



ICB digital

enero 2021

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº124

artículo breve

Resumen de la V Jornada anual de comités de ética de la investigación con medicamentos (CEIm).

Marina Soro Domingo, Itziar de Pablo López de Abechuco, Emma Fernández de Uzquiano, Miguel Ángel Goenaga Sánchez, María Antonia Serrano Castro, Cesar Hernández Garcia.

artículo de opinión

La vacunación de la población frente a la COVID-19 y los ensayos clínicos con vacunas experimentales en España.

Rafael Dal-Ré, Manuel García-Losa.

próximo número

nº 125- marzo 2021

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
Farmacología
clínica

Resumen de la V Jornada anual de comités de ética de la investigación con medicamentos (CEIm)

Marina Soro Domingo. Vicepresidenta de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI). Presidenta CEIm Hospital Clínico Universitario de Valencia, Itziar de Pablo López de Abechucu. Farmacóloga Clínica. Secretaria Técnica CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS, Emma Fernández de Uzquiano. Secretaria Técnica del CEIm Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Miguel Ángel Goenaga Sánchez. Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. OSI Donostialdea, María Antonia Serrano Castro. Jefe de Área Responsable de Ensayos Clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Cesar Hernández García. Jefe del Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

INTRODUCCIÓN

La crisis derivada de la pandemia por el coronavirus nos ha obligado a nuevas formas de trabajo y a la adopción de medidas excepcionales para preservar la investigación clínica y facilitar la realización de ensayos clínicos orientados a identificar algún tratamiento eficaz para la COVID-19. Este tiempo se ha caracterizado por la aparición de nuevos problemas que han tenido que afrontar tanto los investigadores como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y los Comités de Ética de Investigación con Medicamentos (CEIm). Entre ellos destacaríamos la necesidad de disponer de forma rápida de resultados, el uso de nuevas tecnologías, el recurso a los diseños complejos y adaptativos en los ensayos clínicos, la facilitación del consentimiento informado y los aspectos relacionados con la protección de datos.

Esta jornada se organizó por la AEMPS con la colaboración de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI), con el objetivo de valorar la experiencia adquirida durante la pandemia, y analizar las medidas excepcionales adoptadas.

La jornada contó con el testimonio de César Hernández (representante de la AEMPS), Emma Fernández de Uzquiano (representante de un CEIm), Miguel Ángel Goenaga (representante de los investigadores), y con Marta Cebrián y Mamen Santos que contaron su experiencia como pacientes. Tras las ponencias, tuvo lugar un coloquio en el que se reflexionó sobre lo que consideramos necesario preservar de cara al futuro para facilitar la investigación clínica de calidad que asegure la protección y bienestar de los participantes, y así, poder mejorar los tratamientos y asistencia sanitaria a los pacientes y permitir que España pueda mantener su liderazgo en el ámbito de los ensayos clínicos (EC).

En este artículo se destacan los aspectos más relevantes de la Jornada.

EXPERIENCIA ADQUIRIDA DURANTE LA PANDEMIA

Durante los últimos meses, la pandemia por el coronavirus ha constituido un reto enorme para todos los actores del sistema sanitario. Han surgido muchas propuestas de investigaciones, y se ha realizado un enorme esfuerzo por parte del personal de la AEMPS y de los CEIm para evaluar el gran número de proyectos de investigación presentados, tanto ensayos clínicos o estudios observacionales con medicamentos, como otro tipo de proyectos de investigación biomédica con muestras biológicas o datos clínicos.

Según puede comprobarse en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec) <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html> de la AEMPS, el 76% de los ensayos clínicos en COVID-19 tienen un promotor sin ánimo comercial y en su mayoría son estudios nacionales que investigan medicamentos ya autorizados para otras indicaciones. Los ensayos clínicos de promotor comercial principalmente son estudios internacionales que investigan nuevas moléculas.

