

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
normas	cartas	enlaces	sefc	inicio

## contenido

### artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Cristina Avendaño Solá, Joaquín Delgadillo Duarte, Francisco J. de Abajo y Núria Sanz, 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 \(II\): por una regulación proporcionada y adaptada al riesgo](#).

### 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

Temas candentes en Investigación Clínica. Conferencia regional del European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP).

### próximo número

nº 80 - octubre de 2012



Investigación clínica y bioética

## Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (II): por una regulación proporcionada y adaptada al riesgo

### Changes in the European normative of clinical trials (II): towards a proportional and risk-adapted regulation

Cristina Avendaño Solá<sup>a,\*</sup>, Joaquín Delgadillo Duarte<sup>b</sup>, Francisco J. de Abajo<sup>c</sup> y Nuria Sanz<sup>d</sup>,  
en representación del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española  
de Farmacología Clínica  $\diamond$

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

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

<sup>c</sup> Servei de Farmacologia Clínica, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Madrid, 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

#### Introducción

En el plazo de unos 2 años está prevista la publicación de una nueva normativa europea de ensayos clínicos, que será consecuencia del proceso de revisión oficial de la vigente Directiva Europea 2001/20 CE<sup>1</sup> (a partir de ahora referenciada como Directiva de Ensayos Clínicos, DEC) que acaba de iniciarse. En un trabajo previo<sup>2</sup> se resumieron los antecedentes referentes a este proceso de revisión, las razones que la han desencadenado y la interrelación entre los cambios de la normativa europea y la española. Asimismo se destacaba la necesidad de que los distintos agentes implicados en la investigación clínica con medicamentos participaran activamente en este proceso de revisión de la normativa.

La Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) ha elaborado unas sugerencias concretas de cambio en la legislación de ensayos clínicos que han sido plasmadas en un documento<sup>3</sup> remitido a la Comisión Europea (CE) en el proceso de consulta pública sobre la Directiva abierto por la propia Comisión. En el trabajo anterior<sup>2</sup> se explicaron las propuestas de la SEFC relativas a la necesidad de que las distintas autoridades competentes en la

revisión de la investigación clínica actúen de forma coordinada, eficiente y no redundante. En el presente artículo se abordan las propuestas relacionadas con la necesidad de que se establezca una regulación proporcionada y con una intervención administrativa mejor adaptada a los riesgos, así como la necesidad de modificar la definición legal de estudio observacional.

#### Clasificación de los ensayos clínicos en función del riesgo

El documento elaborado por la CE<sup>4</sup> para facilitar la consulta pública introduce la idea de instaurar un procedimiento de evaluación y autorización diferenciado para 2 distintas categorías de ensayos basadas en el riesgo para los participantes en el ensayo clínico. Esta aproximación ya había sido propuesta por diferentes agentes implicados en la investigación clínica en la Unión Europea (UE)<sup>5–7</sup> y nos parece clave para avanzar en el concepto de una legislación proporcionada que no suponga intervenciones administrativas excesivas o injustificadas. En el momento actual existe la percepción de que la intervención administrativa resulta desproporcionada en algunos casos, por ejemplo, para ensayos con medicamentos autorizados y utilizados en las condiciones habituales de la práctica clínica.

La CE propone una definición de ensayos clínicos con riesgo mínimo en comparación con la práctica clínica normal (denominados de tipo A), que podrían quedar sujetos a plazos de tiempo de evaluación menores. Los 2 criterios sugeridos para calificar un

\* Autor para correspondencia.

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

$\diamond$  Los componentes del grupo están relacionados en el anexo 1.

ensayo clínico como tipo A se refieren al conocimiento del perfil de seguridad del medicamento en investigación (medicamento autorizado o que forma parte del tratamiento estándar) y al riesgo que suponen las intervenciones previstas en el ensayo clínico (el riesgo adicional debe ser insignificante en relación a la práctica clínica normal).

