

# I *n*vestigación C *l*ínica y B *io*ética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## Guía ICH de buena práctica clínica. Implicaciones para los CEIC

... y también en este número:  
**Situación del ensayo clínico  
en España: año 2001**

**B**uena práctica clínica (BPC) es el nombre que ha sido acordado para una serie de procedimientos o normas diseñados con el fin de evitar errores, garantizar la calidad y asegurar el respeto a los derechos de los participantes en la investigación clínica con medicamentos. La Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonization, ICH) las define como una «norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de seres humanos». El interés de esta norma reside en que su cumplimiento asegura públicamente la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, garantizando la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

Desde un punto de vista histórico, las actuales normas de BPC son herederas de una serie de disposiciones que han sido desarrolladas por diferentes autoridades en el curso de los años, entre ellas las «obligaciones para el monitor y el promotor», formuladas por la Food and Drug Administration (FDA) en 1977, las «obligaciones para el investigador» de la misma FDA publicadas en 1978 y en 1988, las «Nordic Guidelines» de 1989, las primeras Directrices Europeas (Documento III/3976/88) de julio de 1991, o las recomendaciones de BPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1994.

La ICH es una iniciativa conjunta de las autoridades reguladoras y de la industria farmacéutica para desarrollar discusiones técnicas y científicas sobre los requerimientos necesarios para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Forman parte como miembros fundadores de la ICH las autoridades reguladoras de la Unión Europea (Commi-

tee for Proprietary Medicinal Products, CPMP), de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) y del Japón (Ministerio de Salud y Bienestar del Japón), y las asociaciones de la industria farmacéutica de estos mismos países. También forman parte como miembros observadores la OMS, Canadá, la Organización de Libre Comercio Europea (EFTA), y la Federación Internacional de la Industria Farmacéutica (IFPMA).

Estas normas tiene su origen en la progresiva toma de conciencia sobre la necesidad de disponer, en base a argumentos científicos, justificaciones éticas y razonamientos económicos, de unas normas que garantizaran la calidad de la investigación clínica con medicamentos.

Desde el punto de vista científico su puesta en marcha se basa en la cada día mayor necesidad de evitar errores y equivocaciones en el desarrollo de los nuevos medicamentos, a la vez que se dificulta también la repetición de algunos fraudes como los que se dieron en el pasado. Las justificaciones éticas se resumen tanto en el aseguramiento del respeto por los participantes como en la necesidad de asegurar la validez de los datos para la población general. En cuanto a la justificación económica, se trataría de asegurar también la validez de los datos ante cualquier autoridad reguladora.

La guía ICH de BPC<sup>1</sup> acabó de redactarse en junio de 1996, y está en distintas fases de incorporación a la legislación de cada una de las áreas geográficas de influencia. Así, el CPMP lo incorpora (step 5) como documento en julio de 1996, publicado como CPMP/ICH/135/95, añadiendo una nota explicativa (Explanatory Note and Comments) en CPMP/768/97; la FDA lo publica en mayo de 1997, en el Federal Register (Vol.62, No. 90, Mayo 9, 1997, páginas 25691-

25709); y el Ministerio de Salud y Bienestar del Japón lo incorpora como ordenanza en marzo de 1997 (PAB No.430, Ordenanza No.28). La Unión Europea acaba de aprobar la Directiva en el Parlamento de Estrasburgo, quedando pendiente su transposición a la legislaciones locales. En España, el Real Decreto 561/1993 ya define las normas de BPC, establece la obligatoriedad de disponer de procedimientos de trabajo en cuanto a algunos aspectos del desarrollo de los ensayos, establece la potestad de realizar inspecciones y, lo que es más importante, ya prevé en el artículo 45.3 su adaptación a lo establecido en las «Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea ..., así como a posteriores revisiones de estas normas».

## La guía ICH de BPC

La guía ICH de BPC está dividida en ocho partes, que se entienden como un conjunto de obligaciones para los promotores, monitores, investigadores, y comités de ética que participan en la realización de los ensayos clínicos.

