

|           |                |             |             |             |                |
|-----------|----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| 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 María Antonia Serrano y colaboradores (de la AEMPS) titulado [Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008](#).

### 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

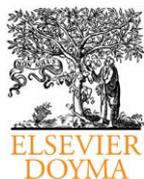
[Anuncio del XXIII Congreso Nacional de Farmacología Clínica \(www.sefc2010.com\)](#).

### 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 64 - mayo-junio de 2010



Investigación clínica y bioética

## Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008 ☆

Clinical trials on drugs authorised in Spain during 2007 and 2008

María Antonia Serrano Castro\*, María Vicenta Labrador Cañadas, Celina González Colaço y Emilio Vargas Castrillón

Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de abril de 2009

Aceptado el 19 de mayo de 2009

On-line el 26 de agosto de 2009

### Introducción

La investigación clínica es la base para una buena práctica clínica. Conocer lo que se está haciendo en esta área es necesario para poder favorecer su desarrollo. Los ensayos clínicos (EC) con medicamentos disponen de un marco legislativo en España de más de 25 años<sup>1-4</sup>. Esta legislación ha ido evolucionando hasta incorporar en el año 2004 la primera directiva<sup>4</sup> que regula por primera vez la investigación clínica en el Espacio Económico Europeo y que se ciñe al marco de los EC con medicamentos<sup>5</sup>. El análisis de la experiencia de aplicación de la Directiva 2001/20/CE en Europa en los últimos años se está tomando como punto de partida para valorar antes de 2010 la necesidad de posibles medidas legislativas que podrían referirse a los EC con carácter global<sup>6</sup>. De la misma manera, el conocimiento de la experiencia en materia de EC con medicamentos puede ser de utilidad cuando se aborde el desarrollo legislativo de la Ley de Investigación Biomédica<sup>7</sup> en España. En este artículo se analizan las características de los EC con medicamentos autorizados en 2007 y 2008 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

### Material y método

Se ha realizado un análisis descriptivo de los EC que la AEMPS autorizó en 2007 y 2008, basado en la información contenida en la

base de datos de EC de este organismo, con fecha 22-05-08 para los ensayos de 2007 y con fecha 20-01-09 para los ensayos de 2008. Se han analizado los siguientes aspectos: tipo de promotor, fase del ensayo teniendo en cuenta la situación de registro y el conocimiento previo sobre el medicamento<sup>a</sup>, si el EC se refería o no a un medicamento que requiere la calificación de “producto en fase de investigación clínica” (PEI)<sup>b</sup>, áreas terapéuticas a las que se orienta la investigación, población participante y distribución geográfica de los centros participantes. Por considerarlo de especial interés se han analizado de forma específica los EC realizados en el área de oncología y aquellos que tienen un promotor que no es una compañía farmacéutica.

### Resultados

Durante el año 2007 la AEMPS autorizó 655 EC, denegó 21 ensayos y aceptó el desistimiento de la solicitud de autorización para 27 ensayos. Durante 2008 autorizó 675 EC, denegó 30

<sup>a</sup> Fase I se refiere a estudios de farmacología humana, destinados a evaluar la farmacocinética o farmacodinamia, a explorar el metabolismo del medicamento y sus interacciones o a evaluar su tolerancia (seguridad); fase II se refiere a ensayos clínicos de tipo exploratorio; fase III se refiere a ensayos clínicos de tipo confirmatorio, y fase IV se refiere a ensayos clínicos con medicamentos autorizados que se utilizan en indicaciones autorizadas (v. CPMP/ICH/291/95 Note for guidance on general considerations for clinical trials. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf>).

<sup>b</sup> Requieren la calificación de PEI los medicamentos no autorizados en ningún país del área económica europea y que contienen algún principio activo que no forma parte de los medicamentos autorizados en España (v. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/docs/aclaraciones-normativaEC-mayo08.pdf>).

☆ Una versión preliminar de los datos referentes a los ensayos clínicos autorizados en 2007 se presentó en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica, y constan en la memoria de actividades 2007 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/nosotros/memoria/home.htm>)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mserranoc@agemed.es](mailto:mserranoc@agemed.es) (M.A. Serrano Castro).

ensayos y aceptó el desistimiento de la solicitud de autorización para 33 ensayos. Las características de los EC autorizados se describen en la [tabla 1](#).

En el año 2007, 5 de los ensayos autorizados fueron una reiteración de la solicitud tras una denegación previa de la autorización o un desistimiento de la solicitud por parte del promotor; en el año 2008, los casos de reiteración de solicitud fueron 18.

En la mayoría de los ensayos autorizados en 2007 el promotor es una compañía farmacéutica y sólo a un 15,3% de ellos lo ha promovido un promotor que no es una compañía farmacéutica (investigador o grupo de investigadores, sociedad científica, universidad, fundación o centro sanitario). En 314 ensayos (52%) el promotor está fuera de España, y en 118 ensayos (18%) el promotor está fuera de la Unión Europea. En el año 2008 se observa un ligero incremento en la proporción de EC que tienen un promotor que no es una compañía farmacéutica (22,5%). En 346 ensayos (51,2%) el promotor está fuera de España.

En 2007 la mayoría de los EC autorizados son fase III (41%), seguidos de los fase II con un 31%. Los EC fase I (14%), junto con los EC fase IV (13%) son los menos representados. En el 40% de los 93 ensayos en fase I el objetivo es bioequivalencia. En 2008 siguen siendo mayoritarios los EC en fase III (40%), seguidos por los EC de fase II (27,3%). Los EC de fase I (15,5%) y los EC de fase IV (17,2%) siguen siendo los menos representados, aunque con un incremento en ambos casos respecto al año anterior. En el 24,8% de los 105 EC en fase I el objetivo es bioequivalencia, y cabe destacar el

incremento en el número de EC fase I asociados a una solicitud de calificación de PEI desde 22 en 2007 a 27 en 2008.

En lo que se refiere a las características de los medicamentos que se investigan en el EC, en 2007 un total de 124 (18,9%) y en 2008 un total de 149 (22,1%) de los EC autorizados se refieren a medicamentos en investigación para los que se solicitaba la calificación de PEI.

En cuanto a la población diana, en el 95% de los ensayos autorizados en 2007 la población diana incluye adultos, ancianos en el 69% y niños en el 7,4%. En el 86% de éstos participan varones y mujeres. En el 2008, una proporción similar de los ensayos autorizados incluye adultos (95,7%), y es mayor la participación de los ancianos (74%) y niños (9,3%). En el 90,6% de los ensayos participan varones y mujeres.

Con respecto al número de centros, tanto en 2007 como en 2008 los ensayos multicéntricos predominan claramente y, dentro de éstos, los internacionales. Sólo el 18% (2007) y el 19,5% (2008) del total de EC son unicéntricos. En el caso de los ensayos unicéntricos el promotor no es una compañía farmacéutica en el 66 y el 59% de los casos en 2007 y 2008, respectivamente.

La distribución por comunidades autónomas (CC.AA.) de los EC autorizados en 2007 y 2008, si se tiene en cuenta la previsión de participación de algún centro en cada comunidad, es la siguiente ([fig. 1](#)):

De los EC autorizados en 2007, en 484 EC se identifica como participante algún centro de Cataluña: en 458, de la Comunidad de Madrid; en 283, de la Comunidad Valenciana; en 281, de Andalucía; en 185, de Galicia; en 114, de País Vasco; en 101, de Castilla y León; en 83, del Principado de Asturias; en 82, de Islas Baleares; en 75, de Cantabria; en 67, de Aragón; en 65, de la Comunidad Foral de Navarra; en 63, de Canarias; en 59, de la Región de Murcia; en 53, de Castilla-La Mancha; en 41, de Extremadura, y en 7 de La Rioja.

De los EC autorizados en 2008, en 490 EC se identifica como participante algún centro de Cataluña: en 444, de la Comunidad de Madrid; en 260, de la Comunidad Valenciana; en 244, de Andalucía; en 153, de Galicia; en 89, de País Vasco; en 93, de Castilla y León; en 60, del Principado de Asturias; en 62, de Islas Baleares; en 41, de Cantabria; en 61, de Aragón; en 65, de la Comunidad Foral de Navarra; en 39, de Canarias; en 30, de la Región de Murcia; en 37, de Castilla-La Mancha; en 21, de Extremadura, y en 3, de La Rioja.

Las CC.AA. en las que se realiza la mayoría de los EC unicéntricos son la Comunidad de Madrid, Cataluña, Comunidad Valenciana y Andalucía, según se indica en la [figura 2](#).

El número de CC.AA. involucradas en el EC, si se tienen en cuenta los centros participantes, es el siguiente:

En los EC autorizados en 2007, en 488 (74%) EC constan centros de al menos 2 CC.AA.: en 107 (22%), 2 CC.AA.; en 80 (16,4%), 3 CC.AA.; en 84 (17%), 4 CC.AA.; en 66 (13,5%), 5 CC.AA.; en 46 (9,4%), 6 CC.AA.; en 42 (8,6%), 7 CC.AA., y en 63 (12,9%), intervienen centros de al menos 8 CC.AA.

Respecto a los autorizados en 2008, en 470 (69,6%) EC constan centros de al menos 2 CC.AA.: en 110 (16,3%), 2 CC.AA.; en 86 (12,7%), 3 CC.AA.; en 115 (17%), 4 CC.AA.; en 55 (8,1%), 5 CC.AA.; en 41 (6,1%), 6 CC.AA.; en 19 (2,8%) intervienen 7 CC.AA., y en 44 (6,5%), intervienen centros de al menos 8 CC.AA.

**Tabla 1**  
Características de los ensayos clínicos (EC) autorizados en 2007 y 2008\*

|                       |          |   |
|-----------------------|----------|---|
| Número de EC          | 2007     | 655   |
|                       | 2008     | 675   |
| Promotor              | Año 2007 | Compañía farmacéutica (84,7%)<br>No compañía farmacéutica (15,3%)                                   |
|                       | Año 2008 | Compañía farmacéutica (77,5%)<br>No compañía farmacéutica (22,5%)                                   |
| Fase                  | Año 2007 | Fase I (14%)<br>Fase II (31%)<br>Fase III (41%)<br>Fase IV (13%)                                    |
|                       | Año 2008 | Fase I (15,5%)<br>Fase II (27,3%)<br>Fase III (40%)<br>Fase IV (17,2%)                              |
| Población (edad)      | Año 2007 | Incluyen adultos (95%)<br>Incluyen ancianos (69%)<br>Incluyen niños (7,4%)                          |
|                       | Año 2008 | Incluyen adultos (95,7%)<br>Incluyen ancianos (74%)<br>Incluyen niños (9,3%)                        |
| Población (sexo)      | Año 2007 | Incluyen varones y mujeres (86%)<br>Sólo varones (5%)<br>Sólo mujeres (9%)                          |
|                       | Año 2008 | Incluyen varones y mujeres (90,6%)<br>Sólo varones (3,3%)<br>Sólo mujeres (6,1%)                    |
| Centros participantes | Año 2007 | Multicéntricos internacionales (68,5%)<br>Multicéntricos nacionales (13,5%)<br>Unicéntricos (18%)   |
|                       | Año 2008 | Multicéntricos internacionales (65,9%)<br>Multicéntricos nacionales (14,5%)<br>Unicéntricos (19,5%) |
| Calificación PEI      | Año 2007 | 124 (18,9%) EC con solicitud de calificación de PEI   |
|                       | Año 2008 | 149 (22,1%) EC con solicitud de calificación de PEI   |

PEI: producto en fase de investigación clínica.

\* Esta tabla muestra las características de los EC autorizados en 2007 y 2008 respecto al tipo de promotor, fase, características de la población (sexo y edad) y centros participantes, y la presentación o no de una solicitud de calificación de PEI para el medicamento en investigación junto con la solicitud de autorización del ensayo.

#### Ensayos clínicos realizados en el área de oncología

Los EC realizados en el área de oncología representan el 27% de los EC autorizados en 2007 (178 de 655) y el 26,7% de los EC autorizados en 2008 (180 de 675), y sus características se describen en la [tabla 2](#).

