

Investigación con medicamentos. Es necesario atender a las normas que la regulan

Hay pocas actividades humanas tan reguladas como los estudios con medicamentos. La regulación incluye tanto normativas locales como normativas internacionales. La investigación con medicamentos a través de ensayos clínicos está regulada en España por el Real Decreto 516/1993, en el que se sientan las bases para el desarrollo técnico y ético de la investigación en seres humanos.

Desde el año 2001, la Unión Europea (UE) a través de su Agencia del Medicamento está desarrollando paulatinamente una nueva directiva que afecta al desarrollo de los estudios con medicamentos. La UE insiste en la protección de los seres humanos objeto de experimentación con medicamentos.

Esta directiva aporta dos elementos fundamentales: reorienta el concepto de ensayo clínico e indica los procedimientos para la aprobación de protocolos mediante un dictamen único procedente de cada Estado miembro. Así, la directiva insiste en que los principios de base aceptados para la realización de ensayos clínicos con seres humanos son la protección de los derechos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, tal y como se menciona, por ejemplo, en la Declaración Helsinki. La protección de los sujetos de un ensayo clínico se garantiza en las legislaciones mencionadas con distintas medidas que se inician mucho antes de su participación en el ensayo. Por tanto, se inician mediante una valoración de riesgos basada en los resultados de las pruebas toxicológicas previas a todo ensayo clínico, se continúan con el control efectuado por parte de los comités éticos y de las autoridades competentes de los Estados miembro, y prosiguen, entre otras medidas, con las normas sobre protección de los datos personales, circunstancia que merece ser destacada y atendida debidamente.

Para tal fin, la Agencia Europea del Medicamento ha elaborado una nueva definición del concepto de ensayo clínico. Se entiende por tal toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o los demás efectos farmacodinámicos de uno o varios medicamentos en fase de investigación, y/o de detectar las reacciones adversas a uno o varios medicamentos en investigación, y/o de estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de uno o varios medicamentos en fase de investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia.

Debemos prestar mucha atención a la definición de medicamento en fase de investigación, ya que se concibe como una forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, tal como se consideraba clásicamente, pero que ahora incluye también (¡ojo a las implicaciones!) los productos autorizados para su comercialización cuando se utilicen o combinen en la formulación en el envase de forma diferente de la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Un ensayo clínico podrá iniciarse sólo si, en cada caso, demuestra que los riesgos e inconvenientes previsibles se han sopesado en función del beneficio personal que suponen para el sujeto del ensayo y para otros pacientes actuales o futuros. Un ensayo clínico sólo se podrá iniciar cuando el comité ético o la autoridad competente haya llegado a la conclusión de que los beneficios terapéuticos esperados, tanto individuales como para la salud pública, justifican los riesgos y sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio. Por tanto, como ya se venía realizando actualmente pero ampliándolo a los nuevos supuestos que incorpora la definición de ensayo clínico, el comité ético de investigación clínica correspondiente deberá emitir un dictamen antes de que se inicie el ensayo clínico. Este dictamen considerará en particular los aspectos relativos a la pertinencia del ensayo clínico y de su diseño, la evaluación de los riesgos y los beneficios previsibles, el protocolo, la idoneidad del investigador y la de sus colaboradores, el manual del investigador, la calidad de las instalaciones y las modalidades de reclutamiento de los sujetos que participen en el ensayo, así como la adecuación y la exhaustividad de la información escrita que se proporciona al sujeto y el procedimiento para que éste dé su consentimiento informado. El informe debe incluir, a su vez, un dictamen sobre las disposiciones previstas para la reparación o la indemnización en caso de lesión o muerte de un sujeto, los seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador o promotor, así como las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro correspondiente.

Por tanto, la puesta en marcha de un ensayo únicamente puede realizarse una vez que el comité ético haya emitido el dictamen favorable y siempre y cuando las autoridades competentes del Estado miembro no le hayan comunicado ninguna objeción de forma justificada.

Al mismo tiempo que la UE evoluciona en su legislación sobre los ensayos clínicos, la Agencia Española del Medicamento ha desarrollado una serie de directrices sobre estudios de postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano (estudios con medicamentos ya comercializados). Estos estudios se realizan con medicamentos que ya han sido autorizados para su uso y que se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico.

La normativa pretende promover estudios de calidad en este terreno, señalando la necesidad de confeccionarlos sobre un protocolo científico habitual. Es decir, deben constar de justificación, objetivos, métodos y organización explícitos a la altura de los proyectos de investigación formales que se envían a las agencias públicas de investigación al solicitar ayuda económica.

Este tipo de estudios es necesario y deseable por múltiples motivos, ya que el conocimiento que pueden aportar es fundamental para orientar la práctica y favorecer un uso racional de los medicamentos. Ahora bien, con frecuencia han sido utilizados incorrectamente y con fines muy alejados de lo que puede entenderse como ampliación del conocimiento o exploración de la seguridad, la efectividad o el efecto sobre los resultados en salud de dichos medicamentos. Si bien el ámbito de aplicación de las directrices afecta a todo tipo de estudios de postautorización observacionales, el procedimiento de registro y control solamente se contempla en aquellos estudios de seguimiento prospectivo. Aquellos que respondan a otro tipo de diseño no serán objeto de dicho procedimiento pero habrán de tener en cuenta el conjunto de las directrices sobre estudios de postautorización. Entendemos por estudio de postautorización cualquier ensayo realizado con medicamentos según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso, es decir, el medicamento o los medicamentos deben ser el factor de exposición fundamentalmente investigado. Podemos ampliar la definición de este tipo de estudios señalando que son aquellos en que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica. La asignación de un paciente o la 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 disociada 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. Todos los estudios de postautorización de tipo observacional deben ser sometidos a

la consideración de un comité ético de investigación clínica acreditado a excepción de aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de registros que no contengan datos de carácter personal. Cuando se requiera entrevistar al sujeto o en aquellos estudios en que se utiliza información de carácter personal y no ha sido posible adoptar un procedimiento de disociación de la información con respecto a la identidad del sujeto, se solicitará el consentimiento informado de los participantes. El promotor y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los individuos y velar por que se cumpla en todo momento lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Cuando se trate de un estudio de postautorización de seguimiento prospectivo, el promotor y el investigador coordinador deberán expresar específicamente en el protocolo los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de prescripción del médico, o de dispensación del fármaco (en caso de medicamentos que no requieran prescripción). La prescripción del medicamento ha de seguir los cauces habituales. Si se considera necesario un suministro de medicamento diferente del habitual, deberá justificarse apropiadamente en el protocolo. Los investigadores deberán asegurarse de que su participación en el estudio no interfiere con sus cometidos asistenciales. Asimismo, los investigadores podrán recibir una compensación proporcional al tiempo y las responsabilidades adicionales dedicados al estudio, sin perjuicio de las normas internas de las entidades empleadoras de los investigadores relativos a esta cuestión. La percepción económica habrá de ser, en todo caso, explícita y transparente. Su participación en el estudio será libre, voluntaria e independiente. Por tanto, el promotor y el investigador coordinador, así como el resto de los investigadores participantes, deben firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y están de acuerdo con él en todos sus términos, deben informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento, así como recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorías oportunas.

Entre sus obligaciones tienen que notificar al promotor los acontecimientos adversos según se establezca en el protocolo, así como respetar la confidencialidad de los datos del sujeto. Deben facilitar las auditorías del monitor y las inspecciones de las autoridades sanitarias, e informar de su participación en el estudio a los responsables de la dirección del centro al que pertenecen. El investigador debe saber responder de los objetivos, la metodología básica y el significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.

Las normas descritas son necesarias para garantizar la calidad de los trabajos y la protección de los seres humanos incluidos en ellos, pero exigen un sobreesfuerzo importante

debido a la carga burocrática, a veces inútil y caprichosa, que castiga sobre todo a la investigación que surge del propio sistema sanitario. Este tipo de estudios procede de investigadores independientes, en general clínicos, sin ninguna financiación o que, al no contar con el apoyo de entidades privadas, en un esfuerzo sobreañadido, deben solicitar financiación pública para llevar a cabo sus ensayos. Paradójicamente, esta investigación suele ser la más pertinente y próxima a las necesidades de conocimiento del sistema sanitario, además de ser la más productiva en publicaciones científicas.

Por lo que respecta a la Directiva Europea, la implantación completa no se hará hasta 2004. La adaptación de las legislaciones locales a la europea, sobre todo en lo referente al dictamen único, no debe tener problemas. Los cambios deben atender a la prioridad básica de la protección de los sujetos incluidos y no a los derivados de intereses menores. En este sentido, las medidas como la promoción de la calidad de los comités de ética e investigación clínica establecidos y el desarrollo real de procedimientos de tramitación flexibles y ágiles están más cerca de atender a dicha

prioridad que la de crear nuevos entes y procedimientos burocráticos.

A. Gómez de la Cámara

Coordinador del grupo de ensayos clínicos de la semFYC. Presidente del Comité de Ética e Investigación Clínica de la Comunidad de Madrid. España.

Bibliografía general

Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

Normativa sobre estudios de postautorización. Comité de Seguridad de Fármacos. Agencia Española del Medicamento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.

Real Decreto 561/993 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.