

## ARTÍCULO ORIGINAL

### El futuro de los ensayos clínicos: Caiber

### The future of clinical trials: Caiber

Martín-García A<sup>1</sup>, Calleja-Hernández MA<sup>2</sup>, Álvarez-Aránega P<sup>3</sup>, Rodríguez-Serrano F<sup>4</sup>.

<sup>1,2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

<sup>3</sup>Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental – Alejandro Otero. FIBAO

<sup>4</sup>Instituto de Biopatología y medicina regenerativa. Universidad de Granada

agustin.martin.garcia.exts@juntadeandalucia.es

#### RESUMEN

La directiva 2001/20/EC, traspuesta a nuestro ordenamiento jurídico en el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero<sup>1</sup>, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, exige a los promotores de un ensayo unas responsabilidades que han hecho pensar que sólo las multinacionales farmacéuticas pueden asumir, poniendo en riesgo la investigación sin interés comercial. Investigadores independientes europeos presentaron el proyecto ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network for clinical trial and biotherapy) en la Comisión Europea (6º Programa Marco). Esta red de ensayos clínicos no comerciales pretende dar soporte a dichos investigadores europeos. La denominación de la red española en ECRIN es CAIBER.

La existencia de estas redes se basa en la creencia de que la directiva provoca un detrimento en el número de ensayos no comerciales, por lo que, es interesante estudiar si es real y cuantificar este perjuicio. Se analizaron los ensayos clínicos que se abrieron durante diez años en un hospital de tercer nivel como el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, respecto al número ensayos de promotores independientes.

A partir de 2004 los ensayos clínicos no comerciales casi han desaparecido, incluso habiendo aumentado el número de ensayos totales en el último lustro.

No podemos responder a preguntas sobre si funcionarán estas redes, pero resulta evidente por los resultados, que los investigadores que pretendan poner en marcha un ensayo clínico no comercial, hoy día, se encuentran desamparados. Lo que justificaría la puesta en marcha este mango proyecto.

**PALABRAS CLAVE:** Ensayo clínico, ECRIN, CAIBER, no comercial, promotor independiente.

#### ABSTRACT

The 2001/20/EC European Directive was transposed to our legal system in the Royal Decree 223/2004 February the 6<sup>th</sup>, which regulates clinical drug trials. This requires the Sponsor responsibilities are as hard to follow that only multinational pharmaceutical companies can take, jeopardizing the investigation without commercial interest. Independent European researchers presented ECRIN project (European Clinical Research Infrastructures Network and biotherapy for clinical trial) to the European Commission (6th *Marco* Program). This network of non-commercial clinical trials intended to support European researchers. The name of the Spanish network in ECRIN is CAIBER.

The creation of these networks is based on the belief that the Directive causes a detrimental effect on the number of non-commercial trials. It has been analyzed how many independent sponsor clinical trials have had out of ten years of clinical trials in a third level hospital, like *Hospital Universitario Virgen de las Nieves of Granada*.

From 2004, non-commercial clinical trials have almost disappeared, even the amount of clinical trials have been increased in the last five years.

We have no answer whether these networks are going to be helpful to the investigator, but it looks clear that investigator have more problems after the Directive than before to start a non-commercial clinical trial. European Commission in order to solve these problems investigators are involved with,

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 473-478.

---

they create those networks.

---

**KEYWORDS:** Clinical Trial, ECRIN, CAIBER, non-commercial, independent sponsor.

---

Desde que *James Lind* (1719-1794) realizara el primer ensayo clínico reconocido por la historia durante las travesías de la marina inglesa descubriendo la cura para el escorbuto, hasta los modernos ensayos clínicos multinacionales en los que participan miles de pacientes de varios continentes, ha existido una constante evolución en la ética, metodología, tratamiento estadístico y demás factores que entran a formar parte de cualquier investigación biomédica.

En la evolución que han ido sufriendo los ensayos clínicos durante este lapso de tiempo, existe un punto de inflexión importante y que marca un antes y un después a la hora de proteger al paciente de cualquier investigación. *Josef Rudolf Mengele* (Günzburg, Baviera, 16 de marzo de 1911 – Bertioaga, Brasil, 7 de febrero de 1979) fue un médico y criminal de guerra nazi, especialmente reconocido por sus experimentos con seres humanos en el campo de concentración y exterminio de Auschwitz, Polonia. Sus conocimientos en Anatomía, Cirugía, Genética, Enfermedades, Tratamientos, entre otros aspectos, en su facultad de profesional de la Medicina, los aplicó analizando, estudiando, torturando y ejecutando a miles de prisioneros durante la Segunda Guerra Mundial. Debido a sus torturas y experimentos macabros, se ganó el apodo de *El Ángel de la Muerte*. Mengele, había desarrollado un fuerte interés por los gemelos como una fuente de información y de experimentación genética. Cuando supo que Auschwitz era su destino, no pudo ocultar su satisfacción, pues el campo de concentración era para él un laboratorio lleno de judíos. A partir de 1943, los gemelos eran seleccionados y ubicados en barracones especiales. Cuando en la rampa de selección Mengele localizaba gemelos, para éstos constituía una esperanza de alargar la vida al pertenecer a esa condición. Los gemelos eran ubicados en un recinto especial y eran tratados algo mejor que los demás internos. Prácticamente todos los experimentos de Mengele carecían de valor científico, pero fueron financiados por el gobierno nazi. Incluyeron, por ejemplo, intentos de cambiar el color de los ojos mediante la inyección de sustancias químicas en los ojos de niños, amputaciones diversas y otras cirugías brutales y, documentado al menos en una ocasión, un intento de crear siameses artificialmente mediante la unión de venas de hermanos gemelos (la operación fue un fracaso y el único resultado fue que las manos de los niños se infectaron gravemente). Las personas objeto de los experimentos de Mengele, en caso de sobrevivir al experimento, fueron casi siempre asesinados para su posterior disección.

Finalizada la Segunda Guerra Mundial, cuando se conocieron los crímenes cometidos en los campos de concentración nazis, la comunidad científica publicó la primera declaración sobre la ética de la investigación clínica: fue el denominado *Código de Nuremberg*, que vio la luz en 1947. Casi veinte años más tarde, en 1964, la Asamblea Médica Mundial reunida en Helsinki adoptó la denominada *Declaración de Helsinki*, donde se proponían criterios y medidas para proteger a las personas que tomen parte en ensayos clínicos. Aún en la actualidad esta declaración (con sus posteriores revisiones) aparece en la mayor parte de los protocolos de ensayos clínicos como gesto de compromiso y buena voluntad de los investigadores del estudio para con los sujetos participantes. En los años setenta, una

---

Comisión del Congreso Norteamericano elaboró el llamado *Informe Belmont*, que enunciaba los principios éticos básicos que deben guiar la investigación clínica: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia.

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 ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, ha venido a armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, lo que ha hecho necesario la modificación de la legislación española vigente en esta materia. En este sentido, el artículo 125 de la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, ha introducido diversas modificaciones en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, con la finalidad de eliminar las discrepancias de la citada norma con la Directiva 2001/20/CE, dotando así de la necesaria cobertura legal a este reglamento. Asimismo, se ha tenido en cuenta en la elaboración lo dispuesto en 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.

El Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero<sup>1</sup>, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, por tanto, viene a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE, y sustituye al anterior Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, dotando de nuevo desarrollo reglamentario a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en cuanto a ensayos clínicos se refiere.

Sobre los aspectos éticos en la evaluación de los ensayos clínicos por parte del Comité Ético de Investigación Clínica, además del establecimiento de plazos máximos para dicha evaluación se recoge la exigencia del *dictamen único*. En este sentido, en los ensayos clínicos multicéntricos, en los que participen dos o más centros ubicados en España, se designará un comité de referencia entre los distintos comités éticos implicados para la emisión del citado dictamen único, lo cual hace necesaria la creación de un organismo de coordinación denominado *Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica*.

Especial mención merece la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se realicen en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de sus resultados.<sup>2</sup>

La verificación de la conformidad con las de buenas práctica clínica y la inspección de los datos, la información y los documentos para comprobar que han sido producidos, registrados y comunicados correctamente, así como el cumplimiento de las normas de correcta fabricación en la elaboración, importación y etiquetado de los medicamentos en investigación, la vigilancia de la seguridad de estos medicamentos y las comunicaciones entre

---

las autoridades competentes en la materia, han sido también recogidos y tenidos en cuenta como requisitos indispensables para justificar la participación de seres humanos en los ensayos clínicos.<sup>2</sup>

Por último, complementan este Real Decreto las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, o en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que se publicaran por el Ministerio de Sanidad y Consumo.<sup>2</sup>

Esta evolución legislativa protege al paciente y hace que los ensayos estén muchos más controlados en los aspectos éticos, médicos, metodológicos y bioestadísticos, pero a su vez, como efecto secundario, ha debilitado la investigación médica independiente.

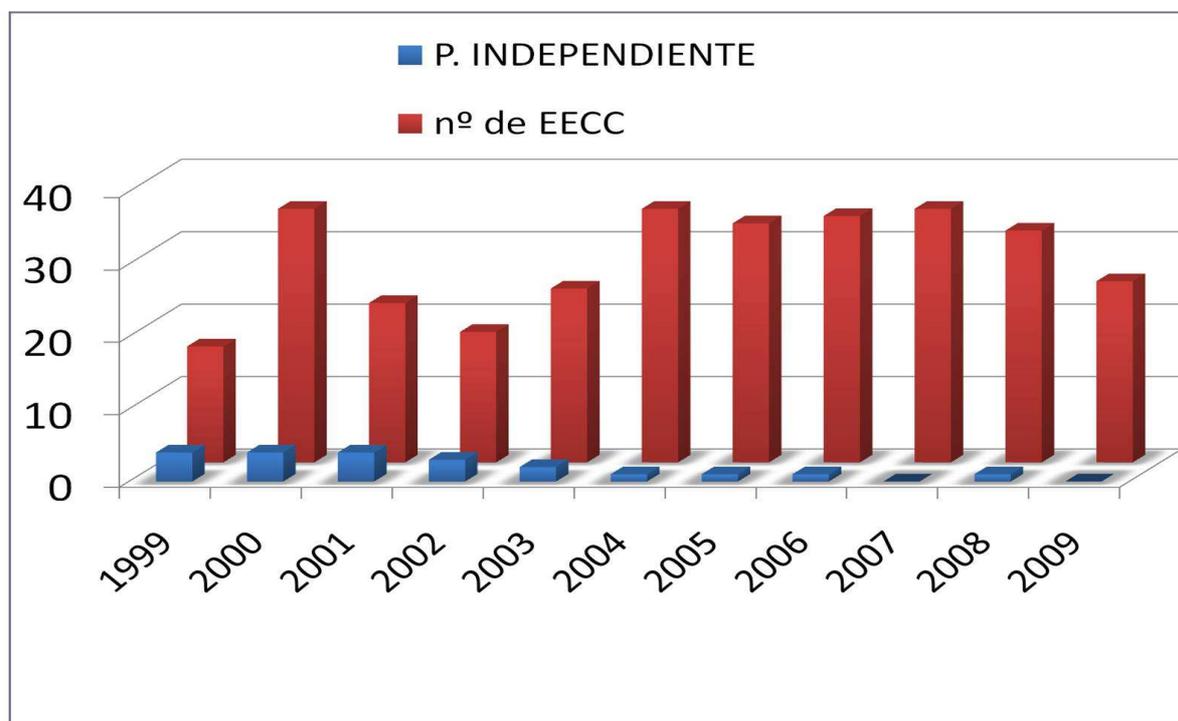
Antes de la publicación y entrada en vigor de este Real Decreto 223/2004,<sup>1</sup> si un investigador quería realizar un ensayo clínico con promotor independiente de la industria farmacéutica y las Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO: Contract Research Organization), su gran problema era encontrar financiación para dicha investigación. Una vez encontrada la financiación o puesta, como en muchos casos ocurría, por el propio investigador, el ensayo se ponía en marcha.

Después de la entrada en vigor el Real Decreto 223/2004, a dichos investigadores les ha surgido otro problema, pues las responsabilidades que esta directiva exige a los promotores de un ensayo clínico son tales, que en muchos casos se pensó que sólo las multinacionales farmacéuticas podrían asumir tal reto.

El Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, es un hospital de tercer nivel y tiene una trayectoria investigadora reconocida en Andalucía y España. Existe un gran entendimiento entre los profesionales de la Universidad de Granada y el hospital, y entre sus grupos de investigación biomédica, tal es dicha compenetración, que en la mayoría de los grupos existen componentes de profesionales de la docencia y la investigación pre-clínica en la Universidad y profesionales con actividad asistencial en el hospital. La situación es, por tanto, ideal para el desarrollo de la investigación biomédica.

En el grafico 1 se puede observar por años, el número de ensayos clínicos que se han abierto en el Hospital Virgen de las Nieves. Este número está descompuesto en dos series, una de las cuales es la que ha tenido un promotor independiente de la industria farmacéutica, se puede observar, por tanto, de forma relativa, la variación que a partir de la entrada en vigor del Real Decreto, en el 2004, ha provocado en este tipo de investigación.

**Grafico 1.** Ensayos clínicos abiertos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves desde 1999 hasta 2009 con promoción farmacéutica e independiente.



**Tabla 1.** Correspondiente a los datos expresados en el grafico 1.

AÑO	nº de EECC	PROMOTOR INDEPENDIENTE
1999	16	4
2000	35	4
2001	22	4
2002	18	3
2003	24	2
2004	35	1
2005	33	1
2006	34	1
2007	35	0
2008	32	1
2009	25	0

Con un simple vistazo al grafico 1, observamos que a partir de la entrada en vigor del Real Decreto, en el 2004, la promoción independiente ha quedado reducida hasta casi su total desaparición, incluso aumentando en los últimos años el número de ensayos clínicos totales.

---

Deben existir ensayos clínicos desligados de la industria farmacéutica, y que tengan como objetivo principal, la salud del paciente y la lucha contra la enfermedad. La industria farmacéutica es la principal protagonista en este avance continuo, pero existen situaciones donde los intereses comercial y económico de la industria pueden comprometer al paciente y a la salud pública.

Investigadores de seis países europeos presentaron un proyecto para su financiación en la Comisión Europea (6º Programa Marco). El proyecto se denominó ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network for clinical trials and biotherapy). ECRIN pretende ser una red de soporte para los investigadores que quieran realizar ensayos clínicos no comerciales. De esta forma se encargaría de darles apoyo metodológico, bioestadístico, recursos humanos en las diferentes unidades de ensayos clínicos que van colaborando con ECRIN en los hospitales Europeos.

Hoy día ya es un hecho, y CAIBER (Consortio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red), es ECRIN-España. CAIBER está compuesto por 40 Unidades Centrales de Investigación Clínica en Ensayos Clínicos (UCICEC), distribuidas en centros con excelencia investigadora de 16 Comunidades Autónomas, y coordinadas por la Unidad Central del CAIBER (UCCA), sita en la sede central del CAIBER en el Instituto de Salud Carlos III. Se espera que más unidades de investigación clínica de excelencia de otros centros puedan incorporarse al CAIBER en los próximos años.

Las UCICEC y la UCCA dan soporte operativo a los grupos de investigación clínica de sus centros respectivos en la realización de ensayos clínicos cooperativos, facilitándoles su tarea investigadora y asumiendo todas las funciones que se requieran para la implementación de un ensayo clínico.

Las investigaciones independientes que ahora se ven desamparadas ante tanto requerimiento legal, han encontrado en CAIBER un recurso eficaz. Sólo el tiempo nos podrá decir si este consorcio termina por darle a la investigación independiente el apoyo necesario para garantizar su éxito.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. RD223/2004, 6 de febrero, que regula los ensayos clínicos con medicamentos.
2. Normas de buena práctica clínica. Ed: Ministerio de Sanidad y Consumo. AEMPS. Madrid. ISBN: 978-84-606-4058-5