**Tabla 2**  
Características de los ensayos clínicos (EC) en oncología\*

|                       |      |  |
|-----------------------|------|--|
| Número total de EC    | 2007 | 178  |
|                       | 2008 | 180  |
| Promotor              | 2007 | Compañía farmacéutica (76,4%)<br>No compañía farmacéutica (23,6%)                                  |
|                       | 2008 | Compañía farmacéutica (80%)<br>No compañía farmacéutica (20%)                                      |
| Fases                 | 2007 | Fase I (11%)<br>Fase II (49%)<br>Fase III (35%)<br>Fase IV (5%)                                    |
|                       | 2008 | Fase I (21,7%)<br>Fase II (42,2%)<br>Fase III (32,8%)<br>Fase IV (3,3%)                            |
| Población (sexo)      | 2007 | Varones y mujeres (78%)<br>Sólo mujeres (17,4%)<br>Sólo varones (4,6%)                             |
|                       | 2008 | Varones y mujeres (82,2%)<br>Sólo mujeres (11,7%)<br>Sólo varones (6,1%)                           |
| Población (edad)      | 2007 | Incluyen adultos (95%)<br>Incluyen ancianos (92%)<br>Incluyen niños (2%)                           |
|                       | 2008 | Incluyen adultos (99,4%)<br>Incluyen ancianos (91,7%)<br>Incluyen niños (4,4%)                     |
| Centros participantes | 2007 | Multicéntricos internacionales (73,6%)<br>Multicéntricos nacionales (21,3%)<br>Unicéntricos (5,1%) |
|                       | 2008 | Multicéntricos internacionales (72,2%)<br>Multicéntricos nacionales (18,3%)<br>Unicéntricos (9,5%) |
| Calificación de PEI   | 2007 | 31 EC (17,4%) con nueva solicitud de calificación de PEI   |
|                       | 2008 | 45 EC (25%) con nueva solicitud de calificación de PEI   |

PEI: producto en fase de investigación clínica.

\* Esta tabla muestra las características de los EC autorizados en el área de oncología en 2007 y 2008 respecto al tipo de promotor, fase, características de la población (sexo y edad) y centros participantes, y la presentación o no de una solicitud de calificación de PEI para el medicamento en investigación junto con la solicitud de autorización del ensayo.

**Tabla 3**  
Distribución de los ensayos clínicos (EC) en oncología por comunidades autónomas (CC.AA.)\*

| CC.AA.                     | Año 2007       |            | Año 2008       |            |
|----------------------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                            | N.º de ensayos | Porcentaje | N.º de ensayos | Porcentaje |
| Cataluña                   | 153            | 86         | 150            | 83,3       |
| Comunidad de Madrid        | 130            | 73         | 129            | 71,7       |
| Comunidad Valenciana       | 87             | 46,6       | 81             | 45         |
| Andalucía                  | 79             | 44,4       | 62             | 34,4       |
| Galicia                    | 41             | 23         | 35             | 19,4       |
| Castilla y León            | 38             | 21,3       | 26             | 14,4       |
| Aragón                     | 34             | 19,1       | 23             | 15,3       |
| Islas Baleares             | 33             | 18,5       | 22             | 12,2       |
| País Vasco                 | 28             | 15,7       | 22             | 12,2       |
| Cantabria                  | 25             | 14         | 17             | 9,4        |
| Comunidad Foral de Navarra | 23             | 12,9       | 31             | 17,2       |
| Región de Murcia           | 22             | 12,4       | 11             | 6,1        |
| Canarias                   | 21             | 11,8       | 10             | 5,5        |
| Principado de Asturias     | 11             | 6,2        | 14             | 7,8        |
| Castilla-La Mancha         | 10             | 5,6        | 7              | 3,9        |
| Extremadura                | 5              | 2,8        | 5              | 2,8        |
| La Rioja                   | 2              | 1,1        | 1              | 0,6        |

\* Esta tabla refleja la distribución de los EC autorizados en 2007 y 2008 en el área de oncología por comunidades autónomas teniendo en cuenta la participación en el ensayo de algún centro de cada comunidad.

Mientras que del global de los EC autorizados en 2007 los investigadores o sociedades científicas sólo han promovido el 15,3%, este porcentaje aumenta hasta un 23,6% en los EC en

oncología, y una compañía farmacéutica ha promovido el 76,4% restante. En 2008 el porcentaje de EC en oncología con un promotor que no es la industria farmacéutica no difiere mucho del porcentaje del global de EC (el 20% en los EC en oncología y el 22,4% en el global de EC).

En 2007 y 2008, la mayoría de estos EC son fase II (el 49 y el 42,2%, respectivamente), seguidos por los EC fase III (con un 35 y un 32,8%, respectivamente), y los EC fase I (el 11 y el 21,7%, respectivamente) y fase IV (5% y 3,3%) están menos representados.

En el 78% de los EC autorizados en 2007 y en el 82,2% de los autorizados en 2008 participan varones y mujeres, sólo mujeres en el 17,4 y el 11,7% y sólo varones en el 4,6 y el 6,1%, respectivamente.

Respecto a las características de los medicamentos investigados, 31 de los 178 EC autorizados en 2007 (17,4%) se refieren a medicamentos para los que se solicitaba la calificación de PEI. En 2008, el número de EC que se refieren a medicamentos para los que se ha solicitado calificación de PEI son 45 (25%).

En el 95 y el 99,4% de los EC en oncología aprobados en 2007 y 2008, respectivamente, la población diana incluye adultos, ancianos en el 92 y el 91,7% y niños en el 2 y el 4,4%, respectivamente.

El 73,6 y el 72,2% de los EC aprobados en 2007 y 2008, respectivamente, son internacionales, el 21,3 y el 18,3% son multicéntricos nacionales y el 5,1 y el 9,5% son unicéntricos, respectivamente.

La participación por CC.AA. en este grupo de EC, teniendo en cuenta la previsión de participación de algún centro de cada comunidad, se indica en la tabla 3. En ella puede verse que las comunidades que participan en más EC son Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana y Andalucía.

En cuanto a las enfermedades más investigadas, entre las más frecuentes se encuentran el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, la leucemia y el linfoma (fig. 3).

Los objetivos de los EC, en el 60% de los EC autorizados en 2007 y en el 58,3% de los autorizados en 2008, incluyen la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento, y la evaluación de la farmacocinética y farmacodinamia en el 14 y el 32,8%, respectivamente.

