

## Sumario

### ENSAYOS CLÍNICOS: ASPECTOS METODOLÓGICOS, ÉTICOS Y LEGALES

- INTRODUCCIÓN
- TIPOS DE ESTUDIOS
  - Estudios experimentales y estudios observacionales
    - Experimentales
    - Observacionales
  - Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA). Definición y conceptos básicos
- CLASIFICACIÓN ENSAYOS CLÍNICOS
- ASPECTOS LEGALES DE LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS
  - Legislación actual
  - Legislación futura
- COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)
- FUNCIONES DE LOS CEIC
- ESTUDIOS POSTAUTORIZACIÓN
- CONCLUSIÓN

## ENSAYOS CLÍNICOS: ASPECTOS METODOLÓGICOS, ÉTICOS Y LEGALES

### INTRODUCCIÓN

La preocupación por la seguridad de los medicamentos, tras la aparición de terribles efectos adversos tales como la focomelia atribuida a la talidomida, ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, sea o no farmacológica.

Los resultados del primer ensayo clínico controlado y aleatorizado, en el que se estableció la eficacia de la estreptomina en la tuberculosis, fueron publicados en 1948.

El ensayo clínico controlado y aleatorizado se considera actualmente como el método más fiable (patrón de oro) para la evaluación de la eficacia y/o seguridad de la terapia médica. Durante los últimos años, su número ha aumentado de forma considerable debido a que cada vez existe un mayor número de fármacos disponibles en el mercado y a los requerimientos, cada vez más rigurosos, por parte de las autoridades sanitarias para demostrar la eficacia de los fármacos que se han de comercializar.

Los ensayos clínicos no se llevan a cabo únicamente sobre nuevos tratamientos sino también en aquellos que ya se encuentran en el mercado, con el fin de evaluar la eficacia de nuevas pautas terapéuticas, nuevas vías de administración, nuevas asociaciones de fármacos en el mismo medicamento, nuevas formas farmacéuticas o nuevas indicaciones de un mismo fármaco, o para ampliar la información sobre eficacia y seguridad del fármaco.

La investigación basada en el ensayo clínico, en lo que se refiere a sus aspectos metodológicos, éticos y/o legales puede ser parcialmente desconocida para muchos clínicos. El objetivo de este boletín es clarificar los diferentes aspectos y requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, así como fomentar la realización de investigación clínica de calidad. No se abordará la lectura crítica de ensayos clínicos que podrá ser objeto de otro boletín.

*El ensayo clínico controlado y aleatorizado es el patrón de oro para la evaluación de la terapia médica.*

### TIPOS DE ESTUDIOS

#### Estudios experimentales y estudios observacionales:

Los estudios para identificar y valorar los efectos agudos y crónicos de un tratamiento farmacológico o de otro tipo, pueden ser experimentales u observacionales.

1. **Experimentales:** el investigador somete a la población a una **intervención**, en condiciones controladas para valorar sus efectos. Son estudios experimentales los ensayos clínicos u otro tipo de estudios como los programas de intervención comunitarios (por ejemplo la valoración de la eficacia profiláctica de la fluoración de las aguas de una población).

2. **Observacionales:** no hay intervención, sino observación y seguimiento. Los observacionales se clasifican en dos grandes grupos:

- **Descriptivos:** describen la frecuencia y las características más importantes de un problema de salud en la población.
- **Analíticos:** tienen como principal objetivo la evaluación de hipótesis etiológicas. En los estudios observacionales analíticos (cohorte y caso control), a diferencia de los experimentales, el investigador no puede, por razones éticas (como por ejemplo consumo de tabaco o la exposición a sustancias tóxicas) o prácticas (determinadas características genéticas o la presencia de niveles de colesterol elevados) asignar a los sujetos al grupo de exposición o al control, y se limita a observar lo que ocurre en la realidad.

### Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA). Definición y conceptos básicos.

Un ECCA es un estudio experimental en el que los participantes son asignados de forma aleatoria (al azar) a recibir un tratamiento o intervención entre 2 o más opciones posibles.

■ **¿Qué quiere decir el término "controlado"?** Generalmente en un ECCA uno de los grupos suele recibir el tratamiento convencional, "estándar" o "control" (grupo control), que sirve como patrón de comparación, mientras que otro grupo recibe el tratamiento o terapia objeto de estudio (grupo experimental). El control puede ser la práctica habitual (en un ensayo en el que se quiere valorar la eficacia de un nuevo fármaco antidiabético, el grupo control podría ser por ejemplo glibenclamida), el placebo (por ejemplo cuando se valora la eficacia de un antiinflamatorio tópico vs un placebo de idéntico aspecto en un esguince), o la no intervención (por ejemplo para valorar la eficacia de una técnica quirúrgica).