La idea básica de la clasificación en función de la existencia o no de riesgo adicional sobre la práctica habitual es sin duda adecuada. No obstante, para realizar una clasificación de los ensayos en función del riesgo que sea útil para definir distintos tipos de intervención administrativa, creemos que es imprescindible clarificar en primer lugar las diferencias entre los riesgos relacionados con los medicamentos en investigación y los riesgos inherentes a las intervenciones contempladas en el ensayo clínico (por ejemplo, procedimientos diagnósticos).

Así, la evaluación de los riesgos e inconvenientes de los procedimientos previstos en el ensayo clínico debe ser responsabilidad de los Comités de Ética de la Investigación (CEI), de la misma manera que se hace con el resto de ensayos clínicos que no incluyen medicamentos (por ejemplo, ensayos con dispositivos médicos o cirugía). Sin embargo, en la evaluación de los riesgos asociados con los medicamentos en investigación existe una responsabilidad clara de las autoridades competentes en medicamentos a nivel nacional. Es importante distinguir ambas fuentes de riesgo añadido, puesto que es más que cuestionable que los riesgos asociados a los procedimientos del ensayo puedan justificar una revisión adicional por parte de las autoridades competentes en medicamentos, tal como está planteado actualmente.

En relación a la intervención de las autoridades competentes nacionales en un procedimiento de evaluación adaptado al riesgo, la SEFC propone una clasificación de los ensayos en 3 categorías basadas en el conocimiento y la autorización de comercialización de los medicamentos en investigación:

1. Tipo A, el medicamento en investigación se utiliza en las mismas condiciones en que está autorizado en cualquier país de la UE o forma parte del tratamiento estándar en el estado miembro.
2. Tipo B, el medicamento se pretende utilizar en el ensayo clínico en unas condiciones diferentes a las autorizadas.
3. Tipo C, el medicamento en investigación no está autorizado en ningún estado miembro de la UE.

La categoría para un ensayo clínico determinado sería propuesta por el propio promotor del ensayo clínico, siendo posible que las autoridades competentes cambiasen, de forma justificada, la clasificación a una categoría de riesgo superior.

Los riesgos inherentes a otros aspectos no relacionados con el medicamento en investigación en sí mismo, y que pudieran incrementar el riesgo en un ensayo clínico de tipo A (por ejemplo, riesgos derivados de procedimientos diagnósticos invasivos),

serían contemplados en la evaluación de los CEI, pero no supondrían cambio de categoría a efectos de la autoridad reguladora de medicamentos.

Consideramos fundamental la sugerencia de que los ensayos clínicos tipo A no requieran autorización por parte de las autoridades competentes nacionales. Bastaría con la notificación e inclusión del ensayo clínico en el registro oficial de ensayos clínicos y una evaluación de los aspectos éticos, metodológicos y legales por parte de los CEI. Los ensayos de tipo B requerirían una autorización por parte de las autoridades competentes y, en función del nivel de riesgo de las condiciones experimentales del uso del medicamento, se podría utilizar un procedimiento abreviado (riesgo mínimo) o bien un procedimiento ordinario (riesgo superior al mínimo).

En la *tabla 1* se resume la propuesta de la SEFC de clasificación del riesgo de los ensayos clínicos basada en el medicamento en investigación y la intervención administrativa propuesta en cada caso.

### Mejor adaptación de la intervención administrativa a los aspectos prácticos de los ensayos clínicos y a una regulación proporcionada al riesgo

El documento de la CE identifica y solicita opinión sobre la adaptación en algunos aspectos específicos que reconoce como una fuente de conflicto e interpretaciones divergentes:

#### *Modificación para adaptar al riesgo las solicitudes de autorización de ensayo clínico y las notificaciones de seguridad*

La CE reconoce que los documentos necesarios en la solicitud de autorización de ensayo clínico y las notificaciones de seguridad son 2 aspectos en los que a menudo se ha reclamado una mayor armonización y adaptación al riesgo de los ensayos en sí, y propone establecer nuevas disposiciones sobre el contenido de la solicitud de autorización y sobre las notificaciones de seguridad.

La SEFC coincide con la necesidad de revisar estas disposiciones y desarrollar unos procedimientos ajustados al riesgo. Con este propósito, deben definirse varias categorías de riesgo y, como ya hemos mencionado anteriormente, el estado de autorización del medicamento en investigación parece el factor más objetivo para definir estas categorías de cara a la intervención por las autoridades de medicamentos, que es lo que regula la DEC. Otras dimensiones del riesgo como, por ejemplo, el riesgo para el sujeto del ensayo en relación a la práctica médica habitual, debe estar sujeto a una evaluación específica por parte de los CEI, similar a la que se realiza en otro tipo de investigaciones clínicas, y por tanto no debería ser objeto de desarrollo en la normativa de medicamentos de la UE.

**Tabla 1**

Propuesta de clasificación del riesgo de los ensayos clínicos en función del medicamento en investigación

Categoría	Medicamento en investigación	Intervención autoridades competentes nacionales	Intervención del CEI
Tipo A	Medicamento en investigación autorizado en el EM y utilizado de acuerdo a las condiciones de uso autorizadas	Notificación por parte del promotor y registro en una base de datos de ensayos clínicos	Revisión completa, pero especial atención a los procedimientos a aplicar
Tipo B	Medicamento en investigación autorizado en el EM y utilizado en condiciones de uso diferentes de las autorizadas (nueva indicación, nueva posología, nueva población de sujetos, etc.)	Autorización mediante un procedimiento abreviado (las autoridades pueden decidir que es necesaria la autorización por un procedimiento ordinario cuando el CEI determine que los cambios en las condiciones de uso suponen un cambio relevante en los riesgos del medicamento)	Revisión completa, pero especial atención al grado de riesgo que suponen las nuevas condiciones de uso
Tipo C	Medicamento en investigación no autorizado en el EM	Autorización mediante un procedimiento ordinario	Revisión completa

CEI: Comité de Ética de la Investigación; EM: estado miembro de la Unión Europea.

En concreto, proponemos las siguientes iniciativas para una mejor adaptación al riesgo de la intervención administrativa:

- Exención de la obligación del promotor de presentar un informe anual de seguridad para los ensayos clínicos de tipo A (medicamentos comercializados). Este requerimiento es redundante teniendo en cuenta el informe periódico de seguridad que ya se remite a las autoridades competentes nacionales por parte del titular de la autorización de comercialización del medicamento en investigación. En aquellos casos en los que el promotor y el titular de la autorización de comercialización no coincidan (por ejemplo, en estudios promovidos por investigadores o grupos independientes), sería suficiente asegurar que el titular del medicamento dispone de la información relevante de seguridad.
- Para los ensayos clínicos de tipo A, la información relativa al medicamento en investigación se puede limitar a la ficha técnica aprobada del mismo.
- Para los ensayos clínicos de tipo B (nuevas condiciones de uso), la información relativa al medicamento en investigación debería ser la ficha técnica junto con la información necesaria relativa al nuevo uso del medicamento (nuevas dosis, nuevas poblaciones de pacientes, etc.).
- Adaptación del artículo 19 de la DEC vigente<sup>1</sup>, en relación al suministro de los medicamentos en investigación a los participantes en el ensayo. En concreto, donde se indica que «El promotor suministrará a título gratuito los medicamentos en investigación...» debería indicarse que «Los sujetos participantes en un ensayo clínico deberían disponer de los medicamentos en investigación a título gratuito...». El suministro de los medicamentos en investigación de forma gratuita por parte del promotor de un ensayo clínico no debería ser una regla general. Puede constituir un problema en el caso de ensayos clínicos con medicamentos comercializados en los que los propios sistemas públicos de salud tengan interés, pero el promotor sea un grupo de investigación.
- Deben contemplarse exenciones a los requerimientos de etiquetado de la medicación del estudio en caso de medicamentos autorizados en los que no se requiera enmascaramiento o reenvasado. En estos casos, la trazabilidad de los medicamentos a utilizar en el ensayo clínico puede asegurarse mediante procedimientos alternativos, tales como el registro del número de lote y otros detalles del medicamento prescrito en el cuaderno de recogida de datos o bien mediante registros de dispensación.
- Se precisa una adaptación de los requerimientos relativos a las Normas de Correcta Fabricación, de acuerdo a estándares aceptados, en aquellos casos en los que la medicación del estudio se prepara en servicios de farmacia hospitalaria.

#### Clarificación de la definición de medicamento en investigación

El término medicamento en investigación debe restringirse únicamente a aquellos medicamentos objeto de investigación en un ensayo clínico, ya sea como tratamiento experimental o como tratamiento de referencia (activo o placebo). El resto de medicamentos utilizados en el contexto de un ensayo clínico (por ejemplo, tratamiento de base, tratamiento de rescate) no deben considerarse como medicamentos en investigación y, por tanto, no deben estar sometidos a unos requerimientos desproporcionados en cuanto a etiquetado o suministro por el promotor. Evidentemente, deben ser cuidadosamente registrados durante el estudio y tenidos en cuenta en el momento de la evaluación de los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico, así como tenidos en cuenta por los centros en caso de que supongan un

incremento de coste, pero no deben considerarse medicamentos en investigación.

#### Seguro/indemnización de los participantes en el ensayo clínico

La actual DEC requiere que la responsabilidad del promotor y la de los investigadores participantes, en caso de posibles daños a los sujetos participantes en el mismo, esté cubierta por un seguro o indemnización específicos. Este precepto es un buen ejemplo de la falta de adaptación al riesgo de la actual DEC, puesto que no tiene en cuenta que los ensayos clínicos tienen perfiles de riesgo muy diferentes que dependen fundamentalmente del grado de conocimiento y experiencia previa con el medicamento en investigación, las intervenciones contempladas en el protocolo del estudio y la población de sujetos incluida en el mismo.

Teniendo en cuenta que este requerimiento genera dificultades y costes añadidos, la CE propone 2 posibles iniciativas: a) eliminar el requerimiento de los seguros o indemnizaciones para los ensayos clínicos de bajo riesgo, y b) que los estados miembros asuman directamente las indemnizaciones de aquellos daños que aparezcan en los ensayos clínicos realizados en su territorio.

Como consideración preliminar, creemos que la DEC no debería entrar en detalles específicos sobre las disposiciones de los seguros e indemnizaciones de los ensayos clínicos y que solo deberían detallarse unos principios muy generales y básicos, a desarrollar a nivel nacional.

De nuevo, el principal aspecto a considerar es la clasificación de los ensayos clínicos en relación a los riesgos para los sujetos participantes. A efectos del seguro o indemnización, la clasificación en las 3 categorías previamente propuesta y basada en la situación de autorización del medicamento en investigación puede que no sea totalmente apropiada, puesto que no cubre todas las dimensiones del riesgo del ensayo clínico. Así, un ensayo clínico del tipo A con un medicamento en investigación comercializado podría tener riesgos añadidos derivados de procedimientos diagnósticos, aspectos de organización o de confidencialidad, etcétera.

Es responsabilidad del CEI la evaluación del riesgo de los participantes en cada ensayo clínico, así como de las medidas previstas para gestionar adecuadamente el mismo. Podría ser viable categorizar adicionalmente los ensayos clínicos de una manera similar a la propuesta en el documento de la UE *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population*<sup>8</sup> en función del riesgo adicional a la práctica clínica habitual: a) sin riesgo adicional o con un riesgo mínimo; b) incremento menor sobre el riesgo mínimo, y c) incremento mayor sobre el riesgo mínimo. Para ello es necesario definir el concepto de «riesgo mínimo», para lo cual sugerimos adoptar la siguiente definición, originalmente norteamericana y ahora globalmente aceptada: «Un riesgo mínimo significa que la probabilidad y magnitud del daño o incomodidad anticipada en la investigación no es mayor que aquellas que se producen habitualmente en la vida diaria o durante la realización de exploraciones o pruebas físicas o psicológicas ordinarias»<sup>8,9</sup>. Si hay un incremento sobre el riesgo mínimo el CEI determinará el grado.

De esta manera, en caso de ensayos clínicos de tipo A sin riesgo adicional al de la práctica médica habitual, no debería haber disposiciones específicas sobre seguros o indemnizaciones más allá de aquellas necesarias para la práctica médica estándar. En la [tabla 2](#) se muestran algunos ejemplos específicos.

Respecto a la eliminación de los requerimientos de seguro para algunos ensayos clínicos de bajo riesgo, es importante recordar que esto no significa que se elimine la responsabilidad del investigador o del promotor. La legislación española de ensayos clínicos ya considera actualmente la exención del seguro en caso de ensayos clínicos de bajo riesgo, sin que ello suponga la desaparición del

**Tabla 2**  
Requerimientos del seguro o indemnización de acuerdo al riesgo del ensayo clínico

Tipo de riesgo (respecto a la práctica clínica normal)	Ejemplos	Disposiciones específicas respecto al seguro
Sin riesgo adicional o riesgo mínimo (a evaluar por el CEI)	Ensayos de tipo A sin procedimientos invasivos	No necesidad de disposiciones específicas. Debería servir el seguro que cubre la práctica clínica habitual
Incremento menor sobre el riesgo mínimo (a evaluar por parte del CEI)	Ensayos de tipo A que utilicen procedimientos no habituales mínimamente invasivos. Ensayos de tipo B en los que los cambios en las condiciones de uso del medicamento no suponen un incremento relevante del riesgo	Precisan disposiciones específicas que aseguren la cobertura de posibles daños atribuibles al estudio
Incremento mayor sobre el riesgo mínimo (a evaluar por parte del CEI)	Ensayos de tipo A o B que utilicen procedimientos claramente invasivos  Ensayos de tipo B en los que las nuevas condiciones supongan un riesgo relevante Ensayos de tipo C (ensayos de fase I a III)	Precisan disposiciones específicas que aseguren la cobertura de posibles daños atribuibles al estudio

Ensayos de tipo A: con medicamentos autorizados; ensayos de tipo B: con medicamentos autorizados pero utilizados en condiciones de uso diferentes de las autorizadas; ensayos de tipo C: con medicamentos no autorizados.  
CEI: Comité de Ética de la Investigación.

derecho del participante en el ensayo clínico a una indemnización en el caso improbable de un daño relacionado con el mismo.

La disposición de un seguro/indemnización a cargo de los estados miembros sería una buena solución para los ensayos clínicos sin interés comercial, puesto que los requerimientos de un seguro y el coste asociado al mismo son unas barreras significativas para la investigación independiente. El impacto en los presupuestos públicos sería prácticamente nulo si atendemos a la casuística acumulada de ausencia de daños indemnizables y a la probabilidad de que exista en el futuro un daño que pudiera atribuirse a este tipo de ensayos con medicamentos autorizados. Adicionalmente debe tenerse en cuenta que, actualmente, de forma indirecta, el gasto en pólizas de seguros de la investigación independiente con financiación pública ya está consumiendo gasto público.

#### *Promotor único del ensayo clínico*

La actual DEC está basada en el concepto de promotor único por ensayo clínico a nivel de la UE. Este concepto de promotor único complica la realización de ensayos clínicos multinacionales. Creemos que la modificación de la DEC en este punto, permitiendo opciones como el promotor múltiple, conjunto o compartido, debe ser discutida en profundidad para identificar una opción que se adecue a las necesidades de la investigación sin interés comercial promovida por grupos cooperativos de investigación.

#### *Ensayos clínicos en situaciones de emergencia*

El documento de la CE aborda este aspecto puesto que, en algunos países de la UE, la transposición realizada de la DEC ha resultado en una gran dificultad para realizar este tipo de ensayos.

Creemos que la posibilidad de iniciar un ensayo clínico en situaciones de emergencia sin el consentimiento del paciente o de su representante legal, debido al estado del mismo o a la urgencia de la situación, debe estar prevista en el protocolo y debe ser evaluada adecuadamente por el CEI. Este es el procedimiento establecido en la legislación vigente en España desde el año 2004 y consideramos que ha funcionado de una manera satisfactoria.

#### **Modificación del ámbito de aplicación de la Directiva de Ensayos Clínicos: ¿qué estudios deben quedar regulados?**

La actual DEC establece que no son ensayos clínicos, y quedan por tanto fuera del ámbito de aplicación de la DEC, los llamados *non-interventional trials* o «estudios sin intervención» (en la legislación española se tradujeron como «estudios observacionales»), definidos como aquellos que cumplen simultáneamente los 3 criterios siguientes: que el medicamento se utilice de acuerdo a

las condiciones establecidas en la autorización de comercialización; que la asignación del paciente a un tratamiento no esté decidida de antemano por un protocolo, y que no se aplique a los pacientes ningún procedimiento diagnóstico o de seguimiento adicional.

En opinión de la SEFC existe una necesidad clara de cambiar la actual definición legal de «estudio sin intervención», que ha demostrado ser innecesariamente rígida y restrictiva, pudiendo llevar a situaciones absurdas. Existen estudios que la comunidad científica estaría de acuerdo en considerar como observacionales, pero que no cumplirían totalmente con las condiciones establecidas en la DEC para los «estudios sin intervención» (por ejemplo, estudios de casos y controles que requieran la realización de pruebas no habituales). El hecho de que un medicamento autorizado no se utilice estrictamente de acuerdo con las condiciones de autorización de comercialización o que el estudio utilice procedimientos adicionales de diagnóstico o de seguimiento tampoco deberían ser razones suficientes para cambiar la clasificación de un estudio sin intervención a un ensayo clínico. La inclusión de estudios diseñados como estudios epidemiológicos dentro de la definición de ensayo clínico debido a procedimientos de seguimiento adicionales es una aberración desde un punto de vista conceptual y, además, tiene como consecuencia la imposición de complicaciones innecesarias y a menudo insalvables.

Proponemos que se modifique la frontera entre ensayo clínico y «estudio sin intervención», de manera que la clasificación sea acorde con los criterios establecidos desde una óptica puramente metodológica. Así, la definición de un estudio sin intervención se debería basar exclusivamente en el cumplimiento de la segunda de las 3 condiciones actualmente recogidas en la DEC: «la asignación del paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina y la decisión de prescribir el medicamento estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio».

El factor clave para la catalogación de un estudio como ensayo clínico sería, por tanto, la asignación del paciente a una intervención específica, lo que en esencia significa que se investiga sobre un medicamento no autorizado o bien que existe un procedimiento de asignación aleatoria de los pacientes a los medicamentos en investigación.

Por otro lado, los requerimientos aplicables a los ensayos clínicos con asignación aleatoria en fase IV (medicamentos autorizados) deberían ser ampliamente simplificados en la nueva Directiva, puesto que estos ensayos clínicos están muy cerca, en lo que a riesgos se refiere, de los estudios observacionales. De acuerdo con la propuesta antes explicada, estos ensayos estarían exentos de la autorización por parte de las autoridades competentes

nacionales y quedarían únicamente sujetos a la evaluación previa por parte de los CEI con una notificación y registro en la base de datos oficial de ensayos clínicos.

En relación con las dificultades de la investigación no comercial para cumplir con algunos preceptos de la DEC, se ha propuesto en el pasado la exclusión de los ensayos clínicos sin interés comercial del ámbito de aplicación de la DEC. La SEFC coincide con la CE en que esto no sería correcto; deben definirse unos requerimientos armonizados que se apliquen a todos los ensayos clínicos, sin contemplar ninguna diferencia en función del tipo de promotor de los mismos.