Aunque España es uno de los 5 países donde se han autorizado más ensayos clínicos, solo una minoría incluye una muestra de población suficiente para que sus resultados puedan cambiar la práctica clínica habitual. En este sentido, la percepción que compartieron AEMPS, CEIm e investigador es que se han evaluado muchos estudios de investigación similares con un tamaño de muestra pequeño.

Se hizo referencia a la falta de coordinación y gestión de la investigación relevante, tanto a nivel nacional como de centro. Se manifestó la necesidad de dar transparencia a toda la investigación clínica realizada mediante registros públicos, tanto a nivel local como global, y no solo a los estudios con medicamentos.

Los comités han sido capaces de comprometerse y ponerse a disposición de promotores, investigadores y AEMPS, para facilitar y favorecer la realización de EC en busca de un tratamiento eficaz y de evidencia científica para guiar el manejo de los pacientes. Han trabajado sin horarios, incluso de manera personalizada (cada ensayo ha supuesto un reto “ad hoc”), manteniendo siempre los estándares de calidad en la evaluación, pero siendo sensibles con la necesidad demandada, por lo que han flexibilizado y agilizado el trabajo. Han mantenido las reuniones, manteniendo el quorum incluso cuando parte de los miembros de los CEIm también estaban duplicando su actividad asistencial.

Las pacientes participantes en la Jornada indicaron que su experiencia en investigación COVID-19 ha sido satisfactoria. Destacaron la calidad de la información recibida por parte de los investigadores y las facilidades dadas para su participación pese a las circunstancias excepcionales.

MEDIDAS EXCEPCIONALES ADOPTADAS

La AEMPS indicó, que las medidas excepcionales adoptadas para la gestión de los ensayos clínicos durante la pandemia en la Unión Europea y en España (apartado 60 del documento Instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España) han buscado facilitar la seguridad de los pacientes y mantener la calidad y robustez de los datos. Disponible en https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_medicamentos/ensayosclinicos/

Estas medidas incluyen la adaptación del procedimiento para obtener el consentimiento informado de los participantes, la posibilidad de envío de medicación al domicilio de los pacientes, la posibilidad de visitas de seguimiento no presenciales y la monitorización del ensayo con verificación remota de los datos fuente. Actualmente se está analizando qué medidas podrían ser de aplicación una vez pasada la pandemia.

Lo más solicitado durante la pandemia por parte de los promotores, investigadores o centros a la Agencia ha sido flexibilidad y simplificación en los requisitos, información, asesoramiento, y una rápida capacidad de evaluación. En respuesta a esta solicitud la AEMPS estableció progresivamente medidas para facilitar y agilizar el proceso de autorización de ensayos clínicos y clasificación de estudios observacionales, que pueden consultarse en su página web <https://www.aemps.gob.es/>.

También, señaló como fundamental la transparencia respecto a los estudios clínicos que se llevan a cabo, y las mejoras realizadas con ese objetivo durante la pandemia en el REec.

El CEIm destacó: el aumento del número de reuniones y realización de reuniones virtuales, la reducción de los plazos establecidos y de la burocracia, la aceptación de las medidas excepcionales referenciadas por la AEMPS que fueron discutidas en el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos previamente a su publicación, y la adaptación de los criterios de consideración de EC de bajo nivel de intervención, aceptando de acuerdo con la AEMPS, que los EC que investigaban fármacos incluidos en los protocolos de práctica asistencial COVID-19 en los centros se podían considerar ensayos de bajo nivel de intervención.

Otro aspecto clave para los Comités ha sido el uso secundario de datos y muestras biológicas. Los proyectos con muestras biológicas en COVID-19 se han evaluado en un contexto de emergencia de salud pública donde ha sido evidente la necesidad de investigación en beneficio del interés público. Las evaluaciones se han realizado en línea con las recomendaciones elaboradas en el “Informe del Comité de Bioética de España sobre los requisitos ético-legales en la investigación con datos de salud y muestras biológicas en el marco de la pandemia de COVID-19” (<http://www.comitedebioetica.es/documentacion/>) y el documento de la red de Biobancos “Guía de la red nacional de biobancos para el manejo de muestras humanas en investigación biomédica. Recomendaciones ante la pandemia de covid-19” (<https://redbiobancos.es/actualidad/covid-19/documentos-rnbb/>).