La duración prevista de los ensayos se describe en la figura 4. Destaca que esta duración es superior a 2 años en el 50% de los EC autorizados en 2007 y en el 65% de los autorizados en el 2008. La duración supera los 3 años en el 28,1% de los autorizados en 2007 y en el 43,3% de los autorizados en 2008.

#### Ensayos clínicos con un promotor que no es una compañía farmacéutica

En 100 (15,3%) de los EC autorizados en 2007 y en 152 (22,5%) de los autorizados en 2008 el promotor no es una compañía farmacéutica. Las características de estos ensayos se indican en la tabla 4.

Los promotores se localizaron en Cataluña (el 40% en 2007 y el 39,7% en 2008), Comunidad de Madrid (el 23 y el 23,2%, respectivamente), fuera de España (el 13 y el 6%, respectivamente), Comunidad Valenciana (el 7 y el 5,3%, respectivamente), Comunidad Foral de Navarra (el 3 y el 4%, respectivamente), Andalucía (el 3 y el 9,3%, respectivamente), Cantabria (el 3 y el 2%, respectivamente), País Vasco (el 2 y el 1,3%, respectivamente), Castilla y León (el 2 y el 1,3%, respectivamente), Castilla-La Mancha (el 1 sólo en 2007), Galicia (el 1 y el 2%, respectivamente), Islas Baleares (el 1 y el 1,3%, respectivamente), Canarias (el 1,3% sólo en 2008), Principado de Asturias (el 2% sólo en 2008) y Aragón (el 0,7% sólo en 2008).

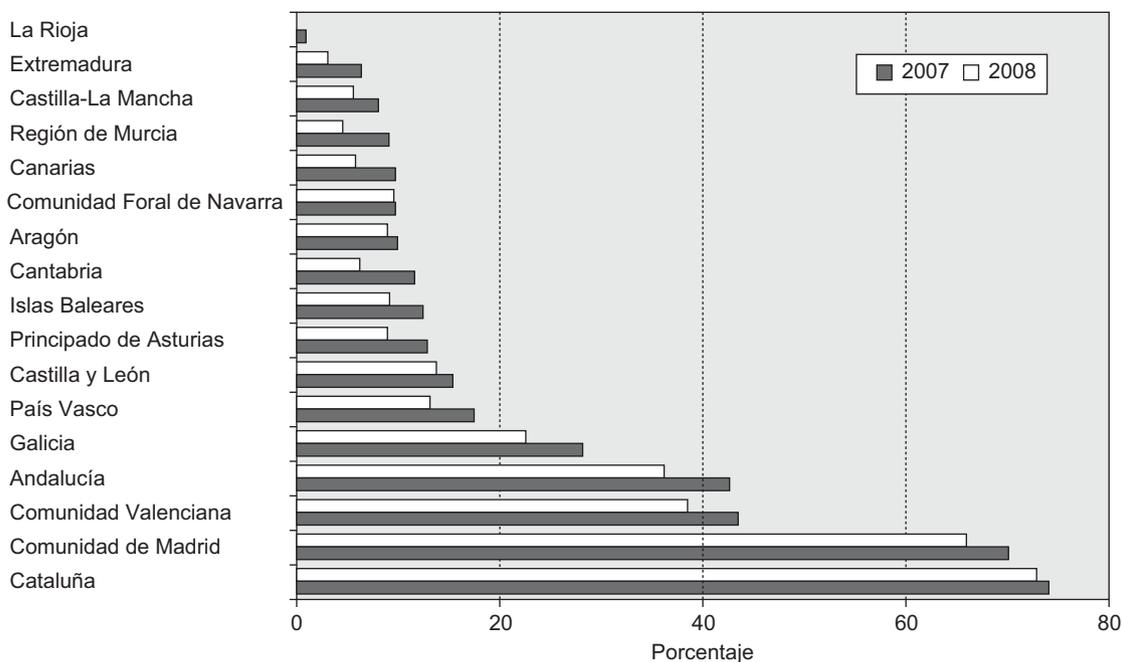


Figura 1. Distribución de los ensayos clínicos autorizados por comunidades autónomas, considerando los centros participantes.

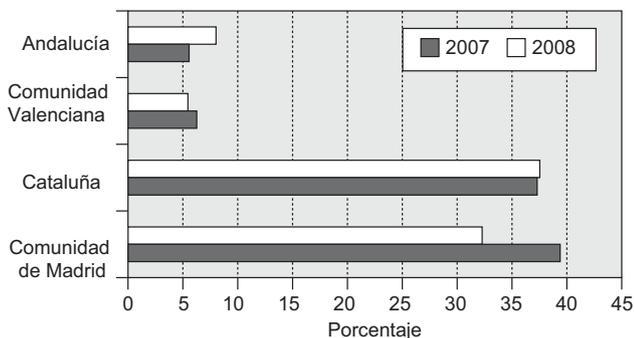


Figura 2. Distribución de los ensayos clínicos unicéntricos por comunidades autónomas, según los centros participantes.

La mayoría de estos EC son fase IV (el 45% en 2007 y el 46,7% en 2008), seguidos por los EC fase II (con un 29 y un 28,9%, respectivamente). Los EC fase III (el 20% en 2007 y el 15,8% en 2008) y los EC fase I (el 6 y el 8,6%, respectivamente) están menos representados.

Dos EC (2%) en 2007 y 8 EC (5,3%) en 2008 se refieren a medicamentos en investigación que han requerido la calificación de PEI.

En el 94% en 2007 y el 95,4% en 2008 de estos EC la población diana incluye adultos; en el 60 y el 65,2%, respectivamente, incluye ancianos, y en el 6 y el 9,9%, respectivamente, incluye niños.

Con respecto al número de centros participantes, el 59% de los EC autorizados en 2007 y el 48,7% de los EC autorizados en 2008 se han diseñado como EC multicéntricos, y el 41 y el 51,3%, respectivamente, se han diseñado como unicéntricos. De los ensayos multicéntricos, el 27% en 2007 y el 14,9% en 2008 son EC internacionales, y el 73 y el 85,1%, respectivamente, se realizan exclusivamente en España.

Las áreas terapéuticas objeto de estudio más frecuentes se indican en la figura 5.