El objetivo final de la Directiva es asegurar una protección adecuada de los pacientes y una apropiada relación beneficio/riesgo en los ensayos clínicos que se lleven a cabo. La seguridad de los pacientes puede verse amenazada o asegurada de la misma manera ya sea en ensayos clínicos promovidos por la industria como en ensayos clínicos sin interés comercial. Es evidente que la carga administrativa es un factor disuasorio para los investigadores independientes, pero creemos que la clasificación de los ensayos según el riesgo y la consiguiente simplificación propuesta para la intervención administrativa en los ensayos con medicamentos autorizados podría solucionar gran parte de las dificultades de la investigación no comercial, puesto que esta se realiza mayoritariamente con medicamentos autorizados.

Por último, queremos destacar que la modificación de la DEC es una magnífica oportunidad para conseguir una nueva legislación que elimine las cargas administrativas innecesarias para la realización de investigación clínica con medicamentos. Y, en este sentido, creemos que la adaptación de la intensidad de la intervención administrativa a los distintos tipos de ensayos según el riesgo que estos suponen para los participantes es la aproximación adecuada para conseguir este fin sin mermar la protección de los derechos y seguridad de los participantes en los ensayos clínicos.

### 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), Nuria 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. Avendaño C, Delgadillo J, Pontes C, Cabrera L. Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (i). Una oportunidad para mejorar los trámites de autorización. Med Clin (Barc).
3. Sociedad Española de Farmacología Clínica. Comentarios al documento de revisión de la directiva 2001/20 de ensayos clínicos [consultado 12 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)
4. 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)
5. Medical Research Council/Department of Health/Medicine and Health products Regulatory Agency Joint Project Risk-adapted approaches to the management of clinical trials of investigational medicinal products [consultado 6 Jun 2011]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-ctu/documents/websteresources/con111784.pdf>
6. 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)
7. 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)
8. European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Eur J Health Law. 2008;15:223-50.
9. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations. 45 CFR 46.102 (i) [consultado 6 Jun 2001]. Disponible en: <http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/get-cfr.cgi?TITLE=45&PART=46&SECTION=102&TYPE=TEXT>

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Kuehn BM. Clinical trials website. *JAMA* 2012;307:1243.

Las personas interesadas en informarse sobre ensayos clínicos y en la manera de participar en ellos disponen de un nuevo recurso, una web (<http://clinicalresearchtrials.nih.gov>) lanzada recientemente por los *National Institutes of Health*. Este sitio web también contiene recursos para los clínicos.

El director de los NIH, Francis S. Collins, explicó en una declaración que en los ensayos clínicos reclutar números suficientes de voluntarios constituye un reto clave, y que la falta de información sobre lo que es un ensayo clínico y sobre la manera de participar en él podría ser un impedimento para la participación.

En el sitio web se da información básica sobre lo que significa participar en un ensayo clínico, incluyendo algunas descripciones de primera mano de participantes y padres que han permitido la participación de un hijo en ellos, y se pueden encontrar videos de investigadores en los que estos explican las finalidades y la importancia de los ensayos clínicos. También se ofrecen enlaces con [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), que puede ayudar a los interesados a encontrar ensayos clínicos en los que deseen participar, así como *ResearchMatch*, una iniciativa del NIH que pone en contacto a voluntarios con investigadores.

- Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, Ravaud P, Brorson S. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ* 2012;344:20.

El mensaje de este artículo es demoledor: “Por término medio, los evaluadores no ciegos de resultados generaron estimaciones del efecto considerablemente sesgadas, de modo que se exageraron los valores de OR en un 36%”.

¿Cómo se llegó a esta conclusión? Los autores seleccionaron (en PubMed, EMBASE y otras bases de datos habituales) ensayos clínicos en los que la misma variable binaria (categórica, no paramétrica) hubiera sido evaluada por evaluadores ciegos o no ciegos. Se incluyeron 21 ensayos clínicos en el análisis principal (4.391 pacientes); se dispuso de datos individuales de los participantes relativos a ocho ensayos.

Hay que tener en cuenta que en 17 ensayos (81%) la variable principal examinada se situó en valores de 4 o 5 en una escala de subjetividad.

Los ensayos fueron realizados en cirugía general, cirugía ortopédica, cirugía plástica, cardiología, ginecología, anestesiología, neurología, psiquiatría, dermatología, otorrinolaringología, enfermedades infecciosas y oftalmología.

La variable principal fue la razón (OR) entre los valores de OR obtenidos en ensayos con evaluador no ciego y los valores de OR obtenidos en ensayos con evaluador ciego. El valor de OR fue de 0,64 (IC95%: 0,43-0,96).

- Yavchitz A, Boutron I, Bafeta A, Marroun I, Charles P, Mantz J, et al. Misrepresentation of randomized controlled trials in press releases and news coverage: a cohort study. *PLoS Med* 2012;9(9):e1001308.

En estudios previos se ha observado que los resultados de los ensayos clínicos se informan de manera sesgada haciendo énfasis en los efectos beneficiosos del tratamiento experimental evaluado. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la presencia de estos sesgos positivos en los comunicados de prensa y medios de información relacionados, y evaluar si la información es malinterpretada. Se recogió información de 70 publicaciones de ensayos clínicos paralelos y con dos ramas, y de su información en prensa. Se observó un sesgo a favor de enfatizar el efecto beneficioso de los tratamientos experimentales en el 40% de los resúmenes de los ensayos clínicos (en el apartado de conclusiones) y en el 47% de los comunicados de prensa. El sesgo más frecuente fue que en las conclusiones de los resúmenes no se informaba de que las diferencias halladas en la variable principal del estudio eran estadísticamente no significativas. Los resultados se malinterpretaron en el 31% de los comunicados de prensa, sobreestimando el beneficio del tratamiento experimental en la mayoría de los casos. El análisis estadístico mostró que el único factor asociado con el sesgo observado en los comunicados de prensa fue la presencia de ese mismo sesgo en el apartado de conclusiones del resumen del artículo.

- Martín-Arriba MC, Rodríguez-Lozano I, Arias-Díaz J. Revisión ética de proyectos. Experiencia de un comité de ética de investigación. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(6);525-529.

Desde la aprobación de la Ley de Investigación Biomédica, se incorpora al ámbito de actuación de los comités de ética de la investigación (CEI) la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales de toda la investigación que se realice en seres humanos o con muestras biológicas humanas.

El objetivo del estudio es plasmar la experiencia del CEI del Instituto de Salud Carlos III en la evaluación ética de los proyectos de investigación en seres humanos. Se trata de un estudio descriptivo de las observaciones realizadas a los proyectos de investigación registrados desde 1 de junio de 2009 a 30 de junio de 2010. Las observaciones se clasificaron en tres categorías según la relación con: 1) principios de bioética (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia), 2) efectos en la documentación aportada, y 3) solicitud de ampliación de información sobre algún aspecto específico del proyecto.

**RESULTADOS:** Se evaluaron 66 proyectos y se hizo alguna observación en 44 de ellos (67%). De las 265 observaciones realizadas, 203 (76%) fueron relacionadas con los principios de la bioética. 153 observaciones (57%) hacían referencia a la mejora del consentimiento informado y los procedimientos de garantía de la confidencialidad. La observación más frecuente (52%) sobre la obtención del consentimiento informado hacía referencia a la ausencia del consentimiento para el almacenamiento y el destino de las muestras o datos.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que la mayor parte de las observaciones realizadas en la revisión de los proyectos hacían referencia al principio de autonomía, y apuntan a los CEI para promover la toma de conciencia sobre las cuestiones éticas en la investigación biomédica.

---

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



## noticias

### **Temas candentes en Investigación Clínica. Conferencia regional del European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP).**

---

La conferencia tendrá lugar los días 15 y 16 de octubre de 2012 en el auditorio “Edifici Docent Sant Joan de Déu” en Barcelona. Se centrará en aspectos del consentimiento informado y la nueva legislación sobre ensayos clínicos.

Se puede consultar el programa a través de la siguiente dirección:

<http://www.bioetica-debat.org/contenidos/PDF/2012/ProgramapreliminarEFGCPBCN.pdf>

**próximo número**

**n° 80**  
octubre de 2012

---