Para el investigador ha sido necesario un esfuerzo importantísimo para trabajar en equipo y compartir información. Resaltó que es y ha sido fundamental el apoyo de los institutos de investigación y CEIm propios.

También ha sido preciso adaptarse a problemas nuevos como la manera de obtener los consentimientos informados de los pacientes/familiares/testigos para salvaguardar su validez y custodia, la posibilidad de cambios de personal implicado en la investigación por el aumento de contagio entre los investigadores y el aprovechamiento del teletrabajo. Destacó como dificultad añadida, la búsqueda del equilibrio entre la necesidad de obtener información en poco tiempo, la veracidad de las publicaciones, los importantes cambios epidemiológicos en tan corto espacio de tiempo y los enormes deseos de publicación.

LECCIONES APRENDIDAS DURANTE LA PANDEMIA

La AEMPS indicó que está al servicio de la Comunidad y por tanto también de los CEIm. Es importante conseguir que los ensayos tengan resultados que puedan plasmarse en la autorización de los medicamentos; a veces conseguir un objetivo urgente, como el de identificar un nuevo tratamiento eficaz debe fraguarse lentamente y es necesario que haya más cooperación y menos competencia.

Es necesario mejorar la transparencia sobre los EC y proyectos de investigación y a este respecto se destacó el valor del REec, reconociendo la necesidad de realizar una mayor difusión de su existencia entre los investigadores, los médicos de los hospitales y los propios pacientes.

El CEIm destacó que los Comités están preparados para adaptarse a cambios importantes en sus procedimientos de trabajo. Han aprendido que la comunicación directa con el resto de agentes ahorra tiempo y mejora las relaciones personales. Resaltó que contar con el apoyo y asesoramiento de la AEMPS les facilita y refuerza en las decisiones adoptadas y que la tecnología puede facilitar el afrontar situaciones de emergencia como esta. Muchos de los cambios implementados de manera urgente probablemente han llegado para quedarse.

El investigador comentó que es necesario realizar un gran esfuerzo de cooperación entre servicios de un mismo hospital, entre equipos de diferentes hospitales y a nivel internacional para realizar ensayos clínicos con capacidad para dar respuestas que puedan cambiar la práctica clínica habitual. Es preciso tener en cuenta, más si cabe, AL PACIENTE y su seguridad, tanto física como emocional.

Un aspecto que se resaltó en el debate es la importancia de contar en el centro con Secretarías Técnicas de los CEI/CEIm con adecuada cualificación y recursos, o con estructuras de apoyo a la investigación como las Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos. Su ayuda en la resolución de problemas a los investigadores, y su apoyo a la investigación para mejorar propuestas de proyectos sin ánimo comercial, en la gestión del proyecto y asesoría en la puesta en marcha ha sido fundamental.

Las pacientes destacaron el uso de las tecnologías para recibir una información oral de calidad sobre el ensayo (consentimientos por teléfono,...) y facilitar la realización de algunas visitas de forma no presencial; también, la posibilidad de recibir el medicamento directamente en el domicilio. Estas medidas se han percibido como satisfactorias al reducir el riesgo de contagio, el estrés y el esfuerzo de su participación.

CONSIDERACIONES DE CARA AL FUTURO

En esta Jornada se consideraron de interés las siguientes medidas para la fase post-pandemia:

- La realización de reuniones virtuales, la simplificación de los procedimientos y la facilitación de las comunicaciones entre los CEIm, AEMPS e investigadores para poder gestionar los proyectos de investigación en tiempos más cortos sin perder el rigor y calidad de la evaluación.
- El uso de las nuevas tecnologías como un posible elemento de simplificación y mejora de los ensayos clínicos.
- Impulsar y promover la cooperación entre Servicios de un mismo hospital y grupos de investigadores a nivel nacional con la finalidad de realizar EC con mayor capacidad de obtener resultados válidos.
- Garantizar la transparencia sobre los proyectos de investigación que se realizan a nivel nacional potenciando y mejorando el REec y la necesidad de impulsar registros públicos de los proyectos realizados a nivel de centro.
- La posibilidad de investigación con excedentes de muestras biológicas y el tratamiento secundario de datos obtenidos en investigación o en práctica clínica, cuando el valor de la información buscada sea relevante para la salud pública.
- Facilitar a los participantes en un EC que el medicamento llegue al domicilio y la posibilidad de realizar algunas visitas no presenciales.

La vacunación de la población frente a la COVID-19 y los ensayos clínicos con vacunas experimentales en España

Rafael Dal-Ré*. Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Manuel García-Losa. Médico jubilado, participante del ensayo de fase 2 de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen

*Correspondencia: Rafael Dal-Ré: Rafael.dalre@quironsalud.es

A partir de enero de 2021, una vez que la EMA las haya autorizado por el mecanismo de autorización condicional, se espera que empiecen a llegar a España las dosis de vacunas frente a la COVID-19 de forma escalonada. Esto obligará a que el acceso a las vacunas se haga de forma gradual. El gobierno ha definido unos grupos poblacionales que tendrán prioridad: los usuarios y trabajadores de residencias de mayores y discapacitados, los profesionales sanitarios y las personas dependientes que no estén ingresadas en centro alguno. Pero la intención es que a lo largo de los primeros nueve meses de 2021, toda la población española tenga acceso a la vacuna¹.

LA VACUNACIÓN DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA AFECTARÁ A LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNAS EXPERIMENTALES

La vacunación masiva, que será un factor determinante para poder controlar la pandemia de COVID-19, tiene un efecto secundario que ha pasado desapercibido y del que se ha ocupado un reciente artículo²: los ensayos clínicos en marcha con las vacunas experimentales frente a placebo, con periodos de seguimiento de hasta dos años, se verán afectados hasta el punto de que, tarde o temprano, tendrán que interrumpirse prematuramente. Uno de los requisitos de las normas de buena práctica clínica es que los participantes de un ensayo en marcha tienen derecho a ser informados cuando aparezca una información que pueda hacerles cambiar de opinión sobre si continuar o no en el ensayo³. Dado que se espera que una o más vacunas sean autorizadas y administradas a la población, a todos los participantes de los ensayos controlados con placebo se les tiene que informar de este hecho, por si quieren ser vacunados con cualquiera de las vacunas disponibles. Esto significa que se tendrá que romper el enmascaramiento del ensayo para saber qué participantes recibieron placebo y quiénes la vacuna experimental. Parece evidente que los que recibieron placebo elegirán salir del ensayo y ser vacunados con la vacuna disponible. No es de esperar que haya participantes que, sabiendo que han recibido placebo, quieran abstenerse de recibir la vacuna autorizada, teniendo derecho a ello. Los participantes que quieran seguir en el ensayo —por ejemplo, los que recibieron la vacuna experimental—, de ser esto posible según el protocolo del ensayo, deberán reconsentir para seguir participando⁴.

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA EN ESPAÑA

En España se está llevando a cabo un ensayo de fase 2 con la vacuna de Janssen (2020-002584-63, NCT04535453). Es responsabilidad del promotor que los participantes tengan la posibilidad de conocer si recibieron o no placebo tan pronto como se inicie la vacunación de su grupo poblacional. Este ensayo tiene un periodo de seguimiento de 15 meses. Tras su inicio en septiembre de 2020, es probable que los

primeros participantes que lo abandonen lo hagan a partir de febrero o marzo 2021, si entre aquellos hay personas que pertenecen a los grupos prioritarios (v.g., profesionales sanitarios). Más adelante, todos los participantes se verán afectados. Como el ensayo también se lleva a cabo en Alemania y Holanda, es muy probable que este estudio se interrumpa prematuramente no más tarde que a mediados de 2021, pues es de esperar que en estos dos países también se ofrezca la vacunación a toda la población.

