

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 Cristina Avendaño Solá, Joaquín Delgadillo Duarte, Caridad Pontes García y Lourdes Cabrera García, en representación del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacología Clínica, titulado [Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos \(I\): una oportunidad para mejorar los trámites de autorización](#).

### 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

[Envío de comunicaciones al XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.](#)

### próximo número

nº 79 - agosto-septiembre de 2012



Investigación clínica y bioética

## Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (I): una oportunidad para mejorar los trámites de autorización

Changes in the European normative of clinical trials (I): a chance to improve the paperwork authorization

Cristina Avendaño Solá<sup>a,\*</sup>, Joaquín Delgadillo Duarte<sup>b</sup>, Caridad Pontes García<sup>c</sup> y Lourdes Cabrera García<sup>a</sup>, en representación del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacología Clínica<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>b</sup> GP Pharm, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unitat de Farmacologia Clínica, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de octubre de 2011

Aceptado el 1 de diciembre de 2011

On-line el 6 de marzo de 2012

Se ha iniciado recientemente el proceso de revisión oficial de la vigente Directiva Europea 2001/20/CE<sup>1</sup> de ensayos clínicos con medicamentos (a partir de ahora referenciada como Directiva de Ensayos Clínicos, DEC). Este proceso durará más de 2 años y acabará con la publicación de una nueva normativa europea de ensayos clínicos. Es importante que los distintos agentes comprometidos con la buena marcha de la investigación clínica con medicamentos en la Unión Europea (UE) contribuyan activamente al actual proceso de revisión de la normativa y que sus propuestas sean tenidas en cuenta. En esta serie de 2 artículos se resumen las propuestas que la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) ha trasladado a la Comisión Europea (CE) en el proceso de consulta pública sobre la Directiva que ha abierto la propia Comisión.

### Antecedentes

La DEC pretendió armonizar los requerimientos en los distintos estados miembros (EM) de la UE para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Los principales objetivos declarados en la exposición de motivos de la Directiva eran la protección de los derechos de los individuos y la implementación de los estándares de buena práctica clínica, entendidos como el conjunto de

requisitos éticos y científicos de calidad que garantizan la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes en la investigación clínica con medicamentos, así como la fiabilidad de los resultados obtenidos de la misma. Además, se incluyeron algunas normas que perseguían armonizar y agilizar los procedimientos administrativos necesarios para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en la UE y que establecieron unas reglas para la intervención de las autoridades competentes y los Comités de Ética de la Investigación (CEI)<sup>\*</sup>. Para su aplicación, la DEC necesitaba su transposición a las respectivas legislaciones nacionales de los EM de la UE. En España, el Real Decreto 223/2004<sup>2</sup> fue el nuevo marco normativo resultante que, a día de hoy, sigue regulando los ensayos clínicos con medicamentos en nuestro país.

A pesar de que la DEC supuso una cierta armonización en aspectos importantes tales como el dictamen único por EM, el establecimiento de unos plazos máximos de evaluación y

<sup>\*</sup> En este artículo se ha decidido utilizar la denominación «Comité de Ética de la Investigación» (CEI) de acuerdo con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Esta denominación es acorde con el término *Research Ethics Committee* (REC), que se utiliza en Europa y en la bibliografía internacional. Sin embargo, en nuestro país la normativa española de ensayos clínicos con medicamentos utilizó el término «Comité Ético de Investigación Clínica» (CEIC) para referirse a estos comités. Aunque el término CEIC sigue vigente en la actualidad, la Ley de Investigación Biomédica prevé que la denominación desaparezca en cuanto se desarrolle el sistema de acreditación y constitución de los CEI. Por todo ello, en este artículo se utiliza el término CEI tanto para referirnos a los REC a nivel europeo como a los CEIC funcionantes actualmente en España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cavendano.hpth@salud.madrid.org (C. Avendaño Solá).