■ El elemento fundamental que diferencia un ECCA de otros estudios es la **asignación aleatoria**. Los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención de manera simultánea (en el mismo período de tiempo) y aleatoria. La asignación aleatoria significa que la decisión del tipo de tratamiento (o intervención) que recibirá cada uno de los participantes incluidos en el estudio se realiza al azar, sin que exista ninguna influencia por parte del propio sujeto o del investigador; de modo que cada sujeto participante tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo de tratamiento. La asignación aleatoria tiende a producir una distribución equilibrada de las variables pronósticas, tanto de las conocidas como de las desconocidas. **La asignación aleatoria debe realizarse después de haber tomado la decisión de incluir al sujeto en el estudio**, de forma que ésta no pueda verse influenciada por el conocimiento previo de la intervención que debería recibir.

La definición de ensayo clínico, tal y como se recoge en el *Real Decreto 561/1993 por el que se establecen los*

*requisitos para la realización de los ensayos clínicos con medicamentos*, es la siguiente:

- Toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) obtener información farmacológica; b) establecer su eficacia terapéutica, profiláctica o diagnóstica; c) conocer el perfil de sus reacciones adversas.
- Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos **sean asignados a un grupo u otro de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual**.
- Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas. La utilización de medicamentos para indicaciones o condiciones de uso no autorizadas únicamente puede realizarse en el seno de un ensayo clínico o como uso compasivo.

### CLASIFICACIÓN ENSAYOS CLÍNICOS

1) Tipos de ensayos clínicos según sus objetivos:

<b>Fase I:</b>	Primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Seguridad, farmacocinética y farmacodinamia. Se realizan en voluntarios adultos sanos (excepcionalmente en pacientes, como por ejemplo con los fármacos antineoplásicos) Estudios de bioequivalencia.
<b>Fase II:</b>	Generalmente en pacientes. Establecen la relación dosis-respuesta y amplían los datos de seguridad.
<b>Fase III:</b>	Eficacia y seguridad. Condiciones de uso habituales. Consideran las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Son preferentemente controlados y aleatorizados.
<b>Fase IV:</b>	Estudios post-autorización. Pueden ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian nuevas indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas. Son preferentemente controlados y aleatorizados.

2) Según su grado de enmascaramiento. El enmascaramiento o cegamiento de un estudio permite obtener una estimación no sesgada del criterio de valoración.

**Abierto o no ciego:** El sujeto y el investigador conocen el grupo de tratamiento al que aquél ha sido asignado.

**Simple ciego:** El sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.

**Doble ciego:** El sujeto y el investigador desconocen el grupo de tratamiento al que aquél ha sido asignado.

**Evaluación ciega a terceros:** Se recurre, para evaluar la respuesta, a una tercera persona que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto.

## ASPECTOS LEGALES DE LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

La necesidad de conciliar los derechos del individuo que recibe el tratamiento, preservándolo del abuso o la explotación, con el interés de la sociedad en el avance del conocimiento médico, marca las normas éticas y legales a las que debe ajustarse la investigación en humanos.

### Legislación actual:

La *Ley 25/1990 del Medicamento*, dedica el título III a regular la realización de ensayos clínicos con medicamentos, que posteriormente fue desarrollado en el *Real Decreto 561/1993* de ensayos clínicos.

En ambos documentos se hace referencia al cumplimiento de las "**Normas de Buena Práctica Clínica**" (BPC), según las cuales los ensayos clínicos deben ser diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos.

### Legislación futura:

El parlamento europeo aprobó el 4 de Abril de 2001, la *Directiva 2001/20/CE sobre la aplicación de las BPC en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano*. Esta directiva tiene además el objetivo de agilizar la tramitación de las autorizaciones para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Los Estados miembros adoptarán y publicarán antes del 1 de mayo de 2003 las disposiciones necesarias para dar cumplimiento a lo dispuesto en esta directiva.

## ESTUDIOS POSTAUTORIZACIÓN

Existe un acuerdo general sobre la utilidad de realizar estudios de farmacovigilancia o de post-autorización o de fase IV con medicamentos comercializados, teniendo como principales objetivos estudiar alguna de las siguientes cuestiones (*circular 18/90 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios -DGFPS-, Directrices para la realización de estudios de Farmacovigilancia*): a) efectos de los medicamentos a largo plazo; b) efectos adversos infrecuentes; c) efectividad terapéutica en condiciones asistenciales reales; d) eficacia en las nuevas indicaciones terapéuticas; e) factores modificadores de la eficacia, tales como la polimedición, la gravedad de la enfermedad o factores relacionados con el estilo de vida.

En los últimos años han proliferado una serie de estudios publicitarios promocionados por la industria y/o sociedades científicas disfrazados de estudios de farmacovigilancia, que han creado confusión entre los profesionales sanitarios, a la vez que han ido en detrimento de la rea-

## COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEICs)

De acuerdo con la legislación vigente, los ensayos clínicos con sustancias o medicamentos contarán para ser realizados en territorio nacional, con la autorización de la Agencia Española del Medicamento (AEM), además del informe previo del CEIC acreditado.

En función de la Orden 3873/1994, de acreditación de Comités Éticos de Investigación Clínica se acreditaron 6 CEICs en la CAV:

- En Álava: hospital Santiago Apóstol y hospital Txagorritxu.
- En Bizkaia: hospital de Basurto, hospital de Cruces y hospital de Galdakao.
- En Gipuzkoa: hospital Donostia.