Es posible que en España estén en marcha, además, los ensayos de fase 3 de Janssen y de Sanofi. El de Janssen (2020-003643-29, NCT04614948) pretende reclutar 30.000 participantes en 9 países y se inició en noviembre de 2020. El período de seguimiento previsto es de 2 años y 3 meses. Sin embargo, es difícil que llegue a reclutar ese número de participantes, pero aunque así fuera, la posibilidad de que empiece a perderlos a partir de los primeros meses de 2021 en los seis países occidentales en donde se realiza, es alta. A partir del final del verano de 2021 quizás solo esté activo en Colombia, Filipinas y Sudáfrica, que también participan en él. El ensayo clínico de fase 3 de Sanofi (2020-003370-41) que pretendía iniciarse a finales del año 2020, tendrá más problemas de reclutamiento y retención de los participantes que los que tendrá el ensayo de Janssen.

El panorama descrito aquí dependerá de la velocidad con que las vacunas se vayan administrando a los distintos grupos poblacionales en España y otros países en los que se estén llevando a cabo ensayos controlados con placebo. Lo que entendemos que es importante es que los promotores, investigadores y CEIm estén preparados para informar a los participantes de los ensayos tan pronto el grupo poblacional al que pertenece cada voluntario pase a formar parte de los que tienen derecho a ser vacunados con las vacunas autorizadas. Lo más razonable y eficiente podría ser que se informase de todo esto en una hoja de información para todos los participantes (HIP) de un mismo ensayo. Ahora bien, como se ha dicho antes, cada participante debería permanecer en el ensayo hasta cuando le corresponda respecto del momento en que el grupo poblacional al que pertenece empiece a ser vacunado.

Una vez que se empiece a vacunar a la población, los ensayos controlados contra placebo no serán éticamente aceptables, por cuanto la equivalencia clínica habrá desaparecido⁵. A partir de este momento, habrá que comparar los resultados de la vacuna en investigación con la autorizada. Y serán los ensayos de no inferioridad² los que, más frecuentemente, se implementarán en el desarrollo de las nuevas vacunas. Los CEIm deberán tener acceso a expertos en este tipo de diseño para poder hacer una evaluación correcta de los protocolos de los mismos.

¿SE PODRÁN REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA CON LAS VACUNAS ESPAÑOLAS?

Los investigadores del CSIC que están trabajando en tres prototipos de vacunas frente al SARS-CoV-2 y que están todavía en fases preclínicas, se encuentran en una situación preocupante en lo relativo a realizar el desarrollo clínico completo en España o en cualquier país desarrollado. En efecto, los grupos dirigidos por Larraga (del CIB-Margarita Salas), por Enjuanes y por Esteban (ambos del CNB) pretenden iniciar los ensayos de fase 1 en 2021. Dependiendo de cuándo los inicien, se encontrarán con mayor o menor dificultad para encontrar voluntarios no vacunados para estos ensayos que, como se suelen realizar en adultos sanos de hasta 55 años de edad, y este segmento poblacional será de los últimos en tener acceso a la vacuna, es esperable que puedan llevarlos a cabo en España u otro país occidental. Para las fases posteriores de desarrollo clínico los problemas de reclutamiento se incrementarán enormemente y, casi con toda seguridad, deberán realizarlas en países no desarrollados que no hayan vacunado a la mayor parte de su población. Hay que pensar que, si en un país hay personas que, pudiendo acceder a una vacuna autorizada, no se hayan vacunado, es muy improbable que quieran participar en un ensayo clínico en el que se expongan a recibir una vacuna experimental.

LA LABOR DE LOS CEIm

En España, los CEIm de los centros involucrados en los ensayos que estén en marcha –los de fase 2 y 3 de la vacuna de Janssen, y posiblemente el de fase 3 de Sanofi– deberán estar atentos para requerir al promotor, si este no lo hace con diligencia, la redacción de una HIP en la que, entre otro tipo de información, se establezca claramente qué grupos poblacionales de personas incluidas en el ensayo se ven afectados y en qué momento temporal aproximado se espera que ocurrirá.