◇ Los componentes del grupo están relacionados en el anexo.

autorización, la estandarización en los requerimientos de calidad de los medicamentos en investigación o el intercambio de información entre las autoridades competentes de los EM mediante la creación de la base de datos de ensayos clínicos EudraCT, también ha alentado un incremento en la carga burocrática y administrativa para todos los agentes implicados en la investigación clínica con medicamentos. Por otro lado, a pesar de que todas las normativas nacionales cumplen con la Directiva, los distintos EM han mantenido algunas diferencias en sus procedimientos respectivos. Incluso se podría decir que en algunos aspectos existe un dudoso cumplimiento de la Directiva, tal como sucede, por ejemplo, en España en lo que se refiere al dictamen único del CEI. Todo esto ha mantenido una notable complejidad para la puesta en marcha de ensayos multicéntricos europeos y ha llevado a que algunos cuestionen la necesidad de que existan evaluaciones por parte de cada uno de los países que participen en un ensayo multinacional.

Ya antes de la entrada en vigor de la DEC se alzaron voces críticas, sobre todo provenientes del área de la investigación clínica sin interés comercial, que señalaban el potencial impacto negativo sobre la misma<sup>3-5</sup>. Así, aspectos tales como el requerimiento de un único promotor, la diferente interpretación de la definición de medicamento en investigación, los requerimientos relativos a las Normas de Correcta Fabricación y Normas de Buena Práctica Clínica o la necesidad de suministrar el medicamento en investigación de forma gratuita con el coste a cargo del promotor se han esgrimido como obstáculos casi insalvables para la investigación clínica sin interés comercial en la UE<sup>6-8</sup>. Los cambios instaurados con la entrada en vigor de la Directiva han impactado también en la labor de los CEI, citándose como aspectos problemáticos, entre otros, la duplicidad de las funciones de los CEI y de las autoridades competentes en relación con el proceso de evaluación, aprobación y seguimiento de ensayos clínicos, la incertidumbre sobre la definición de lo que es una modificación relevante del protocolo, la sobrecarga de trabajo, sobre todo relacionada con los aspectos relativos a la seguridad de los medicamentos en investigación o la falta de criterios estandarizados de acreditación y/o composición de los miembros de los CEI<sup>9</sup>. Como consecuencia, el papel de los CEI se ha percibido también como un factor limitante de la investigación clínica sin interés comercial<sup>10</sup>. La investigación comercial, promovida por la industria farmacéutica, se ha adaptado mejor a los nuevos requerimientos de la DEC gracias a su mayor disponibilidad de recursos económicos y humanos, aunque no ha quedado al margen de la mayor carga administrativa y el consiguiente incremento en los costes<sup>11</sup>.

En nuestro país existen además algunos factores, específicos nacionales, que son importantes para entender las dificultades y la complejidad actual de la investigación clínica con medicamentos. Uno de los aspectos complejos en nuestro ámbito nacional actual es la multiplicidad de autoridades competentes que intervienen en diferentes parcelas de la investigación clínica con medicamentos y que actúan de forma redundante. Otro aspecto no menos importante es el desarrollo pendiente de la Ley de Investigación Biomédica en lo que se refiere a los CEI. Es preocupante la ausencia de una autoridad nacional o de coordinación autonómica que asuma la responsabilidad de responder de la competencia y solvencia de los CEI acreditados, comités en los que hay que entender que el propio Estado está delegando unas determinadas responsabilidades de supervisión y garantías reconocidas a nivel internacional y exigidas por los ciudadanos.

En la discusión actual deberá tenerse en cuenta que existen áreas que son de exclusiva competencia nacional (por ejemplo, los CEI), que deberán abordarse con cambios en la legislación española, y otras áreas, de ámbito europeo, que deben ser objeto de cambio en la revisión de la regulación europea. Sin embargo, la discusión no debería fraccionarse en compartimentos estancos si

queremos alcanzar como resultado final una buena legislación española de ensayos clínicos. Adicionalmente, las modificaciones de la legislación europea y de la española tienen sus propios calendarios, no coincidentes. Ello hace todavía más necesario que las propuestas de cambio en cada una de las legislaciones sean coherentes y respondan a unos objetivos sólidamente planteados y discutidos con todas las partes interesadas en la investigación clínica.