El CEIC es un comité formado por médicos (uno de los cuales será farmacólogo clínico), un farmacéutico de hospital, personal de enfermería y un mínimo de dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias (debiendo ser uno de ellos licenciado en derecho). En ocasiones, recabará el asesoramiento de personas expertas no pertenecientes al comité. Todos los miembros del comité están obligados a preservar el principio de confidencialidad.

**La función principal del CEIC es salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos participantes en un ensayo clínico.** El CEIC valora los aspectos metodológicos, éticos y legales, así como el balance de riesgos y beneficios, de los protocolos de ensayos clínicos presentados a evaluación.

## FUNCIONES DE LOS CEIC

- 1) Evaluará la idoneidad de los protocolos en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
- 2) Evaluará la idoneidad del equipo investigador para el ensayo propuesto.
- 3) Los ensayos clínicos son realizados en voluntarios sanos o en pacientes, que después de haber recibido toda la información pertinente otorgan su consentimiento por escrito o oral ante testigos. En el caso de sujetos menores de edad o incapaces, el consentimiento lo otorga siempre por escrito su representante legal. El comité evaluará la información escrita sobre las características del ensayo, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que se obtenga.
- 4) Comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde fuera a realizarse el ensayo clínico.
- 5) Deberá conocer y evaluar el alcance de las compensaciones ofrecidas a los investigadores y a los sujetos de investigación por su participación.
- 6) Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

lización de verdaderos estudios de farmacovigilancia realizados con una metodología rigurosa.

Ante esta situación, y siguiendo con las directrices emitidas por la DGFPS mediante la circular 18/90, Osakidetza a través de la instrucción 6/00 ha dispuesto que, al igual que los ensayos clínicos post-autorización, también los estudios observacionales analíticos sobre acciones, efectos y/o reacciones adversas producidas por los medicamentos deben solicitar la autorización del CEIC correspondiente.

Entre los diferentes **ESTUDIOS POSTAUTORIZACIÓN** que pueden plantearse podemos destacar los siguientes:

- **Ensayo clínico en fase IV:** por ejemplo ensayo clínico aleatorizado, doble ciego para estudiar la eficacia y seguridad de una nueva presentación de un IECA frente a otro antihipertensivo. Deberá ser evaluado por el CEIC.
- **Estudio observacional analítico:**
  - Por ejemplo un **estudio de casos y controles** en el que se estima la proporción de pacientes con hemorragia gastrointestinal (casos) expuestos a antiinflamatorios no esteroideos frente a un grupo control que no presenta la enfermedad.
  - Otro ejemplo: un **estudio de cohortes** en el que se compara el riesgo de presentar complicaciones

gastrointestinales graves en pacientes que están recibiendo un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), frente a pacientes que reciben un AINE no selectivo

- **Estudios de seguridad de fármacos ya comercializados** (en las indicaciones y condiciones de uso autorizadas) en los que se recogen datos de eficacia y seguridad de pacientes tratados, sin contemplar un grupo control. Tanto en estos estudios como en los de cohortes, si el investigador, por estar participando en el estudio, decide la medicación que van a recibir los pacientes o realiza alguna intervención adicional, **se está condicionando el proceso de prescripción médica habitual, por lo que realmente corresponde a un estudio experimental** y como tal deberá ser evaluado por el CEIC.
- Por último, los estudios que implican la recogida de datos de pacientes y su posterior entrega al promotor a través de **fichas** o de **medios electrónicos** y en los que el suministro de la medicación es vía receta **constituyen en realidad prácticas de inducción a la prescripción y marketing encubierto**, y tal y como establece la instrucción 6/2000 deberá evitarse su realización. Estas prácticas **no tienen ningún soporte científico y entorpecen la investigación clínica de calidad.**

## CONCLUSIÓN:

La investigación clínica no consiste sólo en realizar ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica, aunque éstos sean relevantes. Para el clínico es muchas veces más trascendente la investigación sobre la propia práctica asistencial, la identificación de factores y grupos de riesgo y las intervenciones que se pueden aplicar para evitarlos. **Se deben evitar los "pseudo-estudios" post-autorización que constituyen prácticas de inducción a la prescripción y que no tienen ningún soporte científico.** Debe ser un objetivo compartido por todos fomentar la investigación clínica de calidad, especialmente en el ámbito de la Atención Primaria, donde hasta el momento no ha tenido el grado de desarrollo acorde con su papel fundamental en el sistema sanitario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pocock SJ. *Clinical Trials. A practical approach.* Chichester: Wiley; 1991.
2. Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica.* Barcelona: Doyma; 1994.
3. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de Investigación. Aplicados a la atención primaria de la salud.* Barcelona: Doyma; 1991.
4. Armijo AJ. *Farmacología Clínica: objetivos y metodología.* En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds). *Farmacología humana.* 3ª ed. Barcelona: Masson; 1997: 177-202.
5. Jadad AR. *Randomised Controlled Trials.* London: BMJ Books; 1998.

Fecha de revisión bibliográfica, Julio de 2001

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáiz, Maite Callén, Arribu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloqueigui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Javier Urraca.

ISSN: 1575054-X  
D.L.: BI-587-99



Osakidetza  
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD