

6

¿Es necesario que los ensayos clínicos  
sean tan complejos?

Un intento de simplificarlos sin menoscabar su calidad

GONZALO CALVO ROJAS  
MOHAMMED EZZELDIN SHARAF  
JOAQUÍN S. PEÑATARO

## SUMARIO

1. Introducción .....	180
2. La necesidad de un enfoque simplificador .....	180
3. Algunas propuestas para aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos .....	182
3.1. Aspectos de diseño .....	183
3.2. Realización del ensayo clínico .....	187
4. Reflexiones finales .....	189
Referencias .....	191

### LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los ensayos clínicos actuales se diseñan para responder a diversas preguntas, en ocasiones complejas. Para ello se utilizan diseños innecesariamente complicados, en grupos de pacientes alejados muchas veces de la supuesta población diana final. Los ensayos clínicos a gran escala en enfermedades cardiovasculares constituyen una indicación en la que se ejemplifica particularmente bien este tipo de diseños.
2. Este tipo de estudios complican su ejecución y, con frecuencia, dificultan la obtención de respuestas a preguntas que importan a la comunidad científica y a los pacientes.
3. La optimización y racionalización de los ensayos clínicos, teniendo en cuenta una serie de consejos y pautas simplificadoras, pueden ayudar a facilitar su realización y a abaratar su coste, sin que por ello se perjudique la integridad y robustez de los resultados.
4. Se hace necesaria la colaboración de los diferentes actores-participantes en el ensayo clínico (pacientes, investigadores, monitores, compañías farmacéuticas, reguladores, legisladores...) con el fin de conseguir consolidar un escenario que permita la realización de ensayos clínicos eficientes, con diseño racional y ejecución sencilla, eliminando los obstáculos que actualmente dificultan el desarrollo de la investigación clínica mundial. No solo es importante llevarlo a cabo; también es imprescindible comenzar a desarrollarlo lo antes posible, dada la importancia de sus implicaciones.

## 1. INTRODUCCIÓN

La obtención de pruebas sólidas de eficacia y seguridad —habitualmente obtenidas a través de ensayos clínicos de gran tamaño— es esencial para la búsqueda de nuevas y mejores terapias. Estos datos son necesarios para el progreso de la ciencia, para sustentar la práctica clínica diaria y la autorización de nuevos medicamentos. La complejidad, el tamaño, la duración y los costes de la realización de ensayos clínicos se han incrementado de forma ininterrumpida durante las últimas décadas, teniendo como resultado una carga enorme de recursos y la limitación de las oportunidades de desarrollo de fármacos en numerosas áreas terapéuticas (véase capítulo 3). Las enfermedades cardiovasculares constituyen un paradigma de este complejo escenario que describimos. En paralelo, la eficiencia de los ensayos clínicos también ha disminuido. Los ensayos clínicos a gran escala se han convertido en estudios demasiado complejos y caros, con un menor potencial para responder a preguntas clínicas importantes, retrasando así la investigación, y finalmente poniendo en peligro su propia viabilidad.<sup>1</sup>

Se hace necesario desarrollar maneras más eficientes —y menos caras— de realizar ensayos clínicos con asignación aleatoria, mediante el compromiso de los diversos protagonistas participantes.

## 2. LA NECESIDAD DE UN ENFOQUE SIMPLIFICADOR

Durante las últimas tres décadas, el manejo basado en la evidencia de las enfermedades cardiovasculares (tanto en

el tratamiento como en la prevención) ha mejorado considerablemente las expectativas y la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las dos patologías cardiovasculares más frecuentes, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. Los tiempos en los que estudios relativamente pequeños eran suficientes para mostrar efectos terapéuticos de gran magnitud han llegado a su fin<sup>2</sup> (tabla 1). Añadido a este factor, en los últimos años se ha producido un incremento progresivo de la complejidad de los ensayos clínicos como un intento de dar respuesta a un problema que se antoja multifactorial: el aumento progresivo de los requerimientos reguladores,<sup>3,4</sup> la sistemática aversión al riesgo de una industria farmacéutica excesivamente conservadora y de un entorno regulador cada vez más paternalista, junto a las habituales complejidades legales y administrativas asociadas a la realización de los estudios clínicos.