- Glosario
- Principios de las BPC de la ICH
- Consejo institucional de revisión / Comité Ético Independiente (CEIC/CIR)
- Investigador
- Promotor
- Protocolo de ensayo clínico / enmiendas
- Manual del investigador
- Documentos esenciales

Cada una de estas partes desarrolla los objetivos, requisitos mínimos, documentos, responsabilidades y obligaciones de cada uno de los organismos o responsables del desarrollo clínico de un medicamento y, como es fácil de entender, su exposición completa excede ampliamente el espacio disponible en este número de *ICB*. Ello no es óbice para que su lectura sea inexcusable para investigadores y miembros de un Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC). Por nuestra parte vamos a hacer una pequeña revisión de aquellos aspectos que parecen más específicos para los CEIC.

Así, y a título meramente descriptivo, en la parte dedicada a principios de BPC de la ICH, en relación a los aspectos de interés para los CEIC se mencionan, entre otras, las siguientes consideraciones (según una traducción ciertamente libre).

- Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, así como con los requisitos reguladores pertinentes.
- Antes de iniciar el ensayo deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles en relación

al beneficio esperado, para el sujeto y para la sociedad. Sólo se deben empezar ensayos en que los beneficios justifiquen los riesgos.

- Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- Los ensayos deben ser realizados siempre de acuerdo con el protocolo, que debe haber recibido una valoración favorable previa por un CEIC. Se debe obtener un consentimiento informado otorgado libremente por cada sujeto antes de iniciar el ensayo.
- Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos.

La guía define las **responsabilidades de los CEIC/CIR**.

- El CEIC debe salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos de un ensayo clínico, prestando especial atención a los ensayos que puedan incluir sujetos vulnerables.
- El CEIC debe evaluar toda la documentación referente al ensayo, tales como protocolo, enmiendas, formularios, información para los participantes, anuncios de reclutamiento, información sobre pago de indemnizaciones y cualquier otro documento que pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.
- El CEIC debe revisar las propuestas de estudio, documentando en las respuestas sus puntos de vista.
- El CEIC debe realizar revisiones continuas de cada ensayo a intervalos adecuados al grado de riesgo.
- El CEIC debe considerar la cualificación del equipo investigador.
- En los ensayos no terapéuticos con consentimiento del representante legal y cuando no sea posible obtener el consentimiento previo, el CEIC debe determinar que el protocolo contemple las consideraciones éticas relevantes y que éstas estén de acuerdo con los requisitos reguladores.
- El CEIC debe revisar la cantidad y forma de pago destinada a los participantes a fin de evitar problemas de influencia excesiva sobre los sujetos.
- El CEIC debe asegurarse de que la información respecto al pago, incluyendo forma y cantidad, consta en el documento de consentimiento informado. Debe hacerse explícita la forma de prorrateo para los participantes que no completen el estudio.

En referencia a la *composición y funciones* de los CEIC, la guía ICH señala:

- la composición, en términos de número mínimo razonable de miembros, así como las cualificaciones y características individuales de los mismos;
- la necesidad de disponer de unos procedimientos normalizados de trabajo, disponer de registro de

- actividades y de actas de las reuniones;
- la necesidad de tomar decisiones de acuerdo a un quorum preestablecido y en las reuniones anunciadas;
- también señala la posibilidad de contar como asesores con expertos externos, señalando también quién puede y quién no debe participar en las decisiones.

La guía indica la necesidad de establecer, documentar por escrito y seguir los *procedimientos normalizados de trabajo* (PNT), que deben contemplar:

- la composición y cualificación de los miembros del CEIC;
- la programación y realización de sus reuniones;
- la forma de realización de la evaluación de los estudios, la forma de proceder a su seguimiento, la periodicidad de las revisiones, la sistemática de respuesta a las solicitudes de cambios en los protocolos;
- también debe establecer los requisitos previos al inicio del estudio, las situaciones que requieran intercambio de información con los demás protagonistas del desarrollo de los medicamentos y si se requiere de autorización previa;
- el establecimiento de un sistema rápido de comunicación de decisiones, donde se señalen las razones de la decisión y donde se establezca la sistemática de alegaciones;
- el archivo de todos los documentos relevantes (procedimientos, lista de miembros, documentación, actas y correspondencia) durante, al menos, tres años tras la finalización de un ensayo clínico.

Entre estas funciones de los CEIC se encuentran algunas que no contempla la legislación actualmente vigente en España, y que han sido recientemente revisadas en *Investigación Clínica y Bioética*,<sup>2</sup> tales como la obligación de contar con al menos un miembro independiente del lugar/institución donde se realice el ensayo. La recomendación de incluir en los PNT del CEIC la composición del comité (nombres y cualificaciones), manteniendo una lista actualizada y pública, la autoridad que lo acredita, las convocatorias y plazos de notificación para las reuniones, la sistemática de revisiones, y la sistemática de toma de decisiones y de comunicaciones con el investigador, así como la obligación de emitir informes escritos de sus decisiones u opiniones y la de mantener archivados los documentos relevantes durante un periodo de al menos tres años tras la finalización de un ensayo.

Como es lógico, la guía especifica con similar o mayor detalle las obligaciones para los investigadores, monitores y promotores de ensayos clínicos. Su desarrollo en este breve resumen está fuera de lugar, pero su lectura es obligada para quienes evalúan los proyectos de ensayos clínicos en un CEIC.

Así, y muy someramente, la guía establece las obligaciones de los **investigadores**.

- Las cualificaciones profesionales del investigador y el conocimiento del fármaco y protocolo en estudio.
- La existencia de recursos en términos de tiempo disponible, potencial de reclutamiento y equipo colaborador; garantías de confidencialidad.
- Compromisos de asistencia médica para los participantes durante el estudio.
- Cumplimiento de las condiciones establecidas por el CEIC.
- Cumplimiento del protocolo; documentación de desviaciones y cambios.
- Información regular de la marcha del ensayo.
- Sistemática de obtención del consentimiento informado; situaciones particulares.
- Sistemática de la discusión de la información; contenidos de información obligada.
- Exactitud, integridad y legibilidad de datos e informes.
- Notificación de acontecimientos adversos graves o inesperados.
- Finalización prematura o suspensión del ensayo.
- Custodia de los documentos de consentimiento informado, lista de códigos de identificación de los pacientes, cuadernos de registro de datos (CRD) editados y el resto de los documentos del estudio e historia clínica de los sujetos y otros datos originales.
- Corresponsabilidad con el promotor en la elaboración del informe final del ensayo dando su acuerdo al mismo con su firma.

En cuanto al **promotor**, la guía ICH señala las siguientes obligaciones y responsabilidades.

- Control y garantía de calidad por medio de PNT.
- Responsabilidad sobre las organizaciones de investigación por contrato.
- Selección del investigador de acuerdo con sus capacidades y medios.
- Obligación de garantía sobre la adecuada dirección del ensayo, manejo de los datos y conservación de los documentos.
- Asignación de obligaciones y funciones.
- Financiación e indemnización a sujetos e investigadores.
- Solicitudes y notificaciones a las autoridades reguladoras.
- Obtención de las autorizaciones/conformidades de autoridades reguladoras, CEIC, director del centro, e investigador.
- Información sobre reacciones adversas (RA) a investigadores, CEIC y autoridades reguladoras.
- Nombramiento de un monitor para asegurar que el ensayo se realiza y documenta adecuadamente.
- Realización de auditorías para evaluar el cumplimiento del protocolo, PNT, BPC, y requisitos reguladores.
- Manufactura, empaquetado, etiquetado, codificación, suministro y manejo del producto en investigación.

- Elaboración y distribución de los informes de los ensayos a las autoridades reguladoras; garantía de cumplimiento de normas ICH.
- Aplicación del control de calidad a cada fase del manejo de datos.

Por último, en relación a la **monitorización**, la guía

- define su propósito;
- especifica los criterios de selección y cualificación de los monitores;
- define el alcance y naturaleza de la monitorización; y
- especifica las responsabilidades del monitor, entre las que se encuentran las de
  - a) verificar la consecución del documento de consentimiento informado,
  - b) comprobar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el CRD,
  - c) verificar la exactitud de los datos, la corrección de las modificaciones, la anotación de las RA y enfermedades intercurrentes y todos los abandonos,
  - d) determinar si las notificaciones de RA se hacen en forma y plazo adecuado,
  - e) comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos es seguro y adecuado,
  - f) determinar si el investigador guarda los documentos esenciales, y
  - g) comunicar al investigador las desviaciones del protocolo.

la investigación clínica con medicamentos y proteger la salud y los derechos de los participantes. Dicho lo cual no queda sino admitir que la implementación e incorporación de las buenas prácticas clínicas al trabajo diario no puede ser sino bueno y, desde el punto de vista de un CEIC, deseable, ya que el objetivo último es la protección de los pacientes y el aseguramiento de la validez de los datos. Ahora bien, si se nos permiten algunas opiniones, su puesta en marcha y cumplimiento no va a ser tarea fácil y las consecuencias de su incorporación de manera extensiva en la investigación clínica en nuestro país puede tener algunas sombras. Es obvio que los CEIC y los investigadores no pueden desarrollar estas normas sin el concurso protagonista de los hospitales en los que trabajan, lo que implica que algunas instituciones y sus médicos pueden quedar fuera de la posibilidad de incorporarse a ensayos trascendentes si no se actúa con diligencia. Es más, la mayoría de los investigadores no podrán llevar a cabo proyectos de investigación independientes.

En otro orden de cosas, el coste de la incorporación de muchas actividades de las BPC es importante, lo que conducirá inexorablemente a un aumento en los costes global de la investigación, que a su vez repercutirá en el coste final de los medicamentos. Y si todo ello lo llevamos al terreno de la investigación internacional es obvio que estas exigencias delimitarán sin duda diferencias relevantes en cuanto a países capaces de incorporarse a la investigación en marcha y otros que no lo son, lo que acentuará más las diferencias existentes en el campo sanitario, social e industrial.

## Conclusiones

Visto todo lo anterior, el resultado final, no es otro que una larga lista de obligaciones y responsabilidades que pretenden, por encima de todo, garantizar la calidad de

## Referencias

1. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. [www.ifpma.org/pdf/ifpma/e6.pdf](http://www.ifpma.org/pdf/ifpma/e6.pdf)
2. Inés Galende. Las normas de buena práctica clínica y los CEIC. *Investigación Clínica y Bioética* 2000;35:23-4.

**Jesús Frías Iniesta, Beatriz Tabarés Rodríguez.** *Hospital Universitario La Paz. Madrid*

**Beca ICB 2002.** *Investigación Clínica y Bioética* convoca un concurso dotado con 1.500 euros destinados a financiar un estudio sobre alguno de los problemas (metodológicos, éticos, estadísticos, administrativos, legales, etc.) con que se enfrentan los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Pueden optar a la beca todos los licenciados y diplomados sanitarios y no sanitarios que se encuentren adscritos a un CEIC o a un servicio hospitalario, a un departamento universitario o de la administración sanitaria, o a un departamento de I+D de la industria farmacéutica, radicado en España. La solicitud se hará llegar a *Investigación Clínica y Bioética* (CSU Vall d'Hebron, Barcelona) dentro de un plazo de tres meses a partir de esta publicación. En la solicitud se incluirán el protocolo del proyecto, el curriculum vitae del solicitante y un aval del presidente del CEIC o del correspondiente jefe del departamento. La memoria deberá hacerse llegar a *Investigación Clínica y Bioética* dentro de un plazo de 12 meses tras la concesión de la beca.

Las bases completas se pueden consultar en <http://www.icf.uab.es/icb>

## Situación del ensayo clínico en España: año 2001

**E**l ensayo clínico es la herramienta fundamental de la investigación clínica. El ensayo clínico, además de su dimensión médica, científica y social, tiene una importante *dimensión económica*. Esto es así porque hay una actividad empresarial pujante que invierte gran parte de los beneficios que obtiene en investigación clínica con el fin de descubrir nuevos fármacos que produzcan más beneficios.

Otra característica del desarrollo de nuevos fármacos es su alto grado de *sofisticación*. Es decir, su ejecución precisa de una infraestructura humana y material moderna y en continua actualización. Por este motivo, no todos los países pueden tener la misma contribución y protagonismo en el desarrollo de la investigación clínica.

### Número de ensayos clínicos

Midiendo el número de ensayos clínicos en un país y su evolución cualitativa, podemos hacernos una idea del grado de desarrollo de la investigación clínica en el mismo, del nivel de calidad de su asistencia sanitaria y de la consideración que tiene dicho país para la industria farmacéutica. España ocupa el quinto lugar en Europa y el séptimo mundial por volumen de ventas farmacéuticas. Esta realidad económica también ha tenido una contrapartida en la inversión en investigación clínica por parte de las compañías farmacéuticas. En los últimos 10 años ha aumentado enormemente el número y calidad de ensayos clínicos realizados en España. Ello ha sido fruto de la disponibilidad de centros y profesionales altamente cualificados, de la existencia de un marco normativo y del trabajo de los departamentos médicos para lograr la confianza de las casas matrices en el caso de las compañías multinacionales.

En la tabla 1 se observa el número de ensayos clínicos en los últimos siete años, contabilizándose en el 2000 un total de 572 aprobaciones. Aun siendo una cifra significativa cabe preguntarse si este es el techo de proyectos que se pueden asumir en España.

El número de ensayos de algunos países de nuestro entorno se recoge en la tabla 2, elaborada a partir de una encuesta realizada entre las autoridades reguladoras de la Unión Europea.<sup>1</sup> De estas cifras se deduce que, posiblemente, nuestro país tiene recursos sanitarios para abordar un número muy superior de proyectos y para conseguirlo tenemos que abordar el problema desde dos puntos de vista. Por una parte, es necesario continuar mejorando la actuación administrativa y por otra, incrementar los recursos científicos y médicos y la capacidad de generación de investigación clínica propia.

### Aspectos administrativos

Tradicionalmente se han descrito varios obstáculos para la realización de ensayos clínicos internacionales en España. Uno ha sido la lentitud del proceso administrativo. La situación ha mejorado claramente en los últimos años gracias a la simplificación del trámite (tabla 3). En la actualidad, casi nunca se cita esta cuestión como un obstáculo que impida la elección de España para ubicar ensayos clínicos.

Otro punto clásico de demora se encontraba en los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC). En algunos casos, hay una carga de trabajo que supera las expectativas de los promotores y las disponibilidades materiales de los comités. Para superar este problema, en varios centros se han creado mecanismos de apoyo al funcionamiento de los comités y a los propios investigadores y gerencias (unidades de investigación o denominaciones equivalentes) que hacen un trabajo de revisión previa de los proyectos, diseñan o adaptan los contratos, realizan los diversos trámites administrativos y sirven de puente de comunicación entre promotores, investigadores, CEIC y gerencia de los centros.

En España, la actuación de los CEIC ha mejorado de forma muy importante, aunque no homogénea. En la actualidad coexisten comités que evalúan y

**Tabla 1. Ensayos clínicos entre 1994 y 2000**

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
<b>Ensayos clínicos</b>	331*	364*	454*	534*	535**	586**	572**

\* Ensayos solicitados \*\* Ensayos autorizados

Fuente: Agencia Española del Medicamento (comunicación personal)

**Tabla 2. Número de ensayos solicitados anualmente en Europa<sup>1</sup>**

País	Ensayos solicitados
Alemania	1300
Reino Unido	1000
Austria	1000
Bélgica	500-800
Suecia	500-550
Finlandia	300
Dinamarca	320
Países Bajos	200
Irlanda	200

dictaminan sobre los proyectos en plazos incluso inferiores a 15 días, con otros de actuaciones más irregulares. Se considera que todo el proceso de aprobación de un ensayo no debería superar los dos meses, dando por descontado que se trate de un protocolo ético y científicamente adecuado. Sin duda, los promotores se adaptan con rapidez a aquellos países que ofrecen condiciones mejores para la realización de ensayos clínicos, como lo demuestra la creciente participación de países del este de Europa, como Polonia, en proyectos internacionales. La agilidad de los trámites, salvaguardando los controles éticos, es una pieza fundamental para la competitividad en los ensayos clínicos.

Un último escollo radica en la aprobación y firma del contrato por parte de los responsables de gestión de los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Se han dado casos de proyectos aprobados en 20 días por el CEIC, que han estado bloqueados seis meses o más por parte de la gerencia de algún hospital. Lógicamente, este tipo de suceso pone de manifiesto la existencia de problemas estructurales subyacentes. Resulta difícil con el marco legal existente distribuir las aportaciones económicas de los promotores, tanto para calcular los gastos directos e indirectos, motivados por el ensayo, diferenciándolos de los propios de la asistencia normal, como para compensar a los distintos participantes en el ensayo (investigadores, enfermería, farmacia, etc.). Desde algunos ámbitos se ha sugerido la necesidad de separar la gestión económica de las actividades asistencial e investigadora. La creación de Fundaciones de Investigación supone un paso en este sentido que contribuye a agilizar trámites, evitar confrontaciones

**Tabla 3. Plazos hasta autorización**

	1998	1999	2000
<b>Media (días)</b>	61,4	36,2	23,3

Fuente: Agencia Española del Medicamento

internas, distribuir recursos de forma racional e, indirectamente, mejorar la competitividad de los centros españoles.

A veces son los propios promotores los responsables de retrasos significativos en la puesta en marcha de los ensayos clínicos, debido a demoras en la contestación a aclaraciones planteadas por los CEIC, u otras razones de funcionamiento interno.

## Áreas de mejora

La investigación clínica mueve cantidades significativas de recursos económicos que, reinvertidos, pueden lograr la consecución de un «círculo virtuoso»:

*buenas infraestructuras humana-material-administrativa buenos proyectos mantenimiento y mejora de la infraestructura mejores proyectos mejora de la calidad asistencial y del prestigio del centro.*

Por ello, hay que trabajar para incrementar el volumen y la calidad de la investigación clínica en España. En este sentido hay varias posibilidades concretas de actuación.

Una prioridad largamente pendiente es la mejora de las condiciones que permitan el mejor desarrollo de la investigación clínica en atención primaria. Esto facilitaría la atracción de más proyectos diseñados específicamente para problemas médicos que son o deberían ser tratados a este nivel en la práctica clínica habitual (hipertensión, diabetes, prevención primaria oncológica, sólo por citar algunos). Desde el propio ámbito de la atención primaria se han propuesto varias alternativas.<sup>2</sup> No cabe duda de que este asunto requiere la cooperación expresa de los gestores de la atención primaria, las autoridades, los propios investigadores y los promotores con el fin de encontrar un marco de actuación satisfactorio.

Otra forma relativamente fácil de aumentar la competitividad vendrá por la llegada de la investigación clínica a centros bien dotados profesionalmente pero alejados de los centros tradicionales de la investigación clínica, incluso por razones geográficas (comunicaciones más difíciles que dificultan o encarecen el coste de la monitorización), lo cual aumentará el número de pacientes que pueden acceder a los ensayos clínicos.

España es claramente deficitaria en proyectos de investigación en fases tempranas de desarrollo ya que la investigación clínica ha crecido fundamentalmente a expensas de estudios en fase III. Según los datos de la muestra recogida en la convocatoria del Plan Profarma de 1999, casi un 40% de los ensayos se incluían en esta categoría (tabla 4). Este es un asunto crucial que debe mejorar por su relación di-

recta con la capacidad de participar en el proceso de toma de decisiones y de influir en el desarrollo de los fármacos.

El tener una industria farmacéutica propia menos potente que la ubicada en Alemania, Reino Unido o Estados Unidos, por ejemplo, ha sido un factor de peso en esta circunstancia. No obstante, la globalización de los conocimientos y la internacionalización de las empresas ha modificado en cierta medida este esquema; de modo que un centro de reconocida excelencia por su capacidad y rapidez, o por su especialización en un determinado tipo de fármacos (neurológicos, cardiovasculares) o de patología (unidades de ensayos tempranos en oncología) puede iniciar y atraer ensayos de estas características. Para impulsar la investigación en fases tempranas hay que asumir riesgos, también empresariales, y promover unidades de este tipo.

### Los promotores del ensayo clínico

Según datos de la AEM correspondientes a 1999, el 73% de ensayos clínicos autorizados estaban promovidos por laboratorios farmacéuticos y el 27% por investigadores, grupos cooperativos y otras entidades diferentes de la industria farmacéutica. La contribución de la industria es incluso mayor si se tiene en cuenta que muy posiblemente también contribuyó en mayor o menor medida a la realización de los ensayos no promovidos directamente por ella, suscribiendo las pólizas de seguro, aportando medicación o prestando apoyo logístico. El examen de los datos económicos es igualmente contundente. Según los datos de la convocatoria de 1999 del plan de Acción Profarma, elaborados por el Ministerio de Ciencia y Tecnología, el gasto en ensayos clínicos fue de 27.888 millones de pesetas. Esta cifra representa un incremento de la inversión en este concepto del 21% respecto a 1998 y del 42% respecto a 1997 (tabla 5).

Esta cifra no recoge la inversión realizada por los laboratorios no acogidos al Plan Profarma. Como contraste, sólo se dedican alrededor de 50 millones del presupuesto del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) a sufragar proyectos de ensayos clínicos, representando alrededor del 1,5% de los proyectos de investigación financiados en el año 2000 (datos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III). Esta cantidad puede verse en perspectiva si se tiene en cuenta que, en la actualidad, el presupuesto de un solo ensayo clínico de fase II realizado de acuerdo con normas de buena práctica clínica puede alcanzar los 50 millones de pesetas, sin contar con los gastos de medicación (E. Mahillo, Grupo GEI-CAM, comunicación personal).

**Tabla 4. Distribución por fase de desarrollo**

Fase de desarrollo	% respecto al total
Fase I	10,6
Fase II	16,9
Fase III	40,7
Fase IV	23,5
Nuevas indicaciones	8,3

Fuente: Acción Profarma. Ministerio de Ciencia y Tecnología. 1999

A veces se presenta este desequilibrio de cifras como ejemplo de un afán monopolístico por parte de la industria farmacéutica. En realidad, las empresas del sector farmacéutico necesitan investigar para sobrevivir, por lo que el aumento de su actividad es un signo de salud y competitividad. No obstante, existen áreas en las que la industria farmacéutica no tiene un interés prioritario: refinamiento de las pautas de administración de medicamentos ya comercializados, estudios comparativos entre fármacos comercializados y ensayos en indicaciones o enfermedades poco frecuentes. Por ello, hace falta complementar la investigación promovida por la industria y hay varios agentes capaces en potencia de llevar a cabo esta tarea. Uno muy importante es el de los grupos cooperativos especializados en patologías concretas: hipertensión, cáncer de mama, etc. Estos grupos están compuestos por los médicos (investigadores) que atienden a pacientes con estas enfermedades, conocen los medicamentos disponibles y sin duda estarán interesados en optimizar su desarrollo. Para lograrlo, estas organizaciones deberán dotarse de medios logísticos similares a los que tienen las compañías farmacéuticas. Sería una gran paradoja que existiera un doble rasero mediante el cual se exigieran a los ensayos promovidos por la industria las máximas garantías de calidad, mientras que los promovidos por investigadores o grupos cooperativos pudieran realizarse con un listón más bajo. Esto sólo ocasionaría una lógica falta de credibilidad de los resultados y significaría que los pacientes que participan en ensayos promovidos por la industria estarían más protegidos que aquellos que tomaran parte en investigación de financiación pública.

En Estados Unidos las organizaciones de investigadores como el NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), CALGB (Cancer and

**Tabla 5. Gasto en ensayos clínicos (millones pta.)**

	ensayos clínicos	gasto total en I+D
1997	16.147	42.640
1998	21.988	52.561
1999	27.888	58.746

Leukemia Group B) o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), desarrollan una labor fundamental en la investigación del cáncer. La solvencia de estas instituciones y la calidad de los datos que generan están reconocidas por la Food and Drug Administration, que ha aprobado tratamientos para nuevas indicaciones basándose en datos generados por ellas. Estas organizaciones cuentan con centros afiliados y una infraestructura central que les presta su apoyo para el diseño, organización, gestión y análisis de datos. La financiación es mixta, predominando en general las aportaciones oficiales. Por ejemplo, tanto NSABP como CALGB están financiados en un 80% por instituciones públicas (National Cancer Institute, fundamentalmente) y en 20% por instituciones privadas.<sup>3</sup>

En España los grupos cooperativos están en una situación claramente emergente, dotándose de personal e infraestructura y acometiendo proyectos cada vez más ambiciosos. Sin embargo, su financiación hasta ahora procede casi exclusivamente del sector privado. Aunque esta es una de las posibilidades, es necesaria la aportación de dinero público para impulsar la investigación clínica de interés general. En caso contrario todo el esfuerzo en ensayos clínicos se concentrará en aquellos promovidos por el sector privado. Dado que el presupuesto total del FIS es de alrededor de 5.000 millones de pesetas anuales, está claro que hay que aumentar los presupuestos destinados a este fin. Esto podría arbitrarse creando otros fondos distintos del FIS específicamente dedicados a investigación clínica y por el que pudieran competir diversos proyectos. Otra fórmula, compatible con la anterior, sería la realización por «encargo» de organismos oficiales, como la propia AEM o el Instituto de Salud Carlos III, de ensayos clínicos que tuvieran una especial relevancia clínica

o de coste/utilidad. La Administración pondría los fondos y la cobertura de seguro para los pacientes exigida por la ley y el grupo cooperativo la infraestructura, organización y experiencia.

## Conclusión

La situación del ensayo clínico en nuestro país atraviesa un momento de transición: se hacen cada vez más y mejores ensayos pero hay todavía posibilidades significativas de mejora. Las principales áreas de cambio serían la homogeneización de los criterios de los CEIC (y el carácter vinculante de la evaluación por parte de alguno en los ensayos multicéntricos), la captación de ensayos en fases iniciales de desarrollo y la reforma de la gestión de los fondos de investigación en los hospitales públicos. La industria farmacéutica es y va a seguir siendo el motor de la innovación farmacológica. También habrá que seguir trabajando para aumentar la cooperación entre las iniciativas públicas y privadas. Sin embargo, es necesario un aumento muy significativo de las dotaciones presupuestarias dedicadas a la investigación clínica promovida por entidades sin ánimo de lucro.

## Referencias

1. Theilade MD, Knudsen LE and Renneberg J. *The Regulatory Affairs Journal* 2001;12:92-9.
2. Gómez de la Cámara A. *Aten Primaria* 1999;24:431-5.
3. Mahillo E, Cámara MC, Calvo C, Antomás R, Campo R, Sánchez E, Lozano L, Rodríguez, C, Gutiérrez E. Grupos cooperativos en investigación clínica oncológica: el modelo español y el modelo americano. III Congreso Internacional del Grupo Español de Investigación en el Cáncer de Mama (GEICAM). Benalmádena, 22-24 marzo, 2001. Libro de resúmenes: 87-8.

**José Enrique Alés Martínez.** *Unidad de Oncología Médica Hospital Ruber Internacional. Madrid*

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Juan Ramón Castillo Ferrando, Joan Costa, Rafael Dal-Ré, Eduard Diogene, Jesús Frías, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Cándido Hernández, Ángela Idoipe, Joan-Ramon Laporte, Antonio Portolés, Carlos Romeo Casabona, Mónica Saldaña.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, Mónica Saldaña, Pau Salvà, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Depósito Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron - 08035 Barcelona  
e-mail: icb@icf.uab.es

Tel.: 934 28 3029  
Fax: 934 89 4109  
Suscripción anual: 3.000 pts. / €18,03

**ICB, versión electrónica:** <http://www.icf.uab.es>

El boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Las autoridades sanitarias de Castilla-La Mancha, Murcia y de la Comunidad Valenciana contribuyen a su publicación. Además, *ICB* recibe apoyo económico de las siguientes instituciones: Almirall-Prodofarma, Amgen, Asta, AstraZeneca, Aventis Pharma, Bayer, Biomedical Systems, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Esteve, Faes, Farmaindustria, Ferrer, GlaxoWellcome, Grifols, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pharmacia, Phoenix International España, Roche, Rovi, Sanofi-Synthelabo, Schering España, Serono, SmithKline Beecham, Solvay, Uriach, Vita-Invest y Zambon. La SEFC no es responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados en *ICB*. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.