## Discusión

El número de EC autorizados durante 2007 y 2008 refleja una tendencia ascendente en el número de EC con medicamentos que se realizan en España si se tienen en cuenta los datos de los 3 años anteriores (2004: 584; 2005: 636; 2006: 588)<sup>8,9</sup>. Si se tienen en cuenta el número de solicitudes válidas de autorización de EC recibidas en la AEMPS durante 2007 y 2008 y el número de solicitudes de EC cargadas en EudraCT (base de datos europea de EC con medicamentos que contiene información sobre todos los EC en los que participa algún centro de un país del Espacio Económico Europeo) durante el mismo período, España participa en aproximadamente el 10,6% de los EC que se realizan en el Espacio Económico Europeo (fuente: Agencia Europea de Medicamentos [EMA]).

Cuando se analiza la proporción de EC que tienen un promotor que no es la industria farmacéutica, llama la atención que la tendencia descendente observada desde 2004 (EC con promotor que no es una compañía farmacéutica en 2004 del 19% [n = 111]; en 2005 del 17% [n = 108] y en 2006 del 16% [n = 102])<sup>8,9</sup> se revierte con un aumento importante en el número de EC de este tipo autorizados en 2008 (n = 152). Esto expresa, en gran medida, el resultado de la primera convocatoria de ayudas para proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos<sup>10</sup>, ya que la autorización del EC por parte de la AEMPS para 52 de los EC financiados en esta convocatoria tuvo lugar durante el año 2008. El retraso en las autorizaciones se debe en gran medida al desconocimiento de los promotores investigadores sobre los requisitos legales que deben cumplirse, especialmente en lo que se refiere a la necesidad de la autorización de fabricación por parte de la AEMPS para los Servicios de Farmacia cuando éstos participen en la elaboración o modificación de alguno de los medicamentos en investigación (incluidos placebos), y a la necesidad de solicitar a la AEMPS la acreditación de cumplimiento de normas de correcta fabricación para las instalaciones del sistema sanitario que intervengan en la preparación de medicamentos de tratamiento celular.

Durante 2008 se asiste a un incremento importante en el número de EC que incluyen ancianos o niños.

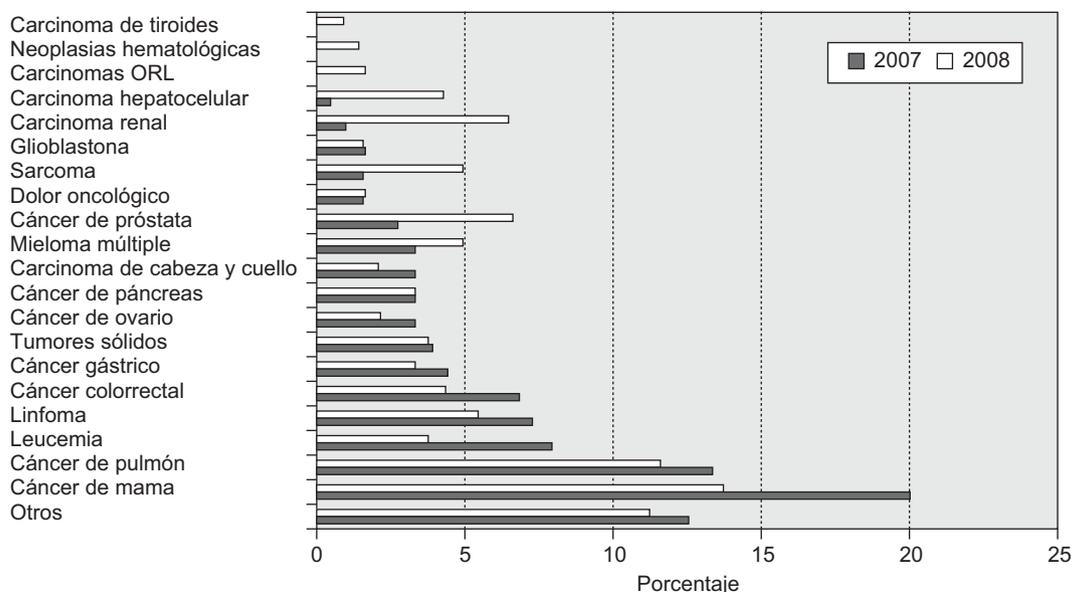


Figura 3. Indicaciones investigadas en los ensayos clínicos autorizados en oncología.

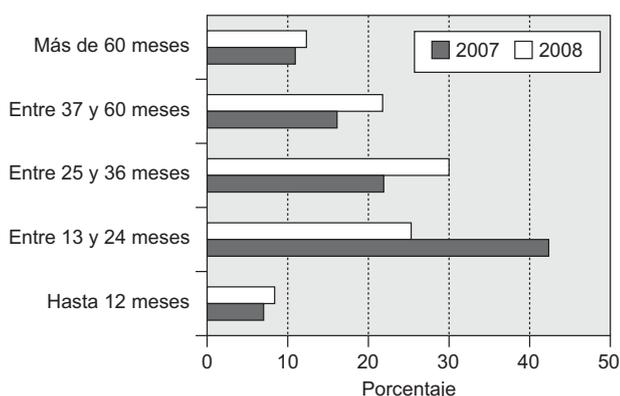


Figura 4. Duración prevista en los ensayos clínicos autorizados en oncología.

El número de nuevas moléculas que inician su investigación en España viene reflejado por el número de EC para los que se solicita calificación de PEI para el medicamento que se investiga. En los últimos años se viene observando un incremento del número anual de EC con los que se otorga, a la vez, la calificación de PEI para el medicamento que se investiga (101 en 2004; 97 en 2005; 99 en 2006; 124 en 2007; y 149 en 2008)<sup>8,9</sup>. El aumento observado durante 2007 y 2008, en parte refleja el aumento del número de EC con medicamentos de terapia celular y el aumento de EC en pediatría en los que se investigaban nuevos medicamentos. En efecto, mientras que en 2007 se calificaron como PEI sólo 2 medicamentos de terapia celular, este número ascendió a 11 en 2008. Con respecto a los EC que incluyen población pediátrica, el número de EC con medicamentos que requirieron la calificación de PEI en 2008 fue de 16 (25,4%) con respecto a 7 (12,3%) en 2007. Estos datos indican que las medidas para fomentar el desarrollo de medicamentos para la población pediátrica plasmadas en el Reglamento (CE) N.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 están surtiendo efecto<sup>11</sup>.

Cuando se analiza la distribución por fases, puede observarse cierta tendencia al incremento en la proporción de EC en fases tempranas (I y II) desde 2007 en relación con los 3 años anteriores (2004: 39%; 2005: 40%; 2006: 40%; 2007: 45%, y 2008: 42,8%)<sup>8,9</sup>.

Tabla 4

Características de los ensayos clínicos (EC) con un promotor que no es una compañía farmacéutica\*

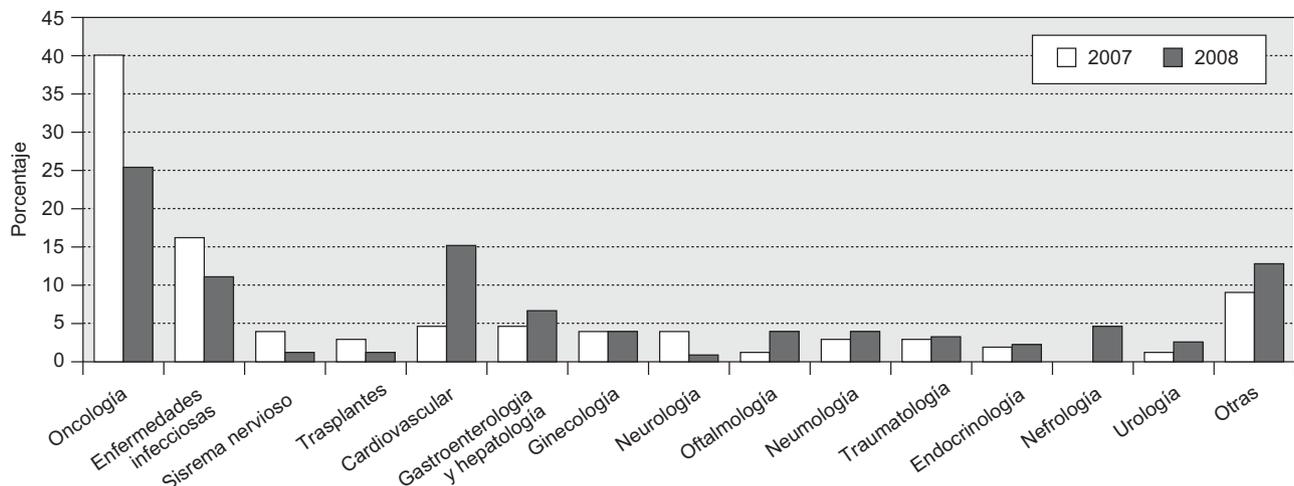
|                       | 2007  | 2008   |
|-----------------------|---|--|
| Número de EC          | 100   | 152  |
| Fases                 | 2007<br>Fase I (6%)<br>Fase II (29%)<br>Fase III (20%)<br>Fase IV (45%)                               | 2008<br>Fase I (8,6%)<br>Fase II (28,9%)<br>Fase III (15,8%)<br>Fase IV (46,7%)                            |
| Población (edad)      | 2007<br>Incluyen adultos (94%)<br>Incluyen ancianos (60%)<br>Incluyen niños (6%)                      | 2008<br>Incluyen adultos (95,4%)<br>Incluyen ancianos (65,2%)<br>Incluyen niños (9,9%)                     |
| Centros participantes | 2007<br>Multicéntricos internacionales (16%)<br>Multicéntricos nacionales (43%)<br>Unicéntricos (41%) | 2008<br>Multicéntricos internacionales (7,2%)<br>Multicéntricos nacionales (41,5%)<br>Unicéntricos (51,3%) |
| Calificación de PEI   | 2007<br>2 EC (2%) con nueva solicitud de calificación de PEI  | 2008<br>8 EC (5,3%) con nueva solicitud de calificación de PEI   |

PEI: producto en fase de investigación clínica.

\* Esta tabla muestra las características de los EC autorizados en 2007 y 2008 que tienen un promotor que no es una compañía farmacéutica respecto al tipo de promotor, fase, características de la población (sexo y edad) y centros participantes, y la presentación o no de una solicitud de calificación de PEI para el medicamento en investigación junto con la solicitud de autorización del ensayo.

Esta tendencia es mucho más marcada en los EC en el área de oncología, donde las fases I y II alcanzan el 60% en 2007 y el 63,9% en 2008, lo que refleja un mayor dinamismo en la búsqueda de nuevos tratamientos en un área en la que éstos son especialmente necesarios. Sin embargo, los EC fase IV predominan claramente cuando el promotor no es una compañía farmacéutica.

En cuanto al número de centros participantes, destaca el carácter multicéntrico e internacional presente también en años



**Figura 5.** Distribución de los ensayos clínicos con un promotor que no es una compañía farmacéutica en función de las áreas terapéuticas objeto de investigación.

anteriores<sup>8,9</sup>, apoyado por el hecho de que en aproximadamente el 50% de los EC el promotor está ubicado fuera de España. El aparentemente menor número de centros en los EC autorizados en 2008 con respecto a los EC autorizados en 2007 podría deberse a que las fechas de corte utilizadas en el análisis de los datos han sido distintas (22-05-2008 para los de 2007 y 20-01-2009 para los de 2008), ya que es habitual que el número de centros se amplíe después de la autorización del ensayo.

El hecho de que en ambos años participen centros de al menos 2 CC.AA. en aproximadamente el 70% de los ensayos pone de manifiesto la relevancia del requerimiento actual de que todos los comités éticos de investigación clínica (CEIC) se acrediten con criterios comunes por las diferentes CC.AA.

El predominio del carácter unicéntrico o multicéntrico nacional entre los ensayos que tiene un promotor que no es una compañía farmacéutica puede reflejar las dificultades que conllevan la organización y realización de un EC multicéntrico cuando el promotor es un investigador y que se han puesto de manifiesto en diferentes foros<sup>12–14</sup>.

A la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001, base del marco legal actual sobre EC con medicamentos, a pesar de haber introducido medidas como el dictamen único para los comités éticos y haber fijado plazos máximos de autorización en un intento de simplificar los trámites para obtener autorización de los EC, la han criticado duramente promotores e investigadores. Se le acusa de haber incrementado los costes de la investigación sobre la base de una mayor burocracia en la obtención del dictamen del CEIC, autorización y gestión de los ensayos, sin que haya constancia de beneficios claros.

En octubre de 2007, la EMEA, a instancias de la Comisión Europea, abrió un amplio debate sobre la Directiva 2001/20/CE con participación de todas las partes implicadas, que culminó en una conferencia el 3 de octubre de 2007<sup>15</sup>.

Actualmente, las autoridades europeas competentes para autorizar los EC con medicamentos, a través del Clinical Trials Facilitation Group<sup>16</sup>, buscan fórmulas y aúnan sus esfuerzos para asegurar que se aplican criterios científicos y éticos similares en la evaluación de los ensayos en los diferentes países, con el objetivo de garantizar un mismo grado de protección para todos los ciudadanos europeos, y facilitar, a la vez, la realización de los EC internacionales.

Es de interés que la experiencia de estos últimos 15 años respecto a los EC con medicamentos en España y las recomendaciones presentadas en Europa respecto a los requisitos que debería

incorporar un nuevo marco legal para la investigación clínica en la Unión Europea se tengan en cuenta en el desarrollo de la Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica en España. En ese sentido será muy importante encontrar fórmulas de reconocimiento mutuo entre las autoridades sanitarias de las CC.AA que hagan posible una única autorización del ensayo y la aplicación del dictamen único en la evaluación de los ensayos multicéntricos. Disponer de un registro único para todos los tipos de EC e incluso para todos los proyectos de investigación en España puede ser de gran ayuda para alcanzar este objetivo. Debe tenerse en cuenta que actualmente todos los CEIC trabajan en red gracias al sistema informático de conexión de los CEIC que es una herramienta que incluye la información básica de todos los EC con medicamentos para los que se ha solicitado el dictamen del CEIC.

## Bibliografía

- Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. BOE n.º 192 de 12 de agosto de 1982. p. 21750–756.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 178 de 27 de julio de 2006. p. 28122–65.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 114 de 13 de mayo de 1993. p. 14346–64.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33 de 7 de febrero de 2004. p. 5429–43.
- 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. DOCE n.º L 121 de 1 de mayo de 2001. p. 34–44.
- Comisión de las Comunidades Europeas. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Medicamentos seguros, innovadores y accesibles: una visión renovada para el sector farmacéutico. COM (2008) 666 final de 10.12.2008. [citado 25 Mar 2009]. Disponible en: URL: <http://eurlex.europa.eu/Notice.do?checktexts=checkbox&val=484998%3Acs&pos=1&page=1&lang=en&pgs=10&nbl=1&list=484998%3Acs%2C&hwords=&action=GO&visu=%23texte>
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE n.º 159 de 4 de julio de 2007. p. 28826–48.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades 2003–2004 [en línea]. Ministerio de Sanidad y Consumo [consultado 23/3/2009]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/nosotros/docs/memoria2007.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades 2005–2006 [en línea]. Ministerio de Sanidad y Consumo [consultado 23/3/2009]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/nosotros/docs/memoria2005-2006.pdf>
- Resolución de 16 de enero de 2007 del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano, en el

- marco de l Plan Nacional de I+D+I 2004-2007, durante el año 2007. BOE n.º 28 de 1 de febrero de 2007. p. 4790–4.
11. Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. DOUE. Diario Oficial de la Unión Europea n.º L378, de 27 de diciembre de 2006. p. 1–19.
  12. European Science Foundation. Investigator-Driven Clinical Trials. Strasbourg: ESF; 2009 [consultado 23/3/2009]. Disponible en: [http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL\\_IDCT.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf)
  13. Godlee F. It's time to change how Europe regulates research. *BMJ*. 2008;337:a2986.
  14. Stewart PM, Stears A, Tomlinson JW, Brown MJ. Regulation—the real threat to clinical research. *BMJ*. 2008;337:a1732.
  15. European Comission. Enterprise and Industry. 2009: Latest news on Pharmaceuticals [consultado 25/3/2009]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/archives\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/archives_en.htm)
  16. Heads of Medicines Agencies. Clinical Trials Facilitation Group. The Heads of Medicines Agencies website Group [consultado 25/3/2009]. Disponible en: <http://www.hma.eu/77.html>

## revisiones bibliográficas

### ética

- Cherney NI, Abernethy AP, Strasser F, Sapir R, Currow D, S Yousuf Z. Improving the methodological and ethical validity of best supportive care in oncology: lessons from a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27: 5476-86..

El objetivo del estudio es hacer una revisión sistemática de los estudios publicados sobre el mejor tratamiento disponible (*best supportive care*) y evaluar la validez metodológica y ética utilizando criterios ampliamente establecidos. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos randomizados publicados en inglés entre 1966 y 2008, en los que se evaluaba un tratamiento modificador de la enfermedad (quimioterapia, tratamiento biológico, radioterapia o una combinación), en los que se incluyeron pacientes con cáncer avanzado o metastático sin un tratamiento estándar modificador de la enfermedad disponible y en los que el tratamiento de soporte era el tratamiento estándar, y con un brazo control con tratamiento de soporte o paliativo. Se identificaron 43 publicaciones que hacían referencia a 32 ensayos clínicos: 20 con un diseño de tratamiento evaluado + tratamiento de soporte comparado con el tratamiento de soporte solo, y 21 ensayos clínicos en los que se comparaba el tratamiento evaluado con el tratamiento de soporte. La validez metodológica y ética se realizó, entre otros, según los criterios de la Declaración de Helsinki y la declaración CONSORT. Las conclusiones del estudio sugieren que los ensayos clínicos que incluyen un grupo control con el mejor tratamiento de soporte tienen una falta de rigor que contribuyen a generar un sesgo, debido principalmente a la presencia de tratamiento ad hoc en el ensayo y la falta de estandarización de estos tratamientos. Los autores instan a los investigadores y miembros de los CEIC a hacer una revisión de la validez ética y metodológica de los estudios actualmente en curso.

### metodología

- Hemingway H, Riley RD, Altman DG. Ten steps towards improving prognosis research. *BMJ* 2010; 340:410-4. doi:10.1136/bmj.b4184. .

Ante la gran cantidad de investigación pronóstica de baja calidad y bajo impacto, se considera una prioridad para la comunidad médica e investigadora realizar acciones que modifiquen esta situación. Los autores identifican diez áreas donde algunas acciones específicas podrían mejorar la calidad de la investigación de factores pronósticos y hacer ésta más efectiva y eficiente. (1)Desarrollar una nomenclatura estándar para clasificar los objetivos y tipos de investigación pronóstica. (2)Establecer un marco estratégico para su financiación. (3)Registrar los estudios y publicarlos. (4)Clarificar la solidez de la evidencia que se requiere para que los biomarcadores pronósticos sean considerados establecidos y útiles. (5)Predefinir las variables principales de interés. (6)Mejorar los estándares metodológicos. (7)Establecer medidas para prevenir el sesgo de publicación. (8)Desarrollar una lista guía estándar para la notificación de la investigación de factores pronóstico, y animar a las revistas científicas a que se adhieran a estos estándares. (9)Desarrollar mejores métodos de revisión sistemática. (10)Desarrollar medidas de evaluación de la efectividad y coste-efectividad de la investigación pronóstica y utilizar la información pronóstica para cambiar las decisiones clínicas y los resultados en los pacientes.

- Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:521-5. ID 88007.

Los metanálisis en los que se considera la información individual de cada participante en los ensayos clínicos incluidos tienen muchas ventajas potenciales, tanto clínicas como para el análisis bioestadístico.

Con esta forma de metanálisis se incrementa el poder para detectar diferencias en el efecto de los tratamientos entre los participantes en ensayos clínicos. Cuando el metanálisis es de estudios observacionales, también permite ajustar por factores de confusión.

Los metanálisis basados en datos individuales de los participantes en ensayos clínicos (y estudios observacionales) deben realizarse siguiendo un protocolo previamente determinado, deben ser descritos con claridad, deben ser diseñados para responder a preguntas clínicas, y deben ser aplicados cuando los metanálisis de resultados agregados (y publicados) no pueden responder de manera fiable a las preguntas clínicas planteadas.

Los métodos estadísticos aplicados en los metanálisis de datos individuales de pacientes deben evitar la agrupación de pacientes en cada estudio. Se debe aplicar una estrategia en un paso o en dos pasos.

Los metanálisis con datos individuales de los pacientes requieren más tiempo que los metanálisis de resultados agrupados, pero pueden ser facilitados por la colaboración entre grupos de investigación.

Se incluye una gráfica de histogramas de barras en la que se representa el número de metanálisis basados en datos individuales de los pacientes, publicados desde 1991 a 2009, identificados por búsqueda sistemática en Medline, Embase y Cochrane Library.

- Anónimo. Should protocols for observational research be registered? *Lancet* 2010;375:348. ID 87798.

Un grupo de científicos gestores y directores de revistas médicas, patrocinados por el Centro Europeo sobre Ecotoxicología y Toxicología de Sustancias Químicas, se reunió en Londres los días 24 y 25 de septiembre de 2009 para debatir sobre la necesidad de registrar los estudios observacionales. El 18 de enero se publicó el informe de la reunión en la web de esta institución: <http://www.ecetoc.org> (clicar en “Workshops” y buscar el titulado “*The enhancement of the scientific process and transparency of observational epidemiology studies*”).

Para algunos, el hecho que esta reunión fuera financiada por una agencia financiada a su vez por la industria química plantea dudas sobre las motivaciones ulteriores: ¿cómo podría el registro de la investigación observacional beneficiar a estas industrias?

Contar con información completa (sobre cualquier problema) mejora la toma de decisiones, ayuda a los revisores sistemáticos y reduce el malgasto derivado de la duplicación de la investigación. La pregunta central es si el registro, al mejorar la transparencia de la investigación observacional, conferiría mayor credibilidad a sus resultados, o si esta iniciativa inhibiría la creatividad y retrasaría la comunicación de hallazgos importantes. Una consideración importante es la heterogeneidad de los objetivos, así como los métodos de investigación.

En un extremo se situarían las observaciones generadoras de hipótesis basadas en una serie reducida de casos; su comunicación no debería ser dificultada por imposiciones burocráticas innecesarias. En el otro extremo se situaría por ejemplo un gran estudio de cohortes motivado por una hipótesis ya generada y con un sólido protocolo, que ha necesitado años para ser organizado y financiado, y para el que habría pocas excusas para registrarlo.

Lancet considera que, cuando sea factible, los estudios observacionales deben ser registrados en una base de datos compatible con el registro de la OMS antes de ser iniciados. Existe ya un mecanismo para ello en muchos registros, por ejemplo [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), en donde hay casi 14.000 estudios observacionales. Además, Lancet valora la inclusión del protocolo cuando se presenta un estudio observacional a publicación, lo que aumenta la confianza de los revisores.

Finalmente, se anima a los autores de artículos que describen estudios observacionales aceptados para publicación a dar un enlace web a su protocolo en el artículo publicado, al igual que se hace con los ensayos clínicos.

---

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

## noticias

### Anuncio del XXIII Congreso Nacional de Farmacología Clínica

La web de la Sociedad Española de Farmacología Clínica ([www.se-fc.org](http://www.se-fc.org)) informa que durante los días 20, 21 y 22 de Octubre de 2010 tendrá lugar en San Lorenzo del Escorial de Madrid, el XXIII Congreso Nacional de Farmacología Clínica.

Este año el Congreso se organiza con la colaboración del servicio de Farmacología Clínica del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda y cuenta con un programa científico que puede consultarse en la web del congreso [www.sefc2010.com](http://www.sefc2010.com). El período de envío de comunicaciones se abrió el 1 de abril y permanecerá abierto hasta el próximo 6 de septiembre.

El Congreso Nacional de Farmacología Clínica es un excelente foro para intercambiar ideas, experiencias y puntos de vista sobre los pormenores de la investigación clínica y la bioética. Desde *ICB Digital* os animamos a participar en el mismo.



## 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**

**n° 64**  
mayo-junio de 2010

---