En un cuestionable intento de asegurar la «calidad» se ha puesto un especial énfasis en eliminar cualquier fuente potencial de error, lo cual ha tenido el resultado paradójico e inesperado de disminuir y dificultar la realización de ensayos clínicos, sin que, a su vez, se hayan producido mejoras sustanciales en su calidad.

Este ahínco en pos de la complejidad sí ha tenido, sin embargo, un efecto directo en el incremento de los costes y la carga burocrática, en la predilección por diseños innecesariamente complejos, y en la avidez por obtener datos superfluos y la selección de poblaciones diáspora artificiales.<sup>5</sup> Diversas estimaciones apuntan a que los costes se podrían re-

*Tabla 1. Tratamientos que han demostrado disminuir la mortalidad en enfermedades cardiovasculares. Modificado de Granger y McMurray<sup>2</sup>*

		Reducción del número de muertes		
Terapia	Indicación	N.º pacientes	Relativa	Absoluto
Aspirina	IM	19.077	30%	3,8%
Trombolisis	IM	58.000	18%	1,8%
Beta-bloqueantes	IM	28.970	13%	1,3%
IECAs	IM (fase temprana)	98.500	7%	0,5%
IECAs/ARA-II	IM (fase tardía)	15.100	17%	2,8%
IECAs/ARA-II	Post-IM, IC	5.966	26%	7,0%
Eplerenona	Post-IM, IC	6.632	15%	2,3%
Estatinas	Prevención 2. <sup>a</sup>	20.536	13%	1,8%
IECAs	Prevención 2. <sup>a</sup>	9.297	17%	1,9%
Beta-bloqueantes	IC	10.480	37%	4,8%
Espironolactona	IC	1.663	30%	11,0%
IECAs/ARA-II	IC	2.569	16%	4,5%

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

IC: insuficiencia cardíaca.

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

IM: infarto de miocardio.

Post-IM: postinfarto de miocardio.

ducir de un 80 a un 30%, a través de una serie de medidas sencillas destinadas a mejorar los ensayos clínicos.<sup>6</sup>

A día de hoy, muchos tratamientos en diferentes especialidades médicas, y, en particular, en patología cardiovascular, se basan en la combinación de una gran variedad de instrumentos terapéuticos que, en un buen número de casos, no están sustentados por las pruebas científicas que amparen las condiciones de uso en las que se utilizan. Se hace por

tanto imperiosa la necesidad de invertir la creciente tendencia al aumento de la complejidad de los ensayos clínicos, de tal manera que se pueda responder a preguntas relevantes de forma eficiente y barata. No deja de ser paradójico, a su vez, que las demandas reguladoras tiendan a divergir progresivamente del tipo de información requerida para la toma de decisiones en los sistemas de salud.<sup>7</sup> La información requerida para la aprobación de un nuevo medicamento no

debería estar muy lejos de la necesaria para posicionarlo en terapéutica, al menos en aquellos grupos de pacientes en los que la necesidad es mayor.

Esta convergencia, al menos parcial, podría evitar en buena medida enfoques redundantes e innecesarios, a la vez que facilitaría a reguladores, clínicos y decisores el disponer de la información necesaria para poder tomar decisiones acertadas. Estos objetivos solo se pueden acometer a través de grandes ensayos clínicos, realizados en ámbitos de asistencia sanitaria representativos de la población a la que van dirigidos, con diseños y ejecución simplificados.

### 3. ALGUNAS PROPUESTAS PARA AUMENTAR LA EFICIENCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Al final «no es solo el tamaño lo que importa», sino el diseño y la realización del estudio con un enfoque dirigido al uso eficiente de los recursos, a la vez que a garantizar la seguridad de los pacientes. Para ello, habría que preservar aquellas características de los ensayos clínicos que aseguran la obtención de una información no sesgada, en tanto que aparece como perfectamente legítima la opción de simplificar aquellos procedimientos que, sin contribuir de forma esencial a la calidad de los resultados, comprometen de forma importante la viabilidad de los estudios.

Los elementos guía en la planificación y ejecución de estudios más sencillos no difieren, en esencia, de los principios que deben guiar toda investigación clínica razonable, y que en los últimos años se han subvertido en aras

de una pretendida protección de los sujetos participantes.

En palabras sencillas, estos principios deberían estar dirigidos a que:

- los pacientes reciban (y permanezcan en) el tratamiento asignado de forma aleatoria;
- se complete el seguimiento y se maximice la consecución del objetivo principal;
- se adopten suficientes medidas de seguridad contra los sesgos en la determinación de objetivos clínicamente relevantes (aleatorización, análisis por intención de tratar, enmascaramiento);
- se preserven los derechos de los pacientes;
- exista un plan de monitorización adecuado y ajustado a los riesgos, junto a una retroalimentación y mejora continuada de las medidas de calidad durante la realización del ensayo.

La calidad puede convivir (y de hecho tiende a hacerlo) con la sencillez. La planificación y el diseño de proyectos largos, caros y de difícil ejecución solo tiene sentido si se antepone el interés de los beneficiarios últimos, los pacientes. Pasos sencillos, como: a) el planteamiento de objetivos claros, entendibles e importantes, b) el asegurar una estimación robusta de los efectos del tratamiento, o c) la ejecución de los estudios en escenarios clínicos reales, ayudan en gran manera a mejorar la aplicabilidad de los resultados. La búsqueda de la sencillez y la eficiencia en la investigación clínica con medicamentos puede y debe perseguirse en todos los estadios del desarrollo de un estudio (tabla 2).

### 3.1. Aspectos de diseño

La simplificación de los ensayos clínicos se puede conseguir en muchas áreas, pero debe comenzar por el diseño. Cada ensayo clínico presenta sus propios desafíos y necesidades, en términos de gestión del riesgo y de oportunidades de simplificación. Es esencial identificar las oportunidades de mejora y focalizar el diseño en la obtención de datos de manera eficiente y dirigida, destacando los elementos relevantes y evitando distracciones innecesarias que consumen recursos y penalizan el seguimiento.

#### 3.1.1. Población a estudio

Hoy en día, con demasiada frecuencia, los fármacos se estudian en poblaciones restringidas que no son representativas de la gran mayoría de la población enferma. En algunas ocasiones ello se lleva a cabo para maximizar la probabilidad de detectar el efecto del tratamiento. A veces, es simplemente una estrategia para definir una «población única», que se diferencie de las poblaciones definidas en indicaciones terapéuticas ya aprobadas para otros medicamentos similares. Todo ello está encaminado al cumplimiento de los requerimientos reguladores, al mismo tiempo que se preserva la *singularidad* del nuevo fármaco

Tabla 2. Propuestas para racionalizar el diseño y ejecución de los ensayos clínicos

Diseño	Población a estudio	Población de pacientes representativa de la población general con la enfermedad
	Objetivo principal	Basado en eventos
		Evitar el uso de variables compuestas complejas y exigentes.
		Uso óptimo de eventos clínicos: número total de eventos frente al primer evento
	Asignación	Definición clara de la variable
		Optimización del cuaderno de recogida de datos
		Si la asignación es ineludible, considerar asignación adaptativa/selectiva
	Plan de recogida de datos	Extensión limitada en la recogida de datos
		Monitorización de seguridad adaptada a los riesgos potenciales
		Considerar una monitorización de seguridad más intensiva en subgrupos de pacientes

en un entorno altamente competitivo. Sea cual sea la causa, la consecuencia es la definición de poblaciones *artificiales* muy poco representativas de la población diana que necesita el tratamiento.

Las recomendaciones y el asesoramiento regulador tienen un impacto fundamental en las políticas de desarrollo de fármacos por parte de la industria farmacéutica.<sup>8</sup> Estas recomendaciones priman los diseños enfocados a demostrar el efecto neto de un fármaco en condiciones idealizadas, en detrimento de la misión básica de la investigación clínica, que es la de determinar el papel de un fármaco concreto en el manejo de los pacientes en la práctica clínica habitual y el valor que añade a las terapias alternativas existentes.

Es verdad que el desarrollo clínico de un medicamento debe contemplar la realización de estudios explicativos, encaminados a determinar la contribución neta del medicamento al efecto terapéutico global. Sin embargo, mantener esa exigencia no es en absoluto incompatible con la incentivación de estudios clínicos en los que al menos pueda estimarse el valor real de esa contribución al manejo práctico de los pacientes.

### 3.1.2. Objetivo principal

Los estudios basados en eventos con variables compuestas son habituales en ensayos clínicos terapéuticos, y la norma en estudios en patología cardiovascular. La utilización de variables compuestas está plenamente justificada como un intento de integrar el efecto del tratamiento y como un medio legítimo para asegurar un poder estadístico razonable. Los componentes del objetivo compuesto

deberían ser pocos, individualmente de relevancia clínica, y todos ellos deberían contribuir al efecto global del fármaco, de tal manera que el componente más *blando* no sea el que en último término determine los resultados del estudio.<sup>3,9</sup> En este sentido, los objetivos que se ven afectados en direcciones opuestas por una misma estrategia terapéutica, como es el caso del beneficio neto obtenido por los fármacos antitrombóticos, complican enormemente la interpretación de los resultados de los estudios, al combinar en una misma variable aspectos relacionados con la eficacia y la seguridad.

Eficacia y seguridad son elementos igualmente importantes al determinar la aceptabilidad de un medicamento en una indicación, pero su análisis conjunto debe ser un paso posterior a que ambos aspectos se hayan analizado por separado. Combinar ambos elementos en una misma variable puede tener una enorme influencia en los resultados obtenidos en el análisis primario del estudio, no siempre desprovistos de una intencionalidad a veces discutible. Continuando con el ejemplo del «beneficio neto», modificaciones aparentemente banales en la clasificación de la gravedad de los sangrados pueden cambiar drásticamente el sentido del resultado de un mismo estudio.<sup>10,11</sup>

Habitualmente, el tiempo hasta el primer evento es el enfoque preferido para analizar los eventos en estudios cardiovasculares, lo cual implica una pérdida substancial de información al ignorar la existencia de acontecimientos recurrentes. Existe un creciente entusiasmo en los métodos de análisis que se enfocan no solo en la prevención

del primer evento, sino también en la reducción del número total de eventos, particularmente para tratamientos que pueden continuarse a pesar de la concurrencia de acontecimientos no mortales. Este hecho podría aumentar la potencia de un estudio en el que muchos pacientes pueden tener múltiples eventos.<sup>12</sup>

### 3.1.3. Adjudicación

Los principales objetivos de la adjudicación es reducir el sesgo y actuar como un sistema de control de calidad. La necesidad de adjudicar las variables depende de una variedad de factores que incluyen: el grado de enmascaramiento, la naturaleza de la variable en cuestión, la complejidad de su definición y el nivel de experiencia de los investigadores. La asignación, sin embargo, es una actividad costosa y que conlleva tiempo, y a menudo tiene poco efecto en la determinación del efecto del tratamiento en un ensayo clínico. Evaluaciones formales de resultados adjudicados y no adjudicados de los principales estudios cardiovasculares más representativos muestran (al menos para algunos resultados) que la adjudicación no siempre es necesaria.<sup>13</sup> Mientras que se acepta que la adjudicación es aconsejable en ocasiones, existen diversas estrategias para minimizar el grado de asignación necesaria:

- Definición clara de las variables principales, evitando en la medida de lo posible la interpretación subjetiva de los datos. A este respecto, algunas de las cuestiones reguladoras respecto a la aceptabilidad de la mortalidad cardiovascular como componente del objetivo primario no se sustentan en

la creencia de que el fármaco puede afectar la mortalidad no cardiovascular, sino más bien en el hecho de que la mortalidad cardiovascular a menudo se define de manera subjetiva, excluyendo las causas de mortalidad cardiovascular que podrían estar influenciadas por los tratamientos del estudio, o bien dejando amplio margen a los investigadores para decidir si una muerte puede ser considerada como cardiovascular o no. Este hecho puede ser de mayor envergadura en un ensayo clínico abierto (no enmascarado), mucho más sujeto a errores sistemáticos. Una definición sencilla y, cuando sea apropiado, conservadora de la causa específica de muerte es, en estos casos, de gran ayuda. Un ejemplo podría ser el considerar como muerte cardiovascular, por defecto, a cualquier muerte en la que no se pueda establecer firmemente su origen no cardiovascular.

- Optimizar el diseño de los cuadernos de recogida de datos, ayudando al investigador a recoger los elementos que engloban la definición de los eventos de una forma sistemática. Debe existir una definición clara de cuáles son estos elementos y de cómo disminuir la probabilidad de que se produzcan interpretaciones subjetivas. En muchas ocasiones, una recogida de datos adecuada en el cuaderno simplifica la asignación y facilita un proceso que, en realidad, puede ser automatizado en la gran mayoría de los casos.<sup>14</sup>
- Utilizar una adjudicación adaptativa, en la que la adjudicación se aplique en una cohorte inicial de pacientes, para que

después la decisión se tome en función de puntos temporales predefinidos.

- Usar una adjudicación selectiva y simplificada para variables más subjetivas (por ejemplo: hospitalización por causa específica o necesidad de procedimientos de revascularización) o en base a una selección aleatoria de los pacientes (véase capítulo 9).

#### 3.1.4. Recogida y captura simplificada de datos

La extensión de los requerimientos de la recogida de datos en un ensayo clínico variará en función de la naturaleza del fármaco, de la indicación, y de que el perfil del fármaco ya se haya establecido adecuadamente (por ejemplo, fases tempranas del desarrollo clínico frente a tardías o ensayos pre-autorización frente a ensayos post-autorización). Los estudios confirmatorios de eficacia actuales en enfermedades cardiovasculares tienden a recoger una cantidad inmensa de datos de pacientes individuales, la mayoría de ellos innecesarios para el propósito de demostrar la eficacia y seguridad del fármaco. La recogida excesiva de datos incrementa los costes y puede tener un impacto paradójico en la integridad de los datos, dado que incrementa la complejidad del seguimiento de los pacientes.<sup>15,16</sup>

Las razones que subyacen a esta práctica ineficiente son multifactoriales. Por una parte, frecuentemente el desarrollo de fármacos es más propenso al miedo al riesgo que al «manejo del riesgo». La detección de las señales de seguridad se ha convertido en ocasiones en una obsesión más que en una actividad científicamente guiada, tanto para

la industria como para los reguladores. Pero la obsesión por la seguridad no es la única razón. Con frecuencia, los investigadores académicos de los ensayos clínicos tienden a abogar por la recogida de datos que son útiles para satisfacer su curiosidad científica, particularmente cuando es otro quien está pagando estas actividades. Esta estrategia tiende a ser contraproducente, dado que aumenta la complejidad de los ensayos sin contribuir a la consecución de respuestas a la pregunta científica esencial que motivó el estudio, comprometiendo seriamente la integridad del conjunto de datos.

La realización de procedimientos de cribado (*screening*) simplificados y la limitación de la cantidad de los datos recogidos a los estrictamente necesarios durante el seguimiento deberían ser la regla en estudios grandes, sin perjuicio de poder considerar una recogida de datos más intensiva en subgrupos predefinidos de pacientes. Un ejercicio útil es limitar la recogida de datos a un número limitado de variables, por ejemplo de 200 a 300.

Esto no solo afecta a la naturaleza de los datos recogidos, sino también a la frecuencia de las visitas y al modo en el que la información de seguridad es manejada a lo largo del estudio. En un escenario ideal, el tipo de información y la frecuencia de las visitas de seguimiento deberían imitar (en la medida de lo posible para mantener la calidad del seguimiento) el esquema que normalmente se sigue en el manejo clínico rutinario de la población diana.

Este aspecto es de relevancia crucial también en relación con la información recogida en materia de acontecimientos

adversos. En estudios grandes, y especialmente en situaciones en las que la información de seguridad del fármaco del estudio es razonablemente conocida, la información en materia de seguridad se debería enfocar a acontecimientos adversos predefinidos y clínicamente importantes (por ejemplo, en relación con la familia del fármaco, síntomas asociados con la enfermedad o la población en estudio), recogidos de un modo sistemático, directo, estructurado y basado en definiciones predeterminadas (tabla 3).

MedDRA, por otra parte, es un sistema empleado para categorizar acontecimientos que es complejo y considerablemente poco útil. La filosofía que subyace en el MedDRA está más enfocada a su intento clasificador que a traducir la relevancia clínica de los efectos adversos encontrados. Otros aspectos susceptibles de mejora están siendo valorados en la actualidad en iniciati-

vas reguladoras que intentan adaptar la monitorización de la seguridad a los riesgos que implica cada ensayo individualmente considerado. Medidas como, por ejemplo, eximir de la necesidad de realizar notificaciones expeditivas y de desenmascarar el tratamiento en situaciones en las que el evento forme parte de la evaluación primaria del estudio, o en reacciones adversas relacionadas con la enfermedad. En los últimos años se han conseguido algunos avances a este respecto,<sup>17,18</sup> pero todavía existen diferencias importantes entre regiones.

### 3.2. Realización del ensayo clínico

#### 3.2.1. Intensidad variable de la monitorización; monitorización central frente a monitorización local

La monitorización de los datos tiene la finalidad última de asegurar que se cumple el protocolo, y que los datos son

*Tabla 3. Ejemplo de apartado del cuaderno de recogida de datos sobre continuación del estudio y medidas para mejorar la información recogida durante el seguimiento*

¿Está de acuerdo el paciente en continuar tomando la medicación del estudio?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Si el paciente desea no seguir recibiendo la medicación, ¿acepta alguna de las siguientes medidas para evitar perder información importante para el resultado final del estudio?	
Acudir a una o más visitas clínicas de acuerdo con el plan del estudio.	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Recibir una o más llamadas del investigador o del coordinador del estudio.	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Permitir al investigador obtener información de su estado de salud de los registros médicos.	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Permitir al investigador obtener información de los registros nacionales de salud.	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

fiables y correctos. Las visitas de monitorización a los centros participantes también se pueden emplear para fines de motivación y entrenamiento. Los ensayos clínicos se monitorizan a través de frecuentes visitas, a menudo verificando prácticamente la totalidad de los datos de todos los pacientes. Ello implica una enorme inversión, sin que los resultados justifiquen la cantidad de tiempo y dinero que se consumen. Existen iniciativas en marcha a ambos lados del Atlántico destinadas a racionalizar los requerimientos de monitorización, adaptándolos al escenario del estudio.<sup>17,18</sup>

Los ensayos clínicos de gran tamaño son el mejor ejemplo de estudios en los que se hace necesaria la monitorización centrada en el riesgo. En ellos se llevan a cabo estrategias de monitorización reducida (en las que se monitorizan muestras aleatorias y seleccionadas de centros, pacientes y resultados) en ensayos clínicos con cientos de centros participantes y miles de pacientes. Este enfoque es normalmente suficiente para asegurar que no se excede una tasa predefinida de errores, de manera que no se comprometa la credibilidad de los resultados del estudio. Un cierto nivel de error aleatorio es aceptable e inevitable. El impacto de la monitorización intensiva in situ de los resultados del estudio en ensayos clínicos de gran tamaño es mínimo, si lo hubiere.

Los ensayos clínicos grandes deberían considerar rutinariamente la monitorización estadística central como una herramienta poderosa para minimizar errores sistemáticos, y sobre todo, la falsificación de los datos. Un plan estadístico de monitorización adecuado

debería prever la creación de indicadores clave que conduzcan a estrategias de monitorización dirigidas.

### 3.2.2. Reducción de las «pérdidas de seguimiento»

Completar el seguimiento de tantos pacientes como sea posible es crucial. Este asunto debería ser de vital importancia tanto para el Comité Ejecutivo del ensayo como para los promotores del mismo, pero requiere el apoyo y la aprobación de los reguladores. También es importante obtener tanta información en el seguimiento de cada paciente como sea posible, incluso si el paciente deja de recibir el fármaco en estudio, ya sea por decisión propia o como consecuencia de un acontecimiento adverso. Deberían realizarse esfuerzos para reducir el número de pacientes que retiran su consentimiento, con el fin de, al menos, poder obtener información sobre los objetivos principales del estudio y el estado vital de los pacientes. En este sentido, debería considerarse la posibilidad de entablar una discusión ética acerca de si sería posible recabar el permiso de los pacientes para obtener datos de seguimiento sobre acontecimientos relevantes y estado vital, sin menoscabo de sus derechos a renunciar a la participación en el estudio.

El hecho de no hacerlo reduce el valor de la participación de cada uno de los otros pacientes y pone también en peligro la solidez de los datos que guiarán el tratamiento de futuros pacientes, como ejemplos recientes han puesto de manifiesto.<sup>16</sup> Es discutible si los derechos colectivos deben prevalecer sobre las decisiones individuales, pero acce-

der a esa información básica, disponible incluso a través de bases de datos poblacionales, no debería suponer una violación de los derechos del paciente, y constituye, en cambio, una pieza fundamental para la integridad y la robustez de los resultados de los estudios.

Educación en la relevancia del seguimiento continuado es de una importancia capital. Esta debería estar dirigida a todo el personal implicado en el ensayo clínico, incluyendo las organizaciones de investigación por contrato, promotores, coordinadores, investigadores, clínicos (incluyendo incluso a aquellos no implicados directamente en el estudio, pero que pueden tratar a los pacientes si padecen un acontecimiento adverso), enfermeras (especialmente aquellas involucradas en la recogida de la información de seguimiento) y, por supuesto, a los pacientes y sus familias.

La educación de los pacientes es de especial importancia. Los pacientes necesitan conocer el significado de su papel en el ensayo clínico y los beneficios de continuar en el mismo. Además de la relevancia de expresar en el consentimiento que se realizará un seguimiento (de alguna forma) en todos los casos, los pacientes deberían ser plenamente conscientes del nivel de compromiso requerido y de la importancia que su participación implica no solo para los otros pacientes del ensayo, sino también para los futuros pacientes cuyo tratamiento podría variar de acuerdo a los resultados encontrados. Esto podría ir acompañado de una carta personal dirigida a cada paciente incluido en el ensayo, no solo agradeciéndoles su participación, sino

también subrayando la importancia de su implicación y compromiso en el mismo.

Aunque no es posible impedir que los pacientes retiren su consentimiento, es posible pedirles que permitan recoger algunos datos fundamentales para los fines del estudio, obtenidos bien directamente de ellos (visitas o llamadas de seguimiento), de los proveedores de la atención médica o de registros públicos (tabla 3). La mayoría de los pacientes autorizan a que se recojan sus datos «desde la distancia», incluso aunque no deseen continuar participando en el estudio. Como mínimo, su estado vital debería evaluarse. Recientemente la agencia de regulación de los EEUU (FDA) ha recomendado a los promotores que excluyan de los ensayos a países en los que no sea posible recoger información clave para el estudio, una vez el paciente retira su consentimiento, especialmente aquella que hace referencia al estado vital.<sup>19</sup>

#### 4. REFLEXIONES FINALES

Mientras que el espíritu original de las Normas de Buena Práctica Clínica era proteger los derechos de los pacientes, y garantizar la integridad y fiabilidad de los resultados de los estudios clínicos, queda cada vez más claro que dicha intención ha derivado en una complejidad innecesaria y en el desvío de los recursos limitados a actividades que no mejoran la calidad de los ensayos clínicos y que disminuyen la eficiencia de los mismos. La expansión de la industria del ensayo clínico, incluyendo los departamentos de registros de las compañías farmacéuti-

cas y las compañías de investigación por contrato, incrementa la complejidad de los ensayos clínicos. La ausencia de directivas reguladoras claras, consistentes y armonizadas en torno a las necesidades específicas de los ensayos clínicos simplificados y racionalizados, ha supuesto efectivamente un impedimento importante para hacer más eficientes estos ensayos.

En la Unión Europea, el desarrollo heterogéneo de legislación secundaria a través de los diferentes países ha hecho la situación particularmente compleja. Compatibilizar la protección eficiente de los derechos de los pacientes, asegurando al mismo tiempo altos estándares de calidad de los datos encajan perfectamente con un enfoque simplificador y racionalizador en los ensayos clínicos. Recientemente se han iniciado iniciativas a ambos lados del Atlántico en este sentido, de forma más prominente en Estados Unidos que en Europa. Esta es una oportunidad única para realizar reformas fundamentales en la regulación y en los estándares de los grandes ensayos clínicos.

Todo ello no es únicamente responsabilidad de los legisladores, sino que debe ser una empresa conjunta, en la que todas las partes interesadas (pacientes, investigadores, academia, industria farmacéutica y reguladores) compartan la responsabilidad de asegurar la sostenibilidad de la investigación clínica en los respectivos países.

No solo tenemos que proceder, además debemos hacerlo más rápido. Las alternativas, por el contrario, serían tanto renunciar a la responsabilidad de realizar los ensayