamos a comentar a continuación.

#### Diseño del ensayo clínico

En la evaluación de la terapia celular es necesario que los ensayos clínicos estén rigurosamente diseñados para demostrar la eficacia y la seguridad antes de que la terapia celular se utilice en la práctica clínica habitual<sup>11</sup>.

En los ensayos clínicos más precoces se deberían incluir pacientes que se encuentren en las últimas fases de la enfermedad<sup>13</sup>. Las personas con una enfermedad avanzada o refractaria a otros tratamientos deben ser las primeras, aunque es posible que los pacientes con estadios más tempranos posiblemente vayan a obtener más beneficio<sup>14</sup>. No obstante, se debe tener en cuenta que los participantes no estén tan enfermos que para ellos el estudio suponga un riesgo excesivamente alto<sup>11</sup>.

Se debe utilizar un grupo control adecuado, porque los estudios no controlados no suelen aportar conclusiones válidas. Se debería comparar con el mejor tratamiento disponible<sup>15</sup>. No obstante, se pueden aceptar estudios no controlados en fase II/III si la historia natural de la enfermedad es uniforme y está bien caracterizada y las variables de evaluación son objetivas. Muchas veces se plantean estudios no controlados con el argumento de que no se considera ético tener un grupo control que no recibe el tratamiento, pero debemos tener en cuenta que no estamos seguros de que el nuevo tratamiento que vamos a evaluar sea efectivo y si no tenemos un control adecuado, nunca podremos saberlo. Para evitar este problema ético, en el protocolo se puede indicar que se proporcionará el nuevo tratamiento a los pacientes del grupo control cuando termine el estudio, siempre que los resultados muestren un cierto beneficio al menos a corto plazo<sup>11</sup>.

Se deben utilizar variables de evaluación clínicamente relevantes porque los parámetros intermedios, como las determinaciones de laboratorio, no suelen reflejar bien el beneficio clínico para los pacientes<sup>11</sup>. Además, se debe realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes, independientemente de que la variable principal se evalúe a más corto plazo, para poder establecer de forma clara la seguridad, porque los efectos adversos, como el desarrollo de tumores, pueden aparecer después de varios años.

#### Coordinación de la revisión científica y ética

El CEIC debe determinar que los riesgos de la investigación son mínimos y adecuados en vista de los beneficios esperados. Esto requiere que se juzgue el beneficio potencial de la intervención y que se evalúe la justificación científica del ensayo, incluyendo la prueba de concepto y los datos preclínicos sobre seguridad y dosis<sup>11</sup>. Sin embargo, pocos comités éticos tienen actualmente expertos capacitados para realizar una revisión científica rigurosa de la investigación con células madre. Por este motivo, sería muy útil que los CEIC recibiesen un informe detallado de los científicos expertos que revisan estos proyectos o que un experto asistiese a la reunión de CEIC en la que se evalúa el proyecto<sup>12,15</sup>. Es posible que esto pueda retrasar el procedimiento de evaluación de los protocolos, pero se puede ahorrar tiempo si se establece una evaluación central para estudios multicéntricos. También es importante que se realice una evaluación continua de los proyectos tanto desde el punto de vista científico como ético, para lo que es fundamental una buena coordinación entre estos 2 procesos de evaluación.

#### Verificación de la comprensión de los aspectos clave del estudio por los sujetos participantes

En los estudios en los que la terapia celular puede aportar una esperanza a pacientes que no disponen de un tratamiento eficaz es especialmente importante comprobar que los sujetos participantes comprenden los aspectos clave del estudio<sup>15</sup>. La obtención del consentimiento informado requiere que los sujetos candidatos tengan la capacidad para tomar decisiones (competencia) en el momento en el que el consentimiento se solicita. La capacidad adecuada para consentir incluye la capacidad para asimilar nueva información, procesar esa información, tomar una decisión basada en esa información y manifestar esa elección<sup>16</sup>. Además, la información relevante se debe comunicar en un lenguaje que los posibles pacientes puedan entender. Los pacientes deben recibir información sobre la procedencia de las células madre porque esto puede influir en su decisión<sup>14</sup>.

Puede ocurrir que el deseo de acceder a un tratamiento novedoso haga el procedimiento de consentimiento informado especialmente complicado y el paciente piense que el objetivo del estudio sea facilitarle un tratamiento en vez de la investigación, lo que se conoce como equivocación terapéutica (*therapeutic misconception*)<sup>12,14</sup>. Por este motivo, es especialmente importante que se tomen medidas adicionales con respecto al consentimiento informado en otros estudios para que los pacientes entiendan bien los aspectos clave del estudio<sup>15</sup>. Muchas veces ocurre que los pacientes no entienden realmente la naturaleza experimental de la intervención o la posibilidad de daños graves o tienen esperanzas poco realistas a causa del razonamiento fisiopatológico o de informes de prensa muy optimistas. Para evitar esto se debería recomendar que, además del formulario de consentimiento informado, los investigadores pasen a los pacientes candidatos un cuestionario para comprobar que entienden los aspectos clave de los ensayos clínicos con terapia celular altamente innovadora<sup>15</sup>. Aquellos pacientes con errores significativos en este cuestionario deberían recibir información adicional y sólo se deberían incluir en el estudio si estas malas interpretaciones se corrigen<sup>11</sup>.

Por tanto, en un proceso de consentimiento informado adecuado, los pacientes al menos deben apreciar que los investigadores no saben si la intervención investigada puede ser eficaz y segura, que los estudios en animales pueden no predecir los efectos de tratamientos innovadores en humanos y que pueden ocurrir efectos adversos graves e inesperados. Además, en los estudios de fase I los participantes deben entender que el objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad y la dosis, no conseguir eficacia sobre el tratamiento de su enfermedad<sup>14</sup>.

#### Publicación de los resultados de la investigación

Se debe exigir el compromiso del promotor o los investigadores de que se van a enviar los resultados por publicar a una revista revisada por pares en un tiempo razonable, incluidos los hallazgos negativos.

La publicación oportuna de los resultados es importante en todos los ensayos clínicos, pero es particularmente importante en un campo de rápido desarrollo donde las expectativas de los pacientes son muy altas. Si no se dan a conocer los resultados, puede ocurrir que la investigación continúe por una dirección que ya ha demostrado que no es eficaz o segura, con lo que los pacientes que participen en próximos ensayos pueden verse perjudicados, el progreso de la ciencia puede verse frustrado y la confianza de la sociedad en la investigación con las células madre puede verse socavada<sup>11</sup>.

Por tanto, el CEIC debe requerir a los investigadores y a los promotores de ensayos clínicos con terapia celular innovadora que se comprometan a enviar sus hallazgos, incluso si son negativos, a revistas con revisión por pares en un tiempo razonable. Esta recomendación debe ser más rigurosa que el requisito de registrar el ensayo en una base de datos de acceso público.

En conclusión, los productos basados en terapia celular se consideran ATMP (y no trasplantes) cuando se han sometido a manipulación sustancial o no están destinados a emplearse para la misma función en el receptor y en el donante. Recientemente, el Parlamento Europeo ha publicado un reglamento (CE N.º 1394/2007) sobre ATMP, entre los que se incluye la terapia celular, con el objetivo de promover su investigación y desarrollo, armonizar su proceso de autorización y garantizar la protección de los pacientes.

Los ensayos clínicos son esenciales para evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia celular. La terapia celular es un tratamiento muy innovador que ofrece grandes promesas terapéuticas para enfermedades que actualmente no tienen tratamiento, pero también presenta una serie de riesgos únicos. Por estos motivos, además de los requerimientos éticos fundamentales que se consideran en la evaluación de cualquier investigación realizada en seres humanos, está justificado tener en cuenta unas medidas adicionales. Es necesario un diseño riguroso (grupo control, selección de pacientes, variables clínicamente relevantes, seguimiento a largo plazo, etc.) para demostrar la eficacia y la seguridad antes de que la terapia celular se utilice en la práctica clínica habitual. Se debería coordinar la revisión científica y ética de los estudios. Es especialmente importante verificar que los sujetos participantes comprenden los aspectos clave del estudio porque las esperanzas puestas en nuevos tratamientos pueden dificultar la comprensión de los objetivos y los riesgos. Además, los investigadores y los promotores se deben comprometer a publicar los resultados, aunque sean negativos, en una revista revisada por pares.

Finalmente, debemos recordar que el objetivo fundamental del CEIC es proteger a los sujetos participantes de los riesgos inherentes a los ensayos clínicos a la vez que se permite que estos ensayos clínicos con terapia celular progresen de forma adecuada. No debemos olvidar que el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia<sup>17</sup>.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigida a los CEIC. 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.

## Bibliografía

1. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
2. Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
3. Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
4. Reglamento (CE) N.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.
5. Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.
6. Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.
7. 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.
8. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 7 de Febrero de 2004.
9. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products. ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810. European Commission Brussels [consultado 3/12/2009]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/htms/human/advanced\\_therapies/intro.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/intro.htm).
10. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59.<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.
11. Lo B, Kriegstein A, Grady D. Clinical trials in stem cell transplantation: Guidelines for scientific and ethical review. *Clin Trials*. 2008;5:517-22.
12. Hyun I, Lindvall O, Ahrlund-Richter L, Cattaneo E, Cavazzana-Calvo M, Cossu G, et al. New ISSCR guidelines underscore major principles for responsible translational stem cell research. *Cell Stem Cell*. 2008;3:607-9.
13. Mathews DJ, Sugarman J, Bok H, Blass DM, Coyle JT, Duggan P, et al. Cell-based interventions for neurologic conditions: Ethical challenges for early human trials. *Neurology*. 2008;71:288-93.
14. Sugarman J. Human stem cell ethics: Beyond the embryo. *Cell Stem Cell*. 2008;2:529-33.
15. ISSCR International Society for Stem Cell Research. Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells. 2008. [consultado 3/12/2009]. Disponible en: [www.isscr.org](http://www.isscr.org).
16. Sugarman J. Ethics and stem cell therapeutics for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;50:1-6.
17. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Instrumento de ratificación publicado en el BOE 251, de 20 de octubre de 1999.

## revisiones bibliográficas

### ética

- Boutron I, Dutton S, Ravaud P, et al. Primary Outcomes Trials with Statistically Nonsignificant Results for Reporting and Interpretation of Randomized Controlled. *JAMA* 2010;303:2058-2064 (doi:10.1001/jama.2010.651).

La presentación de los resultados de investigación en una publicación puede ser distorsionada por los autores y producir una inadecuada interpretación de los resultados. En este artículo se presentan los resultados de un estudio de revisión de ensayos clínicos aleatorizados publicados en los que los resultados de las variables principales no fueron estadísticamente significativos para identificar la naturaleza y la frecuencia de la presentación distorsionada de los resultados. Los principales hallazgos del estudio, en el que se analizaron 72 ensayos que cumplían las características necesarias para ser incluidos, mostraron que las estrategias de distorsión de los resultados se detectan en el título en un 18% de los estudios, en la sección de resultados y conclusiones del resumen en un 37,5% y 58,3%, respectivamente; así como en el texto principal del desarrollo de los resultados, discusión y conclusiones en un 29,2%, 43,1% y 50% de los estudios, respectivamente. Más de un 40% de los ensayos publicados mostraron una distorsión en la presentación de sus resultados en al menos dos de las tres secciones anteriores en el texto principal. En conclusión, en esta muestra de ensayos clínicos randomizados con resultados principales estadísticamente no significativos, la publicación e interpretación de los hallazgos fue frecuentemente inconsistente con los resultados.

### metodología

- Italian Medicines Agency (AIFA) Research & Development Working Group. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (1): 69-86.

Se están llevando a cabo algunas iniciativas en distintos países derivadas de la sensibilización de los sistemas sanitarios sobre la necesidad de apoyar a la investigación independiente para responder preguntas importantes para mejorar el cuidado de los pacientes en áreas donde el interés comercial es escaso. En este artículo se exponen las principales características y estrategias que inició la Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA) en 2005 para promover la investigación independiente basada en fármacos comercializados: mecanismos de financiación, áreas de investigación y características de los estudios financiados en las tres convocatorias. Desde 2005 a 2007 se han aprobado para su financiación 151 estudios con una dotación total de 78 millones de euros. Se debe destacar que este apoyo se ha obtenido a través de la reinversión del 5% del gasto realizado en la promoción de medicamentos por la Industria Farmacéutica. Los estudios financiados han sido principalmente ensayos clínicos comparativos, ensayos en enfermedades raras o estudios orientados a mejorar la adecuación del uso de los medicamentos. Otros países, como España, están también llevando a cabo acciones en esta misma dirección. Ahora queda pendiente identificar prioridades y conseguir acuerdos para obtener financiación para estudios multinacionales.

- Goldkind SF, Sahin L, Gallaresi B. Enrolling pregnant women in research-lessons from the H1N1 influenza pandemic. *N Engl J Med* 2010;362:2241-3.

La reciente pandemia del virus de la gripe H1N1 ha causado una mayor morbimortalidad en las mujeres embarazadas en comparación con el resto de la población. Debido a que son un grupo de pacientes que no se incluyen habitualmente en los ensayos clínicos se ha planteado de nuevo la necesidad de corregir esta situación. A pesar de que los cambios fisiológicos asociados al embarazo pueden alterar la farmacocinética de los fármacos, no se realizan estudios en embarazadas. Esta ausencia de datos conduce a la pauta de dosis incorrectas e ineficaces, lo cual puede además acelerar el desarrollo de resistencias a los fármacos. El argumento para excluir a las embarazadas en los ensayos clínicos es la protección del feto, pero debido a ello el arsenal terapéutico disponible para ellas es escaso y con frecuencia el médico ha de pautar tratamientos bajo el paraguas de la duda. En este artículo se describen algunas circunstancias en las que la inclusión de mujeres embarazadas es éticamente aceptable.

- McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler Y-B, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials* 2010;11:1-15.

El sesgo de difusión constituye un problema importante en la evaluación de las intervenciones en atención a la salud. El objetivo de esta revisión narrativa fue describir el sesgo de difusión científica médica, con especial interés en el sesgo de publicación y la difusión selectiva de resultados. Con el fin de formar una idea de la amplitud del problema, se explora si se ha demostrado la existencia de estos tipos de sesgo en áreas diferentes de las citadas al principio.

Se identificó sesgo de difusión en 40 indicaciones que comprendían unas 50 intervenciones farmacológicas, quirúrgicas (por ej., terapia de cierre en vacío), diagnósticas (ecografía) y preventivas (vacunas contra el cáncer).

En muchos casos se identificó la retención de los resultados por fabricantes y agencias reguladoras, y también intentos activos de fabricantes para impedir la publicación. Los efectos identificados del sesgo de publicación fueron exageración de la eficacia e infraestimación de los riesgos.

Los autores concluyen que el sesgo de difusión es un fenómeno extendido en las publicaciones médicas. Se debe instituir a escala global el registro prospectivo obligatorio de los ensayos clínicos y el acceso público a las bases de datos con los resultados de los estudios. Así se permitiría la revisión independiente de los resultados de la investigación, se ayudaría a cumplir con las obligaciones éticas con los pacientes y se sentarían las bases para la toma de decisiones completamente informada en el seno de los sistemas de salud.

---

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

## noticias

### Nota informativa de la AEMPS: próximos cambios en EudraCT y en el portal de ensayos clínicos con medicamentos

A lo largo del próximo mes de septiembre está prevista la entrada en funcionamiento de la versión 8 de la base de datos europea de ensayos clínicos EudraCT (<https://eudraact.emea.europa.eu/eudraact/index.do>) que, a su vez, conllevará cambios en el Portal de Ensayos Clínicos con Medicamentos-ECM (<https://sinaem4.agemed.es/ecm>).

En esta nueva versión de EudraCT se actualizará la versión del formulario de solicitud, se cargarán los ensayos clínicos pediátricos que se realicen sólo en terceros países fuera del Espacio Económico Europeo siempre que éstos estén incluidos en un plan de investigación pediátrico, y los campos de texto libre del formulario de solicitud serán multilingües con el objetivo de que la información sirva para el registro público de ensayos clínicos tanto español como de la UE.

En el Portal ECM los cambios más importantes, además de actualizar la misma versión del formulario que se actualiza en EudraCT, incluyen entre otras la posibilidad del envío a la AEMPS de todos los tipos de notificaciones necesarios en un EC autorizado, además se habilita el envío de solicitudes sin firma electrónica como funcionalidad adicional a la opción de envío de solicitudes con firma electrónica.



## 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 Cándido Hernández**

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)  
[cahelo01@yahoo.es](mailto:cahelo01@yahoo.es)

próximo número

nº 66  
septiembre de 2010

---