### **El proceso de revisión de la Directiva Europea 2001/20/CE de Ensayos Clínicos y de la normativa española**

Diversas iniciativas promovidas por redes de investigación clínica académica como ECRIN (<http://www.ecrin.org/>), grupos de investigación<sup>12-14</sup> o el proyecto ICREL (*Impact of Clinical Research of European Legislation*)<sup>15</sup> han mostrado y cuantificado el impacto de la DEC sobre la investigación clínica realizada en la UE, y han venido indicando la necesidad de una revisión de la misma. También la industria farmacéutica y los EM se han manifestado a favor de un proceso de revisión de la DEC.

En octubre de 2009, la CE emitió un documento de consulta pública titulado *Assessment of the functioning of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC* solicitando comentarios a todas las partes interesadas<sup>16</sup>.

En febrero de 2011, la CE emitió, para consulta pública, un documento sobre la revisión de la DEC en el que ya se incluyen propuestas para abordar algunas de las áreas conflictivas identificadas en la aplicación de la DEC<sup>17</sup>. Todos los documentos y las respuestas a ambas consultas se pueden revisar en: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm). A partir de ahora, se espera que la CE elabore en 2012 un proyecto formal legislativo que será objeto de discusión durante un período de tiempo suficiente para alcanzar un texto que goce del consenso de los EM (a través del Consejo de la UE) y del Parlamento Europeo. Ese texto será el finalmente adoptado, probablemente como una nueva Directiva europea, y será operativo tras su incorporación a las diversas legislaciones nacionales.

Por otro lado, se acaba de emprender en España el trámite para una primera reforma del Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos. Este proceso podría finalizar mucho antes de que dispongamos de la nueva Directiva europea de ensayos clínicos, lo que obligaría posteriormente a modificar por segunda vez la legislación española. Una revisión en 2 tiempos sería una muy buena iniciativa, porque permitiría incorporar cuanto antes algunas mejoras en los procedimientos españoles que resultan necesarias para mantener la competitividad de los investigadores de nuestro país y la eficiencia de las medidas de protección a los participantes en los ensayos clínicos.

### **Contribución de la Sociedad Española de Farmacología Clínica**

La SEFC es el órgano representativo de esta especialidad médica y uno de sus objetivos es contribuir al desarrollo de la investigación clínica con medicamentos para mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica. Los médicos especialistas en farmacología clínica tienen una importante participación en los procesos de diseño, realización y análisis de la investigación clínica sobre medicamentos y también tienen un papel fundamental en el funcionamiento de los CEI, siendo obligatoria su presencia en dichos comités de acuerdo con la legislación de ensayos clínicos con medicamentos<sup>2</sup>.

A continuación se resumen los comentarios a la propuesta de revisión de la DEC elaborados por el grupo de trabajo de ensayos clínicos de la SEFC y remitidos a la CE dentro del período de consulta pública<sup>18</sup>.

## Comentarios de la Sociedad Española de Farmacología Clínica al documento de la Comisión Europea para la revisión de la Directiva de Ensayos Clínicos

El documento de la Comisión presenta una valoración preliminar de aquellas opciones que le parecen más adecuadas de cara a solventar algunos de los principales problemas detectados en la aplicación de la DEC y solicita a los agentes interesados sus puntos de vista sobre determinadas cuestiones.

En este artículo se resumen las propuestas de la SEFC referentes a la cooperación en la evaluación y seguimiento de las solicitudes de autorización y en un siguiente artículo se abordará la necesidad de una regulación que sea proporcionada y suponga una intervención administrativa adaptada al nivel de riesgo de los ensayos.

### Necesidad de que las distintas autoridades competentes en la revisión de la investigación clínica actúen de forma coordinada, eficiente y no redundante

*Los Comités de Ética de la Investigación y las autoridades de medicamentos*

La normativa europea exige que el procedimiento de solicitud, evaluación y aprobación de ensayos clínicos se realice tanto por parte de las autoridades competentes en materia de medicamentos (la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS] en el caso de España), como por parte de los CEI. La mejora del proceso de autorización de los ensayos clínicos solo podrá conseguirse si ambos componentes del sistema funcionan correctamente y existe una coordinación eficiente entre ellos.

Los CEI se consideran una competencia exclusivamente nacional y su interacción con las autoridades nacionales competentes en medicamentos o en ética de la investigación a nivel nacional no será, por ello, objeto de regulación en la UE. Sin embargo, la disminución de evaluaciones redundantes y la eliminación de barreras administrativas innecesarias ligadas al proceso de autorización de ensayos clínicos requieren que los cambios legislativos involucren tanto a las autoridades competentes en medicamentos a nivel nacional como a los CEI. Por este motivo, la SEFC considera que el papel de los comités éticos, su necesidad de mejora y el posible impacto sobre ellos de la propuesta de revisión de la DEC no debería haberse obviado en el documento de posicionamiento de la CE.

Para evitar duplicidades, en primer lugar resulta imprescindible realizar una separación clara entre las competencias de los CEI y las de las autoridades de medicamentos a nivel nacional. Además, en caso de que se organice un eventual procedimiento coordinado europeo entre las autoridades de los distintos EM, tal como se sugiere en el documento de la CE y se comentará más adelante, deberán quedar claramente identificadas las áreas a incluir en el procedimiento coordinado europeo y las áreas que deben permanecer a nivel nacional. La propuesta de la CE sugiere un procedimiento en el que las eventuales objeciones de los CEI respecto al beneficio/riesgo del ensayo o su diseño deban ser sometidas a discusión en ese procedimiento coordinado. Creemos que para alcanzar un sistema eficaz no debe plantearse que los dictámenes de los CEI sean parte integrante de aquellos que las agencias de medicamentos vayan a someter a coordinación europea. Pero, en cualquier caso, lo que resulta absolutamente imprescindible es abordar de forma decidida una organización eficiente del proceso de revisión y dictamen único por los CEI en España.

El segundo requisito a cumplir para evitar duplicidades es que las autoridades acepten que están asignando a los CEI unas responsabilidades de supervisión de la investigación que los

ciudadanos le exigen al Estado; se trata de algún modo de una delegación de responsabilidad del Estado en sus CEI. Por tanto, las autoridades deben asumir cometidos de tutela y supervisión de los CEI, emisión de directrices, actividades de formación de miembros, acreditación, presupuestos, etc. Conviene comprender que en la mayoría de países de la UE las autoridades responsables de los CEI no son las encargadas de los medicamentos, sino otras ligadas a aspectos éticos o sanitarios generales. En nuestro país, el desarrollo de esta responsabilidad y de la necesaria coordinación autonómica es un reto pendiente de abordar en el desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica.

Por otra parte, siguiendo con la necesaria delimitación de funciones entre CEI y las agencias de medicamentos, consideramos que se ganaría en eficiencia si la AEMPS asumiera ser la única responsable de revisar ciertos aspectos referentes a la seguridad de los medicamentos, por ejemplo las notificaciones expeditivas de reacciones adversas graves e inesperadas, con el fin de liberar a los CEI de una tarea redundante y de difícil desempeño con la organización actual.

*Solicitud única europea*

La CE propone la creación de una ventanilla única (*single EU portal*) a nivel europeo, para el envío, por parte del promotor del ensayo clínico, de toda la documentación necesaria para la solicitud de evaluación y autorización del mismo. La ventanilla única se refiere a la presentación de la solicitud, pero no implica una evaluación y autorización única, aspecto que se tratará a continuación.

Estamos de acuerdo en que una solicitud única puede suponer una disminución significativa de la carga administrativa requerida para los promotores de ensayos clínicos en la UE, siempre y cuando toda la documentación necesaria estuviera estandarizada, fuera idéntica para todas las autoridades competentes nacionales y la documentación se pudiera remitir en un solo idioma (en inglés).

La información dirigida a los participantes (por ejemplo, información para la obtención del consentimiento, instrucciones para los participantes, etc.) se seguirá necesitando en los distintos idiomas nacionales, aunque exista un sistema de solicitud única europea. Puede entenderse que se trata de documentos comunes que se incluirían en inglés, si bien luego se presentarán traducciones fidedignas a los CEI de los EM implicados.

Sin embargo, dicha solicitud única debería ser una opción solo para los ensayos clínicos multinacionales y no para los de ámbito nacional. El 40% de los ensayos que se autorizan en España son de ámbito exclusivamente nacional<sup>19</sup> y para ellos esta presentación centralizada europea supondría una complejidad idiomática innecesaria. En otros países europeos el porcentaje de ensayos de ámbito nacional es más elevado que en España y, globalmente, solo un 25% de todos los ensayos que se realizan en la UE son multinacionales<sup>17</sup>. Para el envío de las solicitudes a la ventanilla única sería necesario, por supuesto, utilizar un sistema de tipo telemático.

No obstante, la propuesta de solicitud única electrónica europea debe asegurar que la petición a los comités éticos, organizados a nivel nacional, también se vea facilitada. Un buen funcionamiento global del sistema, sin duplicidad de actividades, requiere conservar los lazos existentes entre las autoridades competentes y la estructura de los comités éticos en cada país, abordando a su vez las mejoras necesarias de coordinación (por ejemplo, un manejo efectivo de la notificación de reacciones adversas). Por ello es imprescindible que las decisiones sobre un portal único se tomen manejando presupuestos completos, que tengan en cuenta no solo la inversión necesaria para simplificar las solicitudes a las agencias nacionales de medicamentos, sino también las inversiones necesarias para garantizar el intercambio de información y la

coordinación de cada agencia nacional con su estructura nacional de CEI.

#### *Procedimiento coordinado europeo para la autorización de ensayos clínicos por parte de las agencias de medicamentos*

Respecto al proceso de evaluación y aprobación por parte de las autoridades, la CE identifica 3 posibles procedimientos: a) evaluación por separado de cada uno de los EM; b) evaluación centralizada por parte de un comité científico formado por representantes de los EM (modelo Agencia Europea de Medicamentos), o c) evaluación mediante un procedimiento de evaluación coordinado entre los diferentes EM implicados.

La CE se inclina por el tercer procedimiento como el más adecuado, postura con la que estamos totalmente de acuerdo: es necesario avanzar en un procedimiento de evaluación de ámbito europeo, con criterios comunes y que evite repeticiones de las evaluaciones. El primer procedimiento planteado, un sistema centralizado a través de una única estructura, sería ineficiente y totalmente inviable, máxime cuando la mayoría de los ensayos clínicos que se revisan son de ámbito nacional.

El primer escollo para un sistema coordinado europeo es la identificación de los aspectos que deben ser objeto de evaluación coordinada europea y los que deben mantenerse bajo competencia exclusiva nacional. El documento de la Comisión realiza una separación entre aspectos europeos y nacionales que es artificial y no responde a los principios aceptados de la evaluación del beneficio/riesgo por parte de los CEI y por las autoridades. La SEFC señala la necesidad de clarificar el papel y las responsabilidades de las autoridades competentes y de los comités éticos como un paso crucial para que pueda mejorarse la efectividad del sistema de evaluación y autorización de ensayos clínicos.

Las áreas que podrían ser evaluadas únicamente por las autoridades competentes en medicamentos y, por tanto, incluirse en un eventual procedimiento de evaluación coordinado, son aquellas relacionadas con la calidad y la seguridad del medicamento en investigación, así como algunos aspectos administrativos y/o legales (etiquetado y manejo de los medicamentos en investigación, aspectos relacionados con el promotor del estudio, etc.).

La aceptabilidad del ensayo clínico de acuerdo con los beneficios anticipados en comparación con los riesgos e inconvenientes posibles para los participantes en el mismo recae dentro de las responsabilidades de los comités éticos, así como la evaluación de la intervención prevista en relación con la práctica clínica habitual, que puede diferir sustancialmente entre países. El diseño de un ensayo clínico incluye aspectos tales como métodos, objetivos, variables de evaluación, criterios de inclusión y exclusión, poblaciones vulnerables, procedimientos de estudio y notificación de acontecimientos adversos, y no hay duda de que las diferencias entre países en la práctica médica habitual pueden suponer un obstáculo a la hora de conseguir una opinión única a la altura de la UE a este respecto (por ejemplo, la aceptabilidad de un grupo control de acuerdo con la práctica médica nacional).

Por lo tanto, no vemos realista mantener que la evaluación del beneficio/riesgo se realice a nivel de las autoridades de forma coordinada y a la vez seguir atribuyendo a los CEI esa misma responsabilidad. Una solución sería diseñar un procedimiento en el que la evaluación del balance beneficio/riesgo se realizara solo una vez y en el que hubiera una delegación real y explícita de determinadas responsabilidades desde las autoridades competentes nacionales a sus CEI. En España eso requeriría, sin duda, abordar con seriedad la institucionalización y profesionalización de las estructuras de apoyo y coordinación de los CEI y la necesaria existencia de una autoridad de supervisión de las actuaciones de estos (más allá de las actuales inspecciones del cumplimiento

de los procedimientos administrativos), así como una efectiva coordinación de los CEI con la AEMPS.

Puesto que la evaluación por parte de los CEI es la mayor fuente de duplicidades y requerimientos diferentes, la mejor manera de minimizar las divergencias en el sistema es la articulación de una buena coordinación entre los comités éticos y las autoridades competentes a nivel nacional, así como la promoción, a nivel europeo, de las redes de CEI como paso preliminar para un eventual futuro reconocimiento mutuo entre CEI europeos.

Finalmente, consideramos necesario destacar que la discusión pública sobre la modificación de la DEC es una gran oportunidad para conseguir una nueva legislación que elimine cargas administrativas innecesarias y evaluaciones redundantes en la investigación clínica con medicamentos, así como para abordar en nuestro país la delimitación de las responsabilidades de los CEI y de las autoridades, estableciendo mecanismos de intercambio de información y asumiendo que la asignación de responsabilidad a los CEI en materia de revisión ética debe ir acompañada de los presupuestos necesarios y del establecimiento de sistemas de rendición de cuentas y de supervisión de su actuación, que vaya más allá de la mera comprobación del cumplimiento de los CEI con los procedimientos administrativos.

#### **Información adicional**

La sección *Investigación clínica y bioética* es una iniciativa de la SEFC dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo de *Investigación clínica y bioética* es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer Healthcare, Pharmamar, Roche Farma y AstraZeneca.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Anexo 1**

Miembros del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos de la SEFC: F. de Abajo (Hospital Universitario Príncipe de Asturias), C. Avendaño Solá (Hospital Puerta de Hierro, Madrid), L. Cabrera García (Hospital Puerta de Hierro, Madrid), G. Calvo (Hospital Clínic, Barcelona), X. Carné (Hospital Clínic, Barcelona), J. Delgadillo (GP Pharm, Barcelona), I. Fuentes (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), M. García Arenillas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), M. García Saiz (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife), M.A. Gálvez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), P. Hereu (Hospital Bellvitge, Barcelona), C. Pontes (Parc Taulí, Sabadell), M. Saldaña (Hospital Puerta del Mar, Cádiz), N. Sanz (Hospital Clínic, Barcelona).

#### **Bibliografía**

1. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 1 May 2001. L 121:34-44.
2. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 7/02/2004.
3. Morice A. The death of academic clinical research. Lancet. 2003;361:1568.
4. Moulton B. Save European research campaign. BMJ. 2004;328:286.

5. Woods K. Implementing the European clinical trials directive. *BMJ*. 2004;328: 240-1.
6. Hartmann M, Hartmann-Vareilles F. The clinical trials directive: how is it affecting Europe's noncommercial research? *PLoS Clin Trials*. 2006;1:e13.
7. Martín M, Mahillo E, Alba E. Investigación clínica independiente ¿es posible en España? *ICB digital (boletín electrónico)*. 2006 [consultado 6 Jun 2011]. Disponible en: [www.icbdigital.org](http://www.icbdigital.org)
8. Rosso C. Dificultades de la investigación independiente: uso de medicamentos importados en EECC no comerciales. *ICB digital (boletín electrónico)*. 2005 [consultado 6 Jun 2011]. Disponible en: [www.icbdigital.org](http://www.icbdigital.org)
9. Campo C. Los problemas del Dictamen Único (Una experiencia desde el Centro Coordinador de CEICs). *ICB digital (boletín electrónico)*. 2007 [consultado 6 Jun 2011]. Disponible en: [www.icbdigital.org](http://www.icbdigital.org)
10. Pehboeck D, Hohlrieder M, Wenzel V, Benzer A. Submission of clinical studies to Ethics Committees or clinical trial registers: the authors' point of view. *Intensive Care Med*. 2009;35:713-6.
11. Bilbault P, Belorgey C, Zannad F, Golinelli D, Pletan Y, participants of Round Table n° 4 of Giens XXV. Clinical Trials Legislation - preparing for the revision of the European Directive Scheduled for 2011. *Therapie*. 2010; 65:301-8.
12. Van Vyve D, Meunier F. Facing the Challenges of the European Clinical Trials Directive - The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Perspective. *Eur Oncol*. 2008;4:14-8.
13. European Science Foundation. Forward Look FL 01-001. Investigator-driven clinical trials. 2009 [consultado 6 Jun 2011]. Disponible en: [http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL\\_IDCT.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf)
14. Frewer LJ, Coles D, van der Lans IA, Schroeder D, Champion K, Apperley JF. Impact of the European clinical trials directive on prospective academic clinical trials associated with BMT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:443-7.
15. European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP). HEALTH-F1-007-201002 2009. Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL), Project report submitted to the European Commission, Directorate Research [consultado 6 Jun 2011]. Disponible en: [http://www.efgcp.be/downloads/icrel\\_docs/Final\\_report\\_ICREL.pdf](http://www.efgcp.be/downloads/icrel_docs/Final_report_ICREL.pdf)
16. European Commission. Health and Consumers Directorate-General. Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals. Brussels 09/10/2009 ENTR/F/2/SF D (2009) 32674. Assessment of the functioning of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC public consultation paper [consultado 16 Feb 2012]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009\\_10\\_09\\_public-consultation-paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public-consultation-paper.pdf)
17. European Commission. Health and Consumers Directorate-General. Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals. Brussels 09/02/2011 SANCO/C/8/PB/SF D (2011) 143488. Revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Concept paper submitted for public consultation [consultado 6 Jun 2011]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept\\_paper\\_02-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_02-2011.pdf)
18. Sociedad Española de Farmacología Clínica. Comentarios al documento de revisión de la directiva 2001/20 de ensayos clínicos [consultado 16 Feb 2012]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctresp\\_2011-06/sefc.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/ctresp_2011-06/sefc.pdf)
19. Memoria de actividades de la AEMPS 2010 [consultado 16 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2010.pdf>

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Braunstein JB, Krumholz HM, Ross JS. Regulatory Review of Novel Therapeutics - Comparison of Three Regulatory Agencies. *N Engl J Med* 2012 May 16.

En el período 2001-2010 se realizaron 510 solicitudes de autorización de nuevos fármacos a las autoridades reguladoras de EEUU, Europa y Canadá. La duración media de la revisión inicial de dichas solicitudes fue de 303, 366 y 352 días, respectivamente. La duración media de la revisión total fue de 322, 366 y 393 días, respectivamente. Entre las 289 solicitudes referentes a fármacos únicos, 190 fueron aprobadas en EEUU y Europa, 121 de las cuales fueron aprobadas primero en EEUU (63,7%), y 154 fueron aprobadas en EEUU y Canadá, 132 de las cuales fueron aprobadas primero en EEUU (85,7%). El artículo describe las características de los fármacos que son objeto de solicitud de autorización. Entre las limitaciones del estudio los autores citan que sólo se han revisado las solicitudes de autorización de fármacos que fueron finalmente aprobados (ya que la información de las solicitudes no aprobadas no es de acceso público), y que sólo se han incluido fármacos nuevos (no se incluyen solicitudes de genéricos, combinaciones de fármacos o productos sanitarios, entre otros). Los autores concluyen que:

- 1- la FDA es la autoridad reguladora que revisa las solicitudes de autorización de nuevos fármacos con más rapidez, y
- 2- la mayoría de los fármacos se aprueban primero en EEUU.

- Estellat C, Ravaud P. Lack of head-to-head trials and fair control arms: randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2012;172:237-44.

**ANTECEDENTES:** Uno de los elementos clave en la evaluación comparativa de la efectividad de los tratamientos es la investigación a partir de ensayos clínicos con comparador activo. El objetivo de este estudio fue analizar los brazos de tratamiento control en ensayos clínicos con fármacos modificadores del curso en la artritis reumatoide.

**MÉTODO:** Se identificaron los protocolos registrados en [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) hasta octubre de 2009. Se obtuvieron datos de tratamientos previos, actividad de la enfermedad y tratamientos recibidos.

**RESULTADOS:** Se identificaron 91 ensayos clínicos (15 con fármacos modificadores del curso, 63 con biológicos y 13 con fármacos biológicos considerados de segunda línea). Se incluyeron un total de 18.554 pacientes en los brazos control (3.059, 13.095, y 2.400 respectivamente). Sólo 5 ensayos compararon de manera directa dos fármacos activos modificadores del curso (2 de 7 ensayos no comerciales y 3 de 84 ensayos promovidos por el laboratorio). Dos terceras partes (66%) de estos ensayos clínicos se encuentran en fase de ejecución. Se observó una predominancia en la utilización de placebo como comparador (81 de 102 comparaciones entre los 91 ensayos analizados).

**CONCLUSIONES:** En el tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos modificadores del curso, los ensayos clínicos con comparador activo son todavía demasiado infrecuentes.

- Wendler D. Consent for research with biological samples: one-time general consent versus a gift model. *Annals of Internal Medicine* 2012;156:596-598.

El Departamento de Salud de los Estados Unidos está valorando la posibilidad de modificar la regulación federal en materia de investigación con muestras biológicas humanas con el objetivo de permitir un consentimiento informado del donante que no sea específico para un estudio de investigación y abierto a estudios futuros. Se trata de un artículo de opinión que analiza dos modelos de obtención del consentimiento informado para el uso de muestras biológicas en investigación y los retos que para los investigadores suponen estos dos modelos. Los dos modelos de consentimiento evaluados son: 1) el llamado “*one-time general consent*”, en el cual se solicita de manera prospectiva al donante el consentimiento para almacenar indefinidamente las muestras y utilizarlas para cualquier estudio de investigación en el futuro, donde el sujeto sí recibe información sobre los riesgos, la ausencia de beneficios directos, las posibilidades de contacto futuros o la evaluación requerida para los estudios futuros, 2) el llamado “*consentimiento modelo regalo*”, en el cual no se prevé que el donante reciba ninguna información al respecto, y por lo tanto, pueden por ejemplo no obtener información relevante para el o su familia. Las implicaciones analizadas de los dos procesos incluyen el contenido de la información al donante, los estudios futuros permitidos, la utilización en investigación de muestras biológicas obtenidas en el pasado, la posibilidad de cambio de opinión del donante, y la posibilidad de obtener las muestras en el caso de donantes que no pueden consentir. El autor se muestra favorable a la introducción del proceso “*one-time general consent*” en la regulación federal americana relacionada con la investigación con muestras biológicas.

## ética

---

- Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ* 2012 May 21;344:e3445.

La población mayor de edad participa poco en los ensayos clínicos, lo que condiciona la validez externa de muchos estudios. En 2008 se publicó el estudio PREDICT (*Increasing the Participation of the Elderly in Clinical Trials*), financiado por la EMA, que estudió el problema de la exclusión de la gente mayor de los ensayos clínicos. Entre los factores sugeridos como causa del bajo reclutamiento de estos pacientes se mencionan problemas de adaptación del consentimiento informado, necesidad de ayudas extraordinarias en relación a problemas de movilidad y de comunicación, necesidad de protocolos más simples, disminución de criterios de exclusión y posibilidad de visitas a domicilio, entre otros. En el campo de la oncología se sugiere que las variables utilizadas deberían estar más focalizadas en la calidad de vida o en el mantenimiento de la capacidad funcional, en comparación con los estudios actuales que incluyen variables principales de supervivencia. Se ha publicado un decálogo para la participación de personas mayores en ensayos clínicos en [http://www.predicteu.org/PREDICT\\_Charter/predict\\_charter.html](http://www.predicteu.org/PREDICT_Charter/predict_charter.html)

El European Forum for Good Clinical Practice publicará próximamente una guía de aspectos éticos en la investigación en gente mayor: <http://www.efgcp.eu/WorkingParties.asp?what=6&L1=5&L2=5>

---

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



## noticias

### Envío de comunicaciones al XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Está abierto el plazo para enviar comunicaciones al congreso en Alicante. Para más información consultar la página web

<http://www.sefc2012.es>

**próximo número**

**n° 79**  
agosto - septiembre de 2012

---