



El Nuevo Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos.

Juan Medrano

ÍNDICE

Ensayos clínicos	2
Aspectos éticos	4
Seguro	7
Comités Éticos de Investigación Clínica	8
Otros aspectos	9
La crisis de los Ensayos Clínicos y el nuevo Real Decreto	10
El nuevo Real Decreto y los Estudios Observacionales	14
Uso compasivo	14
Bibliografía	15

El pasado día 6 de febrero se ha publicado en el BOE el **Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos**. El nuevo texto, que reemplaza al antiguo Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, supone la adaptación a la 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 EC de medicamentos de uso humano.

Dado que la normativa europea es la referencia esencial, la legislación española tuvo que adaptarse incluso antes de la promulgación del nuevo real decreto para poderse armonizar con la citada directiva. Así, la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, introdujo en su artículo 125 diversas modificaciones en el título III de la Ley del Medicamento. Otra referencia legal importante para el nuevo real decreto ha sido la Ley 41/2002,

de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Por último, y desde el punto de vista ético, las referencias del nuevo real decreto, según proclama el propio texto, han sido la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina.

Ensayos Clínicos

El Real Decreto mantiene la clásica definición de Ensayo Clínico (EC) ya presente en la Ley del Medicamento: “toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”. Los EC pueden tener un interés directo para la persona que participa en ellos, como es el caso de los que evalúan intervenciones diagnósticas o terapéuticas, pero en otros casos pueden tener una finalidad que no comporta un beneficio directo para el sujeto, como en los EC de fases tempranas del desarrollo de un fármaco, en las que el interés de la investigación se centra más en aspectos farmacocinéticos o farmacodinámicos que en su efectividad.

El nuevo texto hace una mención expresa a los EC multicéntricos que define como aquellos que se realizan de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro, por lo que son realizados por más de un investigador” (Artículo 2.b). También separa los estudios observacionales (EO) en los que “los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un 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 un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos” (Artículo 2.c). El Real Decreto que excluye explícitamente a los EO de su ámbito de aplicación (Ver más adelante).

En cuanto a los EC con medicamentos, en el nuevo texto no se diferencian en función de la fase del desarrollo del producto en que tengan lugar. A este respecto, deberemos remitirnos al derogado 561/93, que sí establece tal distinción:

EC Fase I: Primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que aportan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, y orientan acerca de la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. Duran aproximadamente año y medio, y los sujetos sanos suelen ser por lo general voluntarios.

EC Fase II: Se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Sus objetivos son proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos EC son controlados (su eficacia y seguridad se compararán con las de otro fármaco, ya utilizado en la enfermedad, y cuyo perfil es ya conocido, o con un placebo) y con asignación aleatoria a los tratamientos. Su duración media es de dos años.

EC Fase III: Evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Para ello se llevan a cabo en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. Por lo general son controlados y aleatorizados. Habitualmente son multicéntricos (lo que quiere decir que se realizan simultáneamente en muchos lugares, con el fin de reunir el mayor número posible de pacientes), su duración media es de tres años y medio y su coste, muy elevado.

Como es sabido, una vez concluida la fase III se remite toda la documentación al organismo competente en cada país, que decidirá sobre su aprobación; obtenida ésta se produce la comercialización.

EC Fase IV se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

El nuevo Real Decreto desglosa las definiciones de Medicamento en investigación, Promotor, Monitor, Organización de Investigación por Contrato, Investigador, Investigador Coordinador, Manual del Investigador, Protocolo, Sujeto del ensayo, Consentimiento Informado (CI), Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), Inspección, Acontecimiento adverso, Reacción adversa, Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave y Reacción adversa inesperada. En líneas generales, las definiciones del Real Decreto son superponibles casi literalmente a las que aporta a la Directiva 2001/20/CE. Algunas tienen una especial importancia.

El **Medicamento en investigación** se define como la “forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un EC, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado”.

El **investigador** es el “médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida”. Igualmente, es el “responsable de la realización del EC clínico en un centro”, pero “[s]i es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal”. Cuando se trata del un EC multicéntrico, se

habla de un Investigador coordinador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en el EC.

El **Promotor** es el “individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un EC”. En circunstancias especiales una misma persona puede desempeñar simultáneamente las función de promotor y de investigador principal, con lo que habrá de gestionar responsabilidades ligadas a la contratación del seguro.