Hay que hacer hincapié en la importancia que tiene que los CEIm revisen con atención las HIP, de forma que se aseguren que la información que contengan sea adecuada para el propósito que se persigue. Así, en el ensayo de fase 2 de Janssen se ha entregado en dos ocasiones a los participantes sendas HIP. La primera se entregó en la fase de reclutamiento de los voluntarios. La segunda, semanas más tarde, con ocasión de informar de un acontecimiento adverso que llevó a la interrupción y posterior reanudación del ensayo. En ambos modelos de HIP, el asunto que tratamos aquí *ni siquiera se mencionaba* y tan solo se hacía una referencia a la administración de la vacuna una vez terminado el ensayo (Tabla). Llama la atención que: a) se asevere que el participante y el investigador van a ignorar si a aquél se le administró placebo o vacuna experimental hasta que termine el ensayo, al menos 15 meses después de haberlo iniciado –ignorando, por tanto, lo que establece la regulación al respecto³; y b) que, en todo caso, el participante tendrá derecho a que se le administre la vacuna de Janssen –omitiendo que si otra estuviese disponible, el participante tiene derecho a ser vacunado con esta.

Tabla. Ensayo de fase 2 de Janssen (2020-002584-63). Hojas de información para el participante (HIP)*. Texto relativo a la ausencia de medidas a tomar una vez se autorice una vacuna frente a la COVID-19.

Después de completar el ensayo, ya no recibirá la vacuna del estudio. Después del estudio, se elaborará un plan de acuerdo con las autoridades sanitarias locales y nacionales para determinar si se recomienda, y en qué momento, que los participantes que recibieron la vacuna de placebo reciban la vacuna Ad26.COVS. Ni usted ni su médico sabrán qué vacuna se le asignó hasta después del final del estudio. Como consecuencia los participantes con placebo pueden no recibir Ad26.COVS durante al menos 15 meses después de la vacunación inicial. El médico o el personal del estudio le comentarán sus opciones de asistencia sanitaria para el futuro.

*Se entregaron dos HIP a todos los participantes de 38 y 39 páginas. Son notables la mala calidad de la redacción y de la traducción. Es muy probable que las hojas de información para el participante sean idénticas para todos los países en los que el ensayo se lleva a cabo, dando lugar a incongruencias con las regulaciones de cada país. Los CEIm deben exigir que las HIP se adapten a la regulación española y se redacten de forma clara y concisa.

Se puede concluir, por tanto, que los CEIm tienen una labor muy relevante para evitar que los promotores omitan información y confundan a los participantes de los ensayos con aseveraciones que son contrarias a la regulación³. Es posible que, en la redacción de las HIP, los promotores se olviden de algún aspecto de la regulación vigente, algo que los CEIm no deben consentir en su deber de ser garantes de los derechos de los participantes en los ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. De Benito E. Estos son los grupos en que se dividirá a la población para vacunarse contra la covid. El País 27 Noviembre 2020 <https://elpais.com/sociedad/2020-11-27/estos-son-los-grupos-en-que-se-dividira-a-la-poblacion-para-vacunarse-contr-la-covid.html>
2. Dal-Ré R, Caplan AL, Glud C, Porcher R. Ethical and scientific considerations regarding the early approval and deployment of a COVID-19 vaccine. *Ann Intern Med* 2020, Nov 20. doi: 10.7326/M20-7357. Online ahead of print.
3. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). 1 December 2016. EMA/CHMP/ICH/135/1995. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
4. Dal-Ré R, Avendaño C, Gil-Aguado A, Gracia D, Caplan AL. When should re-consent of subjects participating in a clinical trial be requested? A case-oriented algorithm to assist in the decision-making process. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 788-93.
5. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987, 317: 141-5.

El Comité Editorial puede discrepar de las opiniones que se reflejan en este escrito.

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi