

Resumen

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos necesariamente pasa por ser probados en personas. La participación voluntaria de personas sanas y pacientes en los ensayos clínicos con medicamentos va precedida por una evaluación independiente. Son los comités de ética de la investigación quienes deben garantizar que se cumplen los requisitos metodológicos, éticos y legales aplicables en cada ensayo clínico. En la historia de la medicina ha habido múltiples experimentos no éticos. Como reacción a los mismos, documentos como el *Código de Núremberg*, la *Declaración de Helsinki* y el *Informe Belmont*, o recomendaciones internacionales (OMS, la CIOMS) y la legislación de muchos países, pretenden establecer el marco en el que la investigación en seres humanos se realice con todas las garantías. A continuación, se abordan los aspectos éticos más relevantes en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, así como el procedimiento de autorización de comercialización de los medicamentos.

Palabras clave: ética, investigación, medicamentos, ensayos clínicos, comités de ética de la investigación.

Abstract

The research and development of new drugs necessarily requires that they are tested in people. The voluntary participation of healthy volunteers and patients in drug clinical trials is preceded by an independent evaluation. The Research Ethics Committees that must ensure that the methodological, ethical and legal requirements applicable in each clinical trial are met. Throughout the history of Medicine, there have been multiple unethical experiments. As a reaction to them, documents such as the Nuremberg Code, the Declaration of Helsinki and the Belmont Report, or international recommendations (WHO, CIOMS) and the legislation of many countries, aim to establish the framework in which research on human beings is performed with every guarantee. In this text, the most relevant ethical aspects in research and development of new drugs are addressed. The most relevant ethical aspects in the authorization procedure for the marketing of medicines are addressed as well.

Keywords: ethics, research, drugs, clinical trials, research ethics committees.

JEL classification: I18, Z19.

ÉTICA, MEDICAMENTOS E INNOVACIÓN

Inés GALENDE DOMÍNGUEZ (*)

Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

I. INTRODUCCIÓN

EN el presente artículo se van a revisar los aspectos éticos que condicionan la investigación clínica y la innovación de —o con— los medicamentos. En primer lugar, se definen los términos que dan título a esta revisión, y a continuación se hace un breve repaso sobre la ética de la investigación, los comités de ética responsables de garantizar la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos con medicamentos y los aspectos éticos más relevantes de la incorporación de los medicamentos a la práctica clínica.

La bioética es una disciplina relativamente joven, y la bioética aplicada a las ciencias de la salud aún más. Desde que el término bioética (*bio-ethics*) fue introducido por Potter allá por la década de los setenta, se ha escrito mucho, y por autores de muy variadas disciplinas, sobre los aspectos éticos a considerar en la vida cotidiana, y en relación con los conflictos éticos que se plantean tanto en la investigación clínica (con seres humanos) como en la asistencia sanitaria.

Siguiendo al profesor Diego Gracia, si la *ética* se define como la parte de la filosofía que aclara en qué consiste la moral, reflexiona sobre ella y aplica los principios encontrados a la vida cotidiana, con objeto de resolver los problemas morales que plantea cada actividad social, la *bioética*, sería la forma racional de resolver los

conflictos surgidos en el ámbito de las ciencias de la vida cuando los hechos son enjuiciados por personas cuyos credos morales son, o pueden ser, radicalmente distintos. La *bioética clínica* se centraría en intentar resolver los conflictos éticos que se plantean tanto en la investigación clínica (con seres humanos) como en la asistencia sanitaria.

Es obligado precisar que otros términos que, de forma errónea, se utilizan habitualmente como sinónimos o equivalentes no tienen más que algunos puntos comunes con la bioética, pero su origen y significado son bien distintos. Son los términos «deontología» y «derecho sanitario».

La deontología establece una serie de principios, recogidos en un código deontológico, que los profesionales (por ejemplo, los médicos) se comprometen a respetar desde el momento en que entran a formar parte de ese grupo. También establece las medidas que —en caso de no cumplirse esos principios— pueden ser tomadas y que pueden llegar a impedir el ejercicio de la profesión. Cada colegio profesional tiene su propia comisión deontológica.

Por su parte, el derecho sanitario es el conjunto de normas que regulan la convivencia social y permiten resolver conflictos jurídicos, algunos de ellos, muy relacionados con los conflictos éticos. Las normas legales, aun con distinto rango, son de obligado cumplimiento (aunque, a

veces, desde el punto de vista ético pudieran ser «discutibles» o mejorables).

En cuanto al término «medicamento», es necesario referirnos a la definición legal pues va a condicionar la interpretación del presente artículo.

En la legislación vigente (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios) se define:

- «*Medicamento de uso humano*: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico».
- «*Medicamento en investigación*: a la forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización 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».

Finalmente, hay algunas consideraciones que distinguen el significado de los términos investigación e innovación.

La *investigación* es una actividad dirigida principalmente a generar «conocimiento», y la *innovación* es una actividad dirigida a generar recursos, disminuir costes o aumentar la eficiencia. Es decir, sería la aplicación práctica (implementación) y *rentable* de las ideas.

En muchas ocasiones, la investigación clínica se realiza de forma muy similar a la práctica clínica, por ejemplo, cuando se comparan dos actividades o intervenciones que se realizan habitualmente en la práctica clínica. Sin embargo, el objetivo es bien distinto, ya que al compararlas lo que se pretende es *conocer* cuál es mejor, más efectiva o más eficiente. Algo similar pasa con la innovación, que únicamente se consigue cuando el resultado de la investigación aumenta la eficiencia (genera recursos o disminuye costes), es decir, pasa a ser rentable.

II. ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS

Conviene recordar que aunque la historia de la investigación en seres humanos se puede remontar a tiempos incluso bíblicos (algunos ven en el Libro de Daniel la descripción del primer ensayo clínico), la preocupación por saber si es ético o no investigar en personas es mucho más reciente.

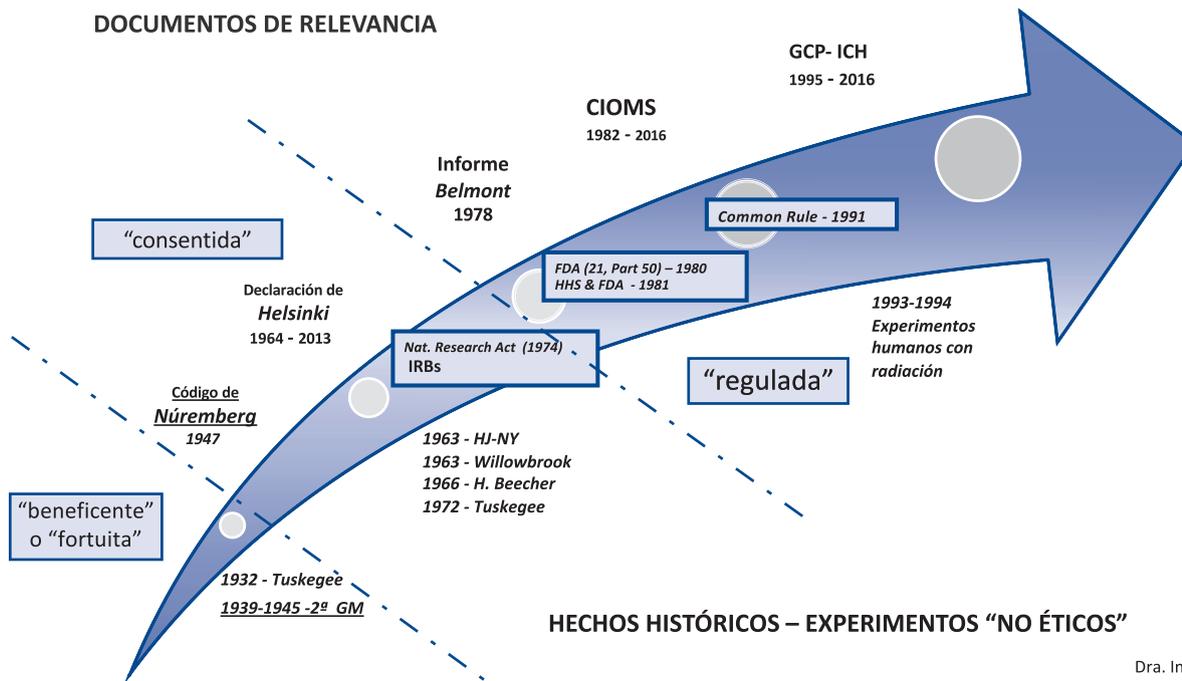
Es frecuente que se distingan tres etapas: la primera, en la que solamente estaba permitida la investigación si esta era *beneficente* o *fortuita*, llegaría hasta 1900. Es clásico identificarla con la cita de Claude Bernard: «De las experiencias que pueden intentarse sobre el

hombre, aquellas que no pueden más que perjudicar, están prohibidas, las que son inocentes están permitidas, y aquellas que pueden hacer bien, son recomendadas». La segunda etapa comprendería desde 1900 hasta 1974, es la denominada *investigación consentida*. Es quizá la etapa de mayor cambio y más relevante para la ética de la investigación; la cita de Sir William Osler lo resume: «Hacer investigación en seres humanos es siempre inmoral sin una definida y específica declaración del propio individuo, realizada con completo conocimiento de las circunstancias. En estas condiciones, cualquier hombre, creo, tiene la libertad de someterse a experimentos». La tercera etapa se caracteriza por la toma de conciencia e incorporación a la legislación de los principios éticos básicos; se conoce como *investigación regulada*, y llega hasta nuestros días. El documento de referencia en esta etapa es el *Informe Belmont* (1978), elaborado por la Comisión Nacional designada por el Congreso Norteamericano con el mandato de que el informe resultante debería sentar las bases para elaborar la reglamentación federal (que fue aprobada en 1981).

En cada una de las citadas etapas, es constante el binomio «hecho histórico» (generalmente de carácter trágico) ligado a la elaboración de un documento o «recomendación ética» en forma de declaración, informe o guía.

En el gráfico 1 se representan, de forma descriptiva, los acontecimientos que originaron cada uno de los documentos históricos a los que es obligado hacer referencia.

GRÁFICO 1
HISTORIA DE LA ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



Fuente: Elaboración propia.

En primer lugar el *Código de Núremberg* (1947) (1), documento que se corresponde con las conclusiones del proceso judicial que se siguió contra los responsables de los experimentos nazis del programa militar en los campos de concentración durante la II Guerra Mundial (1942-1943). Es, por tanto, un documento elaborado por jueces, que establecía una serie de principios que deberían aplicar los médicos que quisieran investigar en seres humanos. El documento, de plena vigencia en la actualidad en casi su totalidad, establece como primera obligación: «Es imprescindible (*absolutely essential*) el consentimiento voluntario de la persona, lo que requiere: capacidad legal para consentir; libre poder de elección sin presión externa; suficiente

conocimiento y comprensión sobre la naturaleza, duración, propósito del experimento, método y medios para ser realizado, inconvenientes y riesgos previsibles, y efectos sobre la salud de la persona participante; para tomar una decisión a la luz del entendimiento. Además, la responsabilidad y el deber de obtener un consentimiento adecuado (de calidad) es de quien inicia, dirige o hace el experimento, y no puede ser delegada».

El segundo documento de referencia es la *Declaración de Helsinki* (1964) aprobada por la Asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM, 1964). El documento original fue la respuesta de los médicos al *Código de Núremberg*, que vieron amenazada la investigación en seres

humanos si tenían que cumplir estrictamente el mismo. Por esta razón, en la *Declaración de Helsinki* (DoH) de 1964 se distinguían dos tipos de investigación: una, con fines terapéuticos para el que las exigencias eran menores; y otra, sin fines terapéuticos que en la práctica era casi imposible de realizar (voluntarios sanos). Así se originó el *equivoco terapéutico* (*therapeutic misconception*) que atribuye a la investigación el beneficio individual para los sujetos que participan en la misma, como objetivo y de forma totalmente errónea. Aún hoy en día se dice que el ensayo clínico proporciona a los pacientes la opción de mejor tratamiento (pero no se dice que investigación es igual a «no está confirmado», por lo que el nuevo tratamiento o

fármaco experimental también puede ser peor).

La DoH inicial ha sido revisada en siete ocasiones, pero de especial relevancia es la versión aprobada en Edimburgo en el año 2000. Esta versión estuvo condicionada por la intensa discusión provocada por la publicación de sendos originales en la prestigiosa revista médica *The Lancet* (ensayos clínicos en SIDA, comparando un nuevo fármaco con otro ya autorizado en Europa, y con placebo en países en vía de desarrollo, principalmente de África) que dieron lugar a múltiples cartas al editor, con opiniones confrontadas, sobre la existencia de dos varas de medir la ética: la ética del primer mundo, donde el ensayo se hace con control activo (fármaco de eficacia demostrada); y la ética del tercer mundo, donde, a pesar de existir un tratamiento eficaz, se compara el nuevo fármaco frente a placebo, por ser más rentable (en tiempo y en dinero) para el promotor (industria farmacéutica). La «justificación» esgrimida es que en esos países no está disponible el medicamento autorizado.

En respuesta a lo anterior, en la DoH-Edimburgo 2000 se establece que el promotor del estudio debe proporcionar el tratamiento que ha demostrado ser mejor a todos los sujetos que han participado en el ensayo, una vez finalizado el estudio y hasta que estos puedan obtenerlo. Este precepto, junto con la recomendación de no realizar estudios frente a placebo cuando exista (¿dónde?) tratamiento eficaz para la patología o condición en estudio, ha motivado que las empresas no reconozcan a la DoH como un estándar ético a respetar; y lo que es más grave,

que la FDA (Food and Drug Administration), organismo público norteamericano que autoriza la comercialización de medicamentos y alimentos en Estados Unidos, desde octubre de 2008 haya sustituido la referencia a la citada Declaración por las normas de buena práctica clínica (ver más adelante).

La versión vigente de la DoH es la de Fortaleza 2013. Este documento, bastante actualizado, hace referencia también a otros tipos de estudios como los que se realizan a partir de muestras de origen biológico humano y de bases de datos de salud. Por la creciente importancia de estos últimos, y relacionado con el hecho de haber descifrado el genoma humano, y con las capacidades de las nuevas tecnologías, la Asamblea de la AMM, aprobó la *Declaración de Taipe-2016* que complementa a la *Declaración de Helsinki*.

Un tercer documento, y quizás el más relevante en ética de la investigación es el *Informe Belmont* (1978) (2). Fue elaborado por una comisión nacional designada por el Congreso Norteamericano (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) (1974-1978), y define los tres principios éticos básicos que debían tenerse en cuenta a la hora de redactar la reglamentación federal en Estados Unidos sobre investigación en seres humanos. Su transcendencia fue más allá de la legislación americana (publicada en 1981) y hoy día son los principios éticos aplicables tanto en investigación biomédica como en la práctica clínica asistencial, y son universalmente aceptados. Los desencadenantes de este informe fueron el conocimiento público de los estudios denuncia-

dos por Beecher (1966) en el *New England Journal of Medicine*, y la publicación simultánea sobre el estudio *Tuskegee* (realizado por investigadores del Centro para el Control de Enfermedades —organismo público federal— sobre la evolución natural de la sífilis en la población negra, de nivel sociocultural bajo en el estado de Alabama) en los dos periódicos más influyentes de Estados Unidos, *The Washington Star* y *The New York Times*.

El *Informe Belmont* establece los criterios generales aceptados por nuestra tradición cultural, que sirven como justificación básica para la mayoría de las situaciones particulares, y en la evaluación de la conducta humana. Está estructurado en tres partes: en la primera, se define y diferencia lo que es investigación de lo que se considera práctica clínica, en base al objetivo que se pretende en cada caso. Así, la investigación debe ser dirigida a generar conocimiento, contestando a preguntas cuyas respuestas desconocemos. Es decir, se plantea una hipótesis y se diseña un estudio con la metodología más apropiada para responder a la pregunta planteada. Requiere, por ejemplo, establecer el número mínimo y criterios para la selección de los pacientes que deben ser incluidos y evaluados al final del estudio, para poder considerar que la respuesta obtenida es cierta y que sus conclusiones pueden generalizarse.

En la segunda parte del *Informe Belmont* se definen los principios éticos básicos que deben ser respetados en cualquier tipo de investigación: respeto por las personas o principio de autonomía, beneficencia y justicia, entendiendo esta como justicia distributiva.

El *principio de respeto por las personas* implica el derecho de cada persona a tomar sus propias decisiones, y el deber de los demás de respetarlas. En principio, cualquier persona es capaz de tomar sus propias decisiones, es decir, es autónoma; pero si esta capacidad está disminuida o anulada, o en los menores de edad a los que no se les reconoce esta capacidad, este principio establece que otro (representante o tutor) debe «representarle» en la toma de decisiones.

El *principio de beneficencia*, tal y como está definido en el *Informe Belmont*, incluye al que posteriormente se consideró como otro diferente, el *principio de no maleficencia*. Ambos principios tienen que ver con la relación beneficio-riesgo de una intervención. Sin embargo, no son lo mismo. Así, el principio de beneficencia, que implica hacer el bien (aquello que es beneficioso para una persona, o la relación beneficio-riesgo es favorable) siempre debe ir unido al consentimiento del sujeto. No todo lo que es bueno para mí es bueno para el otro. Sin embargo, el principio de no maleficencia está más relacionado con el *primum non nocere* del juramento hipocrático. Es decir, no debemos hacer daño a nadie aunque nos lo pida, o realizar aquellas intervenciones en las que la relación beneficio-riesgo, *a priori*, es desfavorable.

El *principio de justicia*, en el citado informe, se refiere a que la distribución de cargas y beneficios para una persona o grupo de personas ha de ser equitativa (justicia distributiva). Es decir, en el caso de la investigación, no se considera ético, por ejemplo, que la investigación con medicamentos se realice en un país que

no va a poder comprar (pagar el precio) o ese medicamento no está disponible (ver párrafo sobre la DoH-Edimburgo 2000). No consiste en repartir a todos por igual, sino a cada uno según sus necesidades, de forma que se favorezca a los más vulnerables o necesitados.

Finalmente, en la tercera parte del *Informe Belmont* se describe cómo se aplican en la práctica estos principios. Así, el respeto por las personas se garantiza mediante la obtención del consentimiento informado y manteniendo la confidencialidad, de acuerdo a las preferencias de cada persona y situación. Dado que para consentir la persona ha de tener capacidad, cuando esta no se reconozca (menores) o se haya perdido (por incapacitación judicial), se debe solicitar el consentimiento por sustitución a los representantes legales (en el caso de los menores, los padres o tutores).

Para que el consentimiento sea válido, es preciso que, al menos, incluya tres elementos: información suficiente; comprensión de la información; y voluntariedad para poder decidir. El consentimiento no será válido si se da insuficiente información (a veces tampoco si es excesiva, *infoxicación*); esta se transmite de forma que no es comprensible (frases muy largas, frecuentes abreviaturas o acrónimos, terminología o jerga profesional, etc.); o si existe presión externa o influencia indebida, en cualquiera de sus grados (de mayor a menor: coacción, manipulación o persuasión).

Los principios de beneficencia y no maleficencia se aplican en la práctica, en el caso de la investigación, teniendo en cuenta

que: exista una justificación clara y oportuna para la misma; no se someta a los participantes a riesgos desproporcionados (tanto por pruebas innecesarias, uso no justificado de placebo, incompetencia del equipo investigador); y la metodología sea la correcta (ya se sabe que «lo que no es correcto desde el punto de vista metodológico, es inaceptable desde el punto de vista ético»). En definitiva, que permita extraer conclusiones, positivas o negativas, porque el estudio demuestra tener validez interna (los resultados son creíbles) y validez externa (los resultados son generalizables).

El principio de justicia distributiva se aplica haciendo que los recursos, por definición, siempre escasos, sean distribuidos de la mejor manera o de la forma más eficiente. La priorización, a lo largo de la historia, se ha justificado tanto por llegar a un mayor número de personas como por destinar los recursos a aquellas situaciones en la que son más eficientes (utilitaristas).

Otros documentos que incluyen aspectos éticos relacionados con la investigación, y principalmente con la investigación de medicamentos, son las guías elaboradas por organismos internacionales como la CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) o las *Normas de Buena Práctica Clínica*.

Las *Guías CIOMS* (1982) han sido revisadas en 2016. Constituyen una serie de *pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos* (CIOMS, 2016). Estas directrices indican la forma de aplicar los principios éticos establecidos en la DoH, particularmente en entornos de bajos recursos, dadas sus circunstan-

cias socioeconómicas, leyes y reglamentos, y disposiciones ejecutivas y administrativas.

Finalmente, el documento denominado *Normas de Buena Práctica Clínica (BPC-1997)* y revisado recientemente (3), se consensó en las reuniones internacionales de armonización (International Conference of Harmonization-ICH) (4) en las que participan representantes de las agencias con competencias en la autorización y registro de medicamentos de tres regiones: Norteamérica (FDA), Europa (EMA) y Japón (MHLW/PMDA), junto con representantes de la industria farmacéutica de esas mismas regiones (PhRMA, EFPIA y JPMA, respectivamente). El objetivo de estas conferencias es consensuar los documentos, relacionados con las exigencias reguladoras en la investigación y desarrollo de medicamentos, con el objetivo principal de lograr el reconocimiento mutuo de los resultados, independientemente de dónde se hayan realizado los ensayos clínicos, si estos se han adaptado a las guías correspondientes (eficacia, seguridad, calidad y otras). Entre otras, incluye algunos de los aspectos éticos como la obtención del consentimiento informado y la revisión por un comité de ética de la investigación (ver más adelante), pero no es la finalidad de las normas de *BPC* establecer un estándar ético, como sí pretenden el resto de documentos hasta ahora mencionados.

III. COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Los comités de ética de la investigación (CEI) tienen su origen en la década de los años sesenta,

y surgen de forma paralela en Reino Unido como una propuesta del Real Colegio de Médicos de Londres (Royal College of Physicians of London) y en Estados Unidos, donde se establece su creación en unas directrices del Servicio Público de Salud (Public Health Service). En ambos casos, se les encomienda a estos comités (Research Ethics Committees —REC— en Reino Unido, e Institutional Review Board —IRB— en Estados Unidos) la valoración ética de los proyectos de investigación en los que participen seres humanos. En España, se crean los comités de ensayos clínicos mediante el Real Decreto 944/1978, y están ligados desde entonces a la legislación sobre medicamentos.

Aunque el paso realmente importante para el funcionamiento de los comités de ética en investigación clínica (CEIC) fue con la publicación de la Ley 25/1990 del Medicamento, y su desarrollo mediante el Real Decreto 561/1993. Por primera vez, una legislación nacional incluía, se podría decir, un cuerpo doctrinal, en el sentido de promover la formación a partir de una norma de ámbito nacional. Así, se incluyeron una serie de definiciones consensuadas previamente en un grupo de trabajo multidisciplinar formado por personas del ámbito de aplicación de la norma (miembros de los Comités de Ensayos Públicos (CEC), investigadores de los centros hospitalarios, industria farmacéutica y personal técnico del Ministerio de Sanidad) además de actualizar los procedimientos administrativos, y alinearlos con los existentes en otros países de nuestro entorno, fundamentalmente la legislación de algunos países europeos y la legislación federal de Estados Unidos (en

ese momento no existían todavía guías unificadas en la Unión Europea, ni tampoco la ICH). El resultado de estas consultas fue una publicación del Ministerio de Sanidad (Monografía técnica n.º 17, dedicada a los *Ensayos Clínicos en España 1982-1988*, que rápidamente se agotó).

Las comunidades autónomas, en el ejercicio efectivo de su competencia en la ejecución de la legislación farmacéutica, fueron publicando normas de diferente rango (órdenes o decretos) para regular el procedimiento de acreditación de los CEIC. En algunos casos, como es el Decreto 39/1994, de la Comunidad de Madrid aún vigente, para la acreditación de los CEIC se realizaban dos inspecciones: una, para la acreditación provisional (ver si se cumplían los requisitos legalmente establecidos); y seis meses después, una segunda inspección para verificar si cumplían sus funciones y las normas de funcionamiento establecidas en sus propios procedimientos normalizados de trabajo (PNT). Solo si esto era cierto se emitía la Resolución de Acreditación definitiva por un período de cuatro años.

Hasta que la transposición a la legislación nacional (Real Decreto 223/2004) de una directiva europea (2001/20/CE), estableció el procedimiento de «Dictamen Único», los CEIC, según el ámbito de actuación (centro-hospital, área o región) eran los órganos colegiados responsables de garantizar que los ensayos clínicos con medicamentos cumplían los requisitos metodológicos, éticos y legales que garantizaban la seguridad de los pacientes que participan en un ensayo clínico. Estaban familiarizados con los procedimientos de atención y asistencia sanitaria propia de su

ámbito, conocían generalmente a los investigadores, y aunque era una asignatura pendiente de aprobar, se empezaba a trabajar en el seguimiento de los ensayos por parte de los CEIC.

La puesta en marcha del Dictamen Único fue inicialmente un poco caótica, por no ir acompañada de un buen funcionamiento del centro coordinador de CEIC, establecido en la legislación. Los promotores, generalmente la industria farmacéutica, fueron seleccionando entre los CEIC existentes a aquellos que le parecieran más apropiados (en base a la agilidad en la evaluación) y se concentró la mayor parte de la actividad en unos pocos CEIC. En esta etapa, aunque había un CEIC *de referencia*, intervenían todos los CEIC *implicados* en la evaluación de los aspectos locales del estudio. Es decir, conocían y opinaban sobre los ensayos clínicos a realizar en su ámbito.

La publicación de la Ley 14/2007, de investigación biomédica, no mejoró la situación; más bien ayudó a complicarla aún más. Por una parte, excluía de su ámbito de actuación a los ensayos clínicos, y por otra, copiaba párrafos enteros del Real Decreto de 2004. Además, en una disposición adicional condicionaba la vigencia de los CEIC, únicamente hasta que se constituyeran los comités de ética de la investigación (CEI) a los que reconocía no solo el ámbito de los ensayos clínicos con medicamentos (al sustituir a los CEIC), sino cualquier otro tipo de investigación en personas, estudios a partir de muestras biológicas humanas y con datos personales (puede ampliarse la información sobre los CEIC/CEI en Galende, 2008).

Finalmente, y aunque la entrada en vigor del nuevo Reglamento Europeo (5) está condicionada a la puesta en marcha y el correcto funcionamiento del portal europeo de ensayos clínicos, en España, se ha publicado un nuevo Real Decreto (6) que hace efectiva la opinión única por Estado miembro (EM) en la Unión Europea. Es decir, únicamente un CEI junto con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite el dictamen sobre un ensayo clínico a realizar en España.

Para que un CEI pueda evaluar ensayos clínicos con medicamentos y otros estudios con medicamentos o productos sanitarios, debe cumplir todos los requisitos establecidos en el Real Decreto 1090/2015, y ser reconocido como tal por la AEMPS dándole el nombre de CEIm. Actualmente, los CEIm que no son elegidos por el promotor para emitir el dictamen desconocen los ensayos que se llevan a cabo en su ámbito (salvo que se hayan «reorganizado» para tener esa información). Es decir, no hay ni obligación legal de informar, ni se ha consensuado procedimiento alguno de notificación, lo que hace casi imposible el seguimiento del ensayo por parte de un CEIm, una vez que ha sido autorizado.

No cabe duda de que, desde el punto de vista de la ética, se ha retrocedido bastante en el tiempo. Parece que se ha olvidado la importante labor que estos comités tienen encomendada: garantizar la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos con medicamentos, mediante la comprobación del cumplimiento de los aspectos metodológicos, éticos y legales, antes de su autorización, y para

seguir ofreciendo esta garantía a lo largo del ensayo, realizando su seguimiento. La globalización, los intereses económicos y otros factores locorregionales, han condicionado que la reducción en los plazos de evaluación y puesta en marcha de los ensayos clínicos («ser competitivos») nos ha llevado a esta situación.

En su día a día, los CEIm, al evaluar los ensayos clínicos con medicamentos, deben prestar atención al cumplimiento de los principios éticos básicos antes referidos, y ver si la aplicación práctica de los mismos se realiza correctamente. Comprobar si está suficientemente justificada la realización del estudio (no debe ser innecesario, ni repetitivo), si la metodología es adecuada al objetivo propuesto, si la selección de la muestra es equitativa, que los participantes no van a correr riesgos desproporcionados o injustificables, si se especifica cómo se va a obtener el consentimiento informado válido (con todos sus elementos: información mínima, adaptada en cada caso para asegurar su comprensión y que la decisión se haga de forma voluntaria, sin presión externa o influencia indebida) y, además, que se mantiene a lo largo del ensayo, un cierto grado de «equiponderación» terapéutica (*clinical equipoise*), es decir, que en todos los brazos o grupos de estudio la posibilidad de recibir un tratamiento eficaz es similar, o dicho de otra forma, a las intervenciones que se comparan, *a priori*, se les presume que pueden tener la misma o similar eficacia y/o seguridad.

Otro aspecto ético que deben considerar los CEIm, pero que requeriría un análisis más profundo, es el hecho de que la investigación clínica con medica-

mentos que se realiza en España, habitualmente se hace en centros públicos, que aunque se les compense económicamente por los gastos extraordinarios que genere la participación de sus pacientes en un ensayo clínico, puede incidir de forma negativa en el cumplimiento del principio de justicia distributiva. Solo dos apuntes al respecto: uno, las prioridades no las marca el sistema (SNS); y dos, las pruebas a realizar en los participantes como consecuencia del estudio pueden interferir con la asistencia sanitaria, por ejemplo, aumentando las demoras y listas de espera (diagnósticas y ocasionalmente quirúrgicas).

IV. ASPECTOS ÉTICOS EN LA FASE DE AUTORIZACIÓN Y REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS

Como se ha visto en otros artículos de este monográfico, los medicamentos, una vez concluida la fase preclínica (estudios en animales de experimentación y otros estudios de laboratorio) y una vez estandarizados los procedimientos para su fabricación, comienza la fase de investigación clínica. Es decir, los estudios que se realizan en personas voluntarias (pacientes o sanos). Aunque las fases de investigación y desarrollo pueden ser ligeramente diferentes, incluso solaparse, dependiendo del tipo de fármaco y la indicación (patología o condición médica) para la que se está probando, habitualmente se clasifican los ensayos clínicos en función de su objetivo. Así, desde los estudios de tolerabilidad (seguridad), farmacocinética (incluidos los de bioequivalencia) o farmacodinamia, que suelen ser los iniciales a realizar en voluntarios sanos (fase I); pasando

por los que exploran las dosis y posología más adecuadas en grupos homogéneos (en cuanto a los criterios de selección, tiempo de evolución y patología) que constituyen la fase II; hasta llegar a los realmente importantes de cara a la posible autorización de comercialización del fármaco, o fase III, cuyo objetivo es demostrar eficacia en unas condiciones, que aunque en investigación, cada vez se irán pareciendo más a la práctica clínica.

Si en la fase de investigación los problemas éticos más importantes a los que se enfrentan los CEI suelen tener que ver con los diseños más apropiados, la asignación aleatoria a los diferentes grupos de estudio, la utilización de placebo, o el consentimiento informado, en la fase de autorización y registro, las agencias regulatorias deben considerar no solamente si los resultados son positivos, sino también si los ensayos tienen las referidas validez interna y externa, se han cumplido las normas de buena práctica clínica, etc. Todo ello, relacionado con los principios de no maleficencia, pero interpretado desde la obligación moral y legal del Estado de solo autorizar medicamentos seguros y eficaces.

Así, desde el punto de vista de la ética, lo primero que es exigible a cualquier fármaco para ser autorizado es que sea eficaz, luego efectivo y finalmente eficiente.

Sin embargo, la eficacia no siempre ha sido demostrada. Un estudio publicado en el *British Medical Journal* (Davis, et al., 2017), concluye que «de los medicamentos oncológicos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento, entre los años 2009 y 2013, solo la mitad de

las indicaciones autorizadas suponían un aumento en la supervivencia de los pacientes oncológicos o en la calidad de vida de los pacientes respecto a las alternativas comparadas (otros tratamientos, placebo o añadidos al tratamiento estándar)».

En la citada publicación, los autores se cuestionan entre otras cuestiones, que las agencias reguladoras admitan estudios en los que el diseño no es el más apropiado, o que se considere la eficacia en base a los resultados sobre variables intermedias, que carecen de significación clínica y, por tanto, no son relevantes ni para el paciente ni para los clínicos.

Tampoco, tras un período poscomercialización entre tres y ocho años (media de 5,4 años), pudo demostrarse su efectividad, condición imprescindible para demostrar su eficiencia. Los autores concluyen, además, que en el período *posmarketing* tampoco se ha generado nueva información que permita guiar a pacientes, médicos o gestores sobre las condiciones de financiación de los medicamentos.

V. ASPECTOS ÉTICOS EN LA FINANCIACIÓN PÚBLICA DE LOS MEDICAMENTOS INNOVADORES

Una de las diferencias más claras entre los mercados, en cuanto a los medicamentos se refiere, de Estados Unidos y Europa es la financiación en mayor o menor grado de los medicamentos por parte del Estado. Esto tiene gran importancia desde el punto de vista ético, en relación con el principio de justicia distributiva. En primer lugar porque obliga a una mejor distribución

de recursos, es decir, a financiar el medicamento más eficiente (de manera simplificada, el más eficaz y menos caro) o promover políticas como la utilización de medicamentos genéricos (a igual eficacia el más barato).

La irrupción de la denominada «medicina de precisión» (7) ha implicado nuevas estrategias en el desarrollo de los medicamentos, aplicables solo a subgrupos de pacientes con una misma enfermedad. Por ejemplo, en el caso de los medicamentos oncológicos, la implicación de algunos marcadores genéticos en determinados tipos de cáncer ha permitido identificar subgrupos de pacientes respondedores a determinados tratamientos.

Sin embargo, hasta ahora, la medicina de precisión solamente ha demostrado que mejora la eficiencia pronóstica y terapéutica en situaciones muy concretas. Entre las principales limitaciones, y relacionadas con la determinación de los biomarcadores, están: la validez analítica (precisión y fiabilidad de las pruebas); la validez clínica (sensibilidad y especificidad); y finalmente la utilidad clínica (producir un impacto favorable desde el punto de vista de la prevención o tratamiento) sin generar conflictos éticos.

Además, para ser incorporada a la práctica clínica debe demostrar, mediante rigurosos estudios que lo avalen (como cualquier otra innovación de este tipo), ser coste-eficiente y no únicamente en un pequeño grupo de pacientes.

Desde el punto de vista ético, el problema que se plantea excede al ámbito privado. No es cuestión de preferencias (principio de autonomía) cuando la eficacia/efectividad está en entredicho,

o esta solamente se consigue para un pequeño subgrupo de pacientes. El problema pasa a ser de la sociedad, ya que la inequidad en el acceso y el alto coste de los nuevos tratamientos inciden en el principio de justicia distributiva, obligando a los agentes decisores a priorizar la distribución de los recursos disponibles, por definición siempre escasos, de la forma más equitativa y eficiente.

VI. CONCLUSIONES

Es frecuente que en los foros de debate sobre la investigación y desarrollo de medicamentos, y con cierta frecuencia en los que se habla de innovación, se reserve algún espacio de diálogo para los temas éticos. Sin embargo, ni la sociedad en su conjunto ni, en general, los sectores implicados en este tema están lo suficientemente familiarizados con el método de análisis ético. El método deliberativo, habitual en los comités de ética asistencial, también debería utilizarse en los CEIm. La multidisciplinariedad de ambos comités permite y fomenta la deliberación (incorporando siempre diferentes puntos de vista), aunque analizando los casos (protocolos) de manera individualizada, contextualizando, valorando las diferentes aproximaciones posibles para abordar cada situación o propuesta, y teniendo siempre en cuenta las consecuencias pre-visibility de tomar una u otra (o ninguna) decisión.

NOTAS

(*) Profesora colaboradora en la UCM.

(1) <http://www.bioeticas.org/bio.php?articulo265>

(2) https://ori.hhs.gov/education/products/mass_cphs/training_staff/RCRspan/RCRBelmontReport.htm

(3) <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

(4) <http://www.ich.org/products/guidelines>

(5) Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014.

(6) Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. (BOE núm. 307, de 24 de diciembre)

(7) Prevención o tratamiento aplicado, en función de las necesidades individuales de los pacientes, determinadas a partir de las características genéticas, de biomarcadores, fenotípicas o psicosociales, que distinguen a unos enfermos de otros, a pesar de tener una presentación clínica similar.

BIBLIOGRAFÍA

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, AMM (2017). Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18.ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964. AMM. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

— (2016). Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos. Adoptada por la 53.ª Asamblea General de la AMM, Washington DC, EE.UU. octubre 2002 y revisada por la 67.ª Asamblea General de la AMM, Taipei, Taiwán, octubre 2016. AMM. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>

BEECHER, H. K. (1966). Ethics and Clinical Research. *NEJM*, 274, pp. 367-372.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANISATIONS OF MEDICAL SCIENCES, CIOMS (2016). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Humans*. 4.ª ed. Geneva: CIOMS. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: <https://cioms.ch/shop/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>

<p>DAVIS, C., NACI, H., GURPINAR, E., POPLAVSKA, E., PINTO, A. y AGGARWAL, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort</p>	<p>study of drug approvals 2009-13. <i>BMJ</i>, 359, j4530.</p> <p>GALENDE, I. (2008). <i>La ética en investigación clínica y los Comités de Ética en Investigación Clínica</i>. Madrid:</p>	<p>Fundación AstraZeneca. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: http://www.ancei.es/documentos/Gu%EDas%20Operativas/_1.%20La%20C9tica%20en%20investigaci%F3n%20cl%EDnica%20y%20los%20CEIC.pdf</p>
--	--	---