El **Protocolo** es un documento en el que “se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo”. Con el mismo término se designa “al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones”.

El **Sujeto del ensayo** es el “individuo que participa en un EC, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control”.

El Real Decreto define el **Consentimiento Informado** (CI) como la “decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un EC adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos”.

Es un **Acontecimiento adverso** “cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de EC tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento”, mientras que la **Reacción adversa** sí guarda necesariamente relación con el fármaco, al definirse como “toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada”. El Acontecimiento adverso o la reacción adversa serán **graves** si, a cualquier dosis, producen la muerte, amenazan la vida del sujeto, hacen necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, producen invalidez o incapacidad permanente o importante, o dan lugar a una anomalía o malformación congénita. Por último, la Reacción adversa será **inesperada** si su “naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado)”.

Aspectos Éticos

No podrá iniciarse un EC que “el CEIC que corresponda y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio”. La nueva norma insiste en que los EC deberán realizarse “en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos”, con un particular énfasis en la salvaguarda de “la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos”.

El Real Decreto establece que la realización de un EC sólo será posible si se existen datos farmacológicos y toxicológicos, a partir de la investigación animal, que garanticen que los riesgos para el sujeto participante son admisibles. Asimismo, el EC sólo será aprobado si se orienta hacia un “avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él”. Por último, se recalca que “los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo” deben hacerse ponderado con los “beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes”.

El diseño del EC debe minimizar “el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto”. La protección del sujeto se concreta en que “tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social”. En cuanto al tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos del ensayo la referencia es la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

En los EC sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación podrá existir una compensación por las molestias sufridas que deberá pactarse previamente con el promotor. Esta compensación no debe ser excesivamente elevada para no favorecer la aparición de profesionales de los EC o para evitar, en palabras del Real Decreto, “inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico”. No habrá compensación en las investigaciones sin beneficio potencial directo con sujetos menores o incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, por parte de sus padres o tutores.

En los EC con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación sólo está previsto el “reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo”.

El Real Decreto prevé una especial protección para menores e incapaces. En los EC sin un beneficio potencial directo, además de prohibirse, como se ha visto, la retribución por su participación, el Artículo 6 desglosa una serie de cautelas para evitar su explotación. Además, sólo podrán participar en EC que “sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de EC efectuados en personas capaces de otorgar su CI u obtenidos por otros medios de investigación”. Asimismo, la investigación deberá estar directamente relacionada con una enfermedad que padezca el menor o el incapaz o que sea de una “naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores”. Debe prevalecer el interés del sujeto “sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad”, y deben existir datos que garanticen que “los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo”. El consentimiento deberá obtenerse con arreglo a disposiciones específicas y, por último, el protocolo habrá de ser aprobado por un CEIC entre cuyos miembros

existan “expertos” bien en pediatría, bien en la enfermedad que afecte al incapaz, o que si carece de ellos haya recabado la colaboración de asesores en el campo correspondiente.

El CI deberá recabarse según “los aspectos indicados en las recomendaciones europeas al respecto y que se recogen en las instrucciones para la realización de EC en España o, en su caso, en las directrices de la Unión Europea”. Será necesario que el sujeto otorgue el CI “después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno”. Existirá un documento de consentimiento y una hoja de información para el sujeto que “contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto”. Si el sujeto del ensayo no puede escribir, podrá otorgar el CI de forma oral en presencia de al menos un testigo.

La nueva norma prevé el caso de los sujetos incapaces o que no se encuentran en condiciones de otorgar consentimiento. En los menores de edad, se obtendrá de los padres o del representante legal el CI, que deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento. Si el menor tiene 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo. Se prevé que el menor reciba “de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento”. Siempre que el menor sea “capaz de formarse una opinión en función de la información recibida” deberá aceptarse su deseo explícito de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento. Se pondrán en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los EC clínicos que incluyan a menores. En relación con el RD 561/93 se introduce el requisito de la información adaptada y facilitada por personal especializado.

En los adultos sin capacidad para otorgar CI se obtendrá el de su representante legal, que deberá haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. En cualquier caso, el CI habrá de reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento. Además, si las condiciones del sujeto lo permiten, deberá prestar su consentimiento para participar en el ensayo, “después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento”. En cualquier caso deberá tenerse en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo.

Como en el RD 561/93, está prevista la inclusión en el EC sin CI. Así, se establece que siempre que el EC “tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación”, podrá incluirse a un sujeto en un EC sin obtener CI si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, no se cuenta con una alternativa terapéutica

apropiada y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. También podrá incluirse en un EC sin su CI a un sujeto incapaz de tomar decisiones “debido a su estado físico o psíquico” que carezca de representante legal. En los dos casos, “siempre que las circunstancias lo permitan”, se consultará o se solicitará CI a “las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho”.

En todo momento el sujeto del ensayo o su representante podrán revocar el CI.

Seguro

El nuevo Real Decreto, como el texto anterior, establece que sólo podrá realizarse un EC si “previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse”. Esta regla no deberá cumplirse en EC que se realicen con medicamentos autorizados en España, en las condiciones de uso autorizadas y siempre que “el CEIC considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual”. En otras palabras, si el EC se realiza con medicamentos autorizados, en indicaciones autorizadas y bajo condiciones asistenciales estándar, no será necesario el seguro. La contratación del seguro correrá a cargo del promotor. En el caso de que no se contratase el seguro o que éste no cubriera enteramente los daños, serían responsables solidariamente el promotor, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo.

“[S]alvo prueba en contrario”, los daños a la salud del sujeto durante la realización del EC “y en el año siguiente a la terminación del tratamiento” se considerarán derivados del mismo. Transcurrido un año, el sujeto estará obligado a probar el nexo entre el EC y el daño. El nuevo Real Decreto fija una garantía de indemnización de 250.000 euros por sujeto. “En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al EC, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por EC y año de 2.500.000 euros”. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá revisar estos límites. Aplicando el cambio de pesetas a euro, la garantía aumenta aproximadamente un 30% respecto al anterior RD 561/1993, aunque también es cierto que hay que preguntarse si es suficiente incremento tras 11 años.

En los casos en que el promotor y el investigador principal sean la misma persona y el EC se lleve a cabo en un centro sanitario dependiente público, la organización titular del establecimiento “podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación”.

Comités Éticos de Investigación Clínica

Una de las novedades que introduce el nuevo Real Decreto es la creación del Centro Coordinador de CEIC, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Secretaría General de Sanidad, con el objetivo de “facilitar que los CEIC acreditados por las comunidades autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único”. Entre sus funciones figura la de facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos, además de otras de carácter más formativo y coordinador (Artículo 9).

En otro escalón, más cercano a la práctica cotidiana, se sitúan los CEIC, a los que se confía la evaluación de “los aspectos metodológicos, éticos y legales de los EC que les sean remitidos”, así como de “las modificaciones relevantes de los EC autorizados”. Por último, deberán “[r]ealizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final”.

Deberán ser acreditados “por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma”. La acreditación deberá renovarse. El CEIC deberá contar con al menos nueve miembros, entre los que deberán figurar médicos (al menos uno habrá de ser farmacólogo clínico), un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería. Uno al menos de sus miembros deberá ser ajeno a los centros en los que se puedan llevar a cabo los EC sometidos al estudio del comité, y dos más deben proceder de profesiones no sanitarias, especificándose la exigencia de que al menos uno sea licenciado en Derecho. Si en el centro hay una Comisión de Investigación o un Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas. Asimismo, se incorporarán transitoriamente al Comité personas que puedan explicar o arrojar luz sobre “procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios” al analizar EC que evalúen cualquiera de ellos. También podrán contar con asesores específicos para evaluar EC que afecten a menores o a sujetos incapacitados.

No podrán formar parte de estos comités quienes tengan intereses en “la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios”. Si alguno de sus miembros es al mismo tiempo investigador principal o colaborador de un EC no podrá participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo. Finalmente, se remarca que ni el CEIC ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte de los promotores de los EC.

El Real Decreto estipula también unos “Requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica” que deberán garantizarse por parte de las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas.

El dictamen favorable del Comité (al que deberá dirigirse el promotor según lo dispuesto en el Artículo 16), junto con la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde se vaya a realizar el EC y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios permitirá el inicio del ensayo. El artículo 17 establece los aspectos que deberá evaluar el Comité. Se establecen unos plazos para que el comité emita su dictamen.

Otros aspectos

A la terminación del EC el promotor, en el plazo de 90 días, deberá notificarlo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los comités éticos implicados. Si la finalización hubiera sido anticipada, en el plazo de 15 días, el promotor habrá de remitir a los citados organismos un informe con los datos obtenidos, así como los motivos de la terminación, y las medidas que se hayan adoptado para con los sujetos del EC. En todo caso el promotor contará con un plazo de un año desde la terminación para remitir a los organismos mencionados un resumen del informe final del EC. Además, en los EC con una duración superior a un año, el promotor deberá remitir un informe anual sobre su desarrollo.

Si a la finalización del EC se opta por continuar administrando el medicamento en investigación, “en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se registrará por las normas establecidas para el uso compasivo” (Ver más adelante).

Existirá un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el EC en el que figurarán todos los aspectos económicos del mismo (Artículo 30). En dicho contrato se consignará el presupuesto inicial del ensayo, con los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, “considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores”.

Otra cuestión ampliamente abordada es la de las Normas de buena práctica clínica, a las que se dedica una buena parte del nuevo texto legal. Según señala el artículo 34, “[t]odos los EC con medicamentos que se realicen en España deberán llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo”. El articulado especifica las obligaciones en este campo del Promotor (Artículo 35), el Monitor (Artículo 36) y el Investigador (Artículo 37), y establece las inspecciones que se llevarán a cabo para verificar su cumplimiento.

En cuanto a las publicaciones (Artículo 38), se estipula la obligación del promotor de publicar los resultados del EC, ya sean positivos o negativos, en revistas científicas, en artículos en los que “se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación”. En todo momento se garantizará el anonimato de los sujetos del ensayo y se privilegiará la difusión de los resultados en prensa científica y no en medios de comunicación general.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se hará cargo de una serie de actuaciones. En primer lugar, incluirá los EC desarrollados en España en la base de datos EUDRACT europea. Asimismo, mantendrá una base de datos propia con los EC autorizados que

se desarrollen en España a la que tendrán acceso, en lo referente a los que tengan lugar en su ámbito territorial, las “autoridades competentes de las comunidades autónomas”. Finalmente, y a través de su página web, 3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página web información sobre el “título del ensayo, promotor, centros implicados, patología y población en estudio de los EC autorizados”.

El investigador tiene la obligación de comunicar “inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata” (Artículo 42), mediante comunicaciones en las que se identificará a los sujetos con un código específico. A su vez, el promotor deberá mantener “registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores”, que pondrá a disposición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Artículo 43). Asimismo, el promotor está obligado a una evaluación continuada de la seguridad de los medicamentos en investigación, y deberá comunicar sin dilación “a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas donde se realice el EC y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación”. El nuevo Real Decreto establece las vías y procedimientos para estas comunicaciones.

La crisis de los EC y el nuevo Real Decreto

El nuevo texto legal llega en un momento en que existen más sombras que luces en torno al EC. Justamente la víspera de su promulgación se hacía público que el Tribunal de Cuentas ha detectado anomalías en el cumplimiento de los requisitos legales y éticos de los EC por parte de los hospitales. El recibimiento no ha sido entusiasta, ya que se ha apuntado que el RD 223/2004 supone una merma de los derechos de los pacientes al ser su redacción menos categórica en este terreno que otras disposiciones como el Convenio de Oviedo o la Declaración de Helsinki o la propia Ley 41/2002. El tiempo y la experiencia aclararán si estos fallos, a los que se une una cierta falta de seguridad en la protección de la confidencialidad, son o no trascendentes.

El EC es un procedimiento relativamente novedoso. Aunque hay antecedentes previos, su expresión más elaborada, el EC Aleatorizado, sustento de la medicina científica y de la denominada Medicina Basada en la Evidencia, data de 1948, fecha en que se publicaron los resultados del primer estudio realizado con esta técnica, que demostraba la eficacia de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis. En los más de 50 años transcurridos han proliferado estos procedimientos de una manera impresionante (se calcula que se publican unos 20.000 EC cada año), básicamente porque las administraciones sanitarias han endurecido las condiciones de autorización de los nuevos fármacos, con el fin de garantizar que reúnen unas condiciones de seguridad y efectividad que lo justifiquen. Entre 1980 y 2000 se ha duplicado el

número de EC requeridos para la autorización de un producto, que han pasado de un promedio de 30 en 1980 a 70 en el año 2000. Las autoridades sanitarias han incrementado también el número de sujetos de ensayo necesarios para considerar suficientemente demostrada la seguridad y eficacia, desde los 1500 de 1980 a los 4500 de 2000. La consecuencia de estas medidas es el enorme encarecimiento de la fase de investigación clínica de un nuevo medicamento, que ha pasado de 100 millones de euros en 1980, a unos 800 millones de euros en 2000. Contribuye a encarecer el proceso la alta tasa de moléculas cuyo desarrollo se abandona durante la evaluación clínica (43 %).

Otras estimaciones plantean que el proceso de desarrollo de un fármaco desde su síntesis hasta su aprobación puede suponer hasta 15 años. Por cada 5 a 10.000 fármacos sintetizados, sólo 5 llegan a EC y sólo 1 es aprobado. Según un artículo publicado en *Psychiatric Times*, en el 2000 las compañías farmacéuticas invirtieron 6.000 millones de dólares en el descubrimiento y desarrollo de psicofármacos; un tercio de la I+D de los laboratorios estadounidenses se destina a EC. En conjunto, más del 70% del dinero invertido en los EC proviene de la industria.

Y un aspecto, ciertamente no baladí, de la cuestión, es que desde el punto de vista farmacoterapéutico se ha impuesto un modelo categorial que obliga a los laboratorios (y al menos teóricamente también al prescriptor) a que cada molécula sea utilizada sólo en determinadas indicaciones autorizadas. Desde el punto de vista del prescriptor, la consecuencia es que cualquier uso de un fármaco en una indicación no autorizada debería seguir la normativa de uso compasivo (ver más adelante). Desde el ángulo de la empresa farmacéutica, y aunque se haya sugerido que el modelo está auspiciado y favorecido por los laboratorios, surge la necesidad de realizar EC clínicos para cada una de las posibles indicaciones (o usos autorizados) del producto.

Por otra parte, los EC no son en absoluto un instrumento infalible. Problemas metodológicos distorsionan los resultados; pocos ensayos incluyen mediciones adecuadas de calidad de vida; los datos sobre costes no suelen estar adecuadamente presentados; los aspectos éticos quedan en un segundo plano; no se consideran suficientemente los puntos de vista de los pacientes; los políticos sanitarios no siempre tienen en cuenta en sus decisiones las conclusiones alcanzadas; los resultados de los EC se utilizan en relación con intereses económicos...

También está en entredicho la difusión de los resultados en las revistas científicas. Como ha quedado expuesto, el actual modelo de investigación farmacológica depende esencialmente de las empresas del sector. Naturalmente esto puede dar lugar a todo tipo de sesgos, o de abusos, que no por conocidos resultará reiterativo recordar: ¿cómo se asegura que no se produce una manipulación del diseño por parte de los promotores, de manera que la comparación con placebo o con el fármaco de referencia sea favorable a su producto? ¿quién garantiza que se publicarán todos los resultados obtenidos, aunque sean desfavorables a los intereses del promotor?

Al mismo tiempo, surgen dudas sobre el sentido del extraordinario incremento de EC, en parte debido a la introducción de los llamados "*me-toos*"; esto es: todos esos compuestos íntimamente relacionados funcional y estructuralmente con el fármaco que inicialmente abrió

camino del grupo terapéutico y que van saliendo al mercado, sin aportar probablemente demasiadas ventajas (caso de las estatinas, los prazoles, los priles, los sartanes y tal vez incluso los ISRS). Por otra parte, se ha planteado que el hecho de que los laboratorios detentan la propiedad intelectual de los EC conlleva unos derechos de uso de sus resultados que pueden sesgar la información disponible sobre los fármacos. Otro aspecto *crítico* es el del contrato entre promotor e investigador, a propósito de los cuales se ha sugerido que para el consentimiento del sujeto del EC sea válido habría que informarle también de los acuerdos económicos entre el promotor y el investigador.

Por otra parte, hasta hace poco tiempo, las revistas médico – científicas no han cuidado suficientemente los aspectos éticos de la publicación de los EC. En 2001, el *BMJ* analizó referencias a conflictos de intereses económicos de los autores que publicaron sus trabajos en cinco revistas médicas “generales” de gran prestigio (*New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine*, *Lancet* y el propio *BMJ*) en 1989, 1994, 1996 y 1999, con un resultado desolador: Una de las revistas recogió los conflictos de interés en 0 (cero) de las 148 editoriales, 0 (cero) de los 134 artículos y sólo 1 de las 807 cartas que publicó en los años analizadas en el estudio).

La financiación termina de complicar la relación entre las revistas y los laboratorios promotores. Un artículo que analizó los ingresos por publicidad de seis revistas médicas norteamericanas de gran prestigio (entre ellas *JAMA*, *New England Journal of Medicine*, y *Annals of Internal Medicine*) demostró la dependencia de la industria farmacéutica de estos medios (en algún caso la sociedad editora ingresa casi 8 veces más por publicidad farmacológica en su revista que por las cuotas de sus miembros).

Conscientes de la situación, los editores de las principales revistas médicas asociadas en el *International Committee of Medical Journal Editors* (*JAMA*, *New England Journal of Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, *Lancet*, *BMJ*) publicaron en otoño de 2001 un editorial conjunto en el que reconocían la nefasta influencia de intereses políticos y económicos en el diseño, desarrollo y publicación de artículos científicos, especialmente los dedicados a EC Controlados, y se dictaban una serie de normas y recomendaciones referidas a los conflictos de intereses de los autores, los patrocinadores del proyecto y los propios editores. Ese mismo editorial fue reproducido en revistas españolas.

Pero aún puede complicarse más la situación por la necesidad de armonizar el objetivo de difusión e impacto de las revistas científicas con los costes de las mismas. En el momento actual se plantea que podría financiarse el acceso libre vía internet al contenido de las revistas a través de cuotas de publicación que abonarían los autores. Esta medida, a pesar de su gran interés para los lectores, podría dar una nueva arma a los patrocinadores o sponsors de los EC, que podrían optar por abonar sólo las cuotas de los estudios con resultados favorables.

Todas estas cuestiones realzan la importancia de la obligatoriedad de la publicación de los resultados positivos o negativos de los EC establecida por el nuevo RD, pero también hacen

pensar si el modelo asistencial actual, en el que tanta relevancia tienen los fármacos, es sostenible.

El aspecto ético de los EC, más allá de la transparencia de su diseño y publicación, ha tenido en los últimos años una dimensión especialmente preocupante por la realización de estudios en países en vías de desarrollo en condiciones de experimentación “ideales” por cuanto favorecían el uso del placebo y el cese del suministro del fármaco activo a los sujetos a la terminación del EC. Para abordar el problema, la Asociación Médica Mundial ha parcheado la Declaración de Helsinki modificando en 2000 su artículo 29 con la siguiente redacción:

Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados,

que aún hubo de clarificarse en 2002 con una “nota” posterior:

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- *Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o*
- *Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.*

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

A pesar de estos parches (cuya traducción al castellano se debe a Gonzalo Herranz), existe aún una gran controversia y una cierta incomodidad en amplios sectores de la profesión a nivel mundial sobre la corrección ética del amparo al uso del placebo

La Psicofarmacología tiene una historia paralela a los EC aleatorizados. Entre 1948 y 1998 se publicaron en torno a 2000 EC sobre esquizofrenia, registrados por el grupo de Esquizofrenia de la Colaboración Cochrane. La mayoría de ellos se referían a ensayos sobre fármacos: 54 % eran de corta duración (menor de 6 semanas), pequeños (número promedio de pacientes en torno a los 65), y pobres (el 64 % con una puntuación de su calidad menor de 2 sobre 5); se ha sugerido que

la baja calidad de los EC probablemente ha contribuido a sobreestimar los efectos de los tratamientos. No obstante, dada la complejidad de la cuestión, dejaremos los EC en Psiquiatría para otra ocasión.

El nuevo Real Decreto y los Estudios observacionales

En los últimos años se ha criticado la realización de estudios de postautorización de medicamentos, a los que se ha llegado a considerar meros mecanismos promocionales de los fármacos o una forma de incitación a la prescripción. A pesar de ello, y aunque hay algunos trabajos que la ponen en tela de juicio, la utilidad de los estudios observacionales parece clara. El nuevo texto legal, como hemos visto, excluye de su ámbito de referencia a estos ensayos, que en la mayoría de las Comunidades Autónomas se rigen por la normativa general, contenida en el RD 711/2002 y en la 15/2002. Cataluña y Andalucía tienen una normativa propia, mientras que el País Vasco está elaborando su propia regulación. En Madrid y Andalucía existen tasas específicas para estos estudios.

Es de esperar que el relativo vacío legal se cubra en los próximos meses con disposiciones específicas de cada autonomía, que deberán considerar aspectos como el CI, la financiación de los estudios (mediante prescripción o por parte del laboratorio promotor), la sistemática de recogida de datos, tanto los referidos a efectividad como los que valoren la tolerancia, y los canales para la comunicación rápida y eficaz de los resultados.

Uso compasivo

El aspecto más cotidiano del nuevo Real Decreto es el referido al uso compasivo de medicamentos. El nuevo texto no introduce cambios al respecto y define el uso compasivo en su artículo 28 como “la utilización en pacientes aislados y al margen de un EC de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización”. El RD establece que para utilizar un medicamento en estas circunstancias será necesario “el CI del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”. Otra obligación del médico que emplee un fármaco en una indicación no autorizada será comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios “los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste”.

El uso en indicaciones no autorizadas, evidentemente, está a la orden del día, y tiene un sólido fundamento, al menos en Psiquiatría. Independientemente de que un medicamento sea autorizado como, por ejemplo, antipsicótico, tiene un perfil de actuación que lo puede hacer útil como sedante en otras indicaciones. En otras palabras: la Ley carga el acento en el uso

“nosológico” de los fármacos, pero el prescriptor suele muchas veces emplearlos con un concepto “dimensional” o “sintomático” que parece razonable y correcto, a pesar de que algunas administraciones sanitarias autonómicas estén introduciendo visados de inspección para limitar el uso de los nuevos antipsicóticos a las indicaciones actualmente autorizadas.

Esta disociación introduce un cierto riesgo legal para los prescriptores “sintomáticos”, cuya actuación, en caso de daño al paciente, dista mucho de estar amparada por las disposiciones legales. Aunque no puede fomentarse ni favorecerse un uso irracional e indiscriminado de los medicamentos, la normativa actual es ajena a la realidad, y debería plantearse, sobre la base de otras figuras, como el CI o las guías de práctica clínica, una adaptación que permita un uso adecuado, razonable y responsable de los fármacos.

Bibliografía

Angell M. The pharmaceutical industry - To whom is it accountable? *N Engl J Med* 2000; 342: 1902-4

Anónimo. TB randomised controlled trial (1948). Streptomycin in Pulmonary Tuberculosis. (Reprinted from *BMJ* 1948;ii:790-1). *BMJ* 1998;317:1248

Anónimo. Dismantling the Helsinki Declaration. *CMAJ* 2003; 169: 997

Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342: 1878-86

Commens CA. Truth in clinical research trials involving pharmaceutical sponsorship. *MJA* 2001; 174: 648-649

Davidoff F DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Financiación, autoría y responsabilidad. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1247 – 1250.

Delamothe T, Smith R. Open access publishing takes off. The dream is now achievable. *BMJ* 2004; 328: 1-3

Glassman PA, Hunter-Hayes J, Nakamura T. Pharmaceutical advertising revenue and physician organizations: how much is too much? *West J Med* 1999;171(4):234-8

Hernández Vázquez V. La ficha técnica y el prospecto como herramientas de transmisión de la información de medicamentos. (fecha de acceso 23 de febrero de 2004).

Hussain A, Scholar C, Smith R. Declaring financial competing interests: survey of five general medical journals. *BMJ* 2001;323:263-264.

Kaplan A. Who Is Funding Comparative Drug Trials?. *Psychiatric Times* Agosto 2001 (fecha de acceso 23 de febrero de 2004).

Molinero LM. Estudios observacionales. (fecha de acceso 23 de febrero de 2004).

Nicolás Ortiz C. La compleja situación de los estudios de postautorización de medicamentos(17 de Octubre). (fecha de acceso 23 de febrero de 2004).

Sánchez Carazo C. Tribuna: El Real Decreto de Ensayos Clínicos con Medicamentos: Una norma que disminuye los derechos de los pacientes. Diario Médico, 13 de febrero de 2003

Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of disease. *BMJ* 2003; 327: 158 - 160.

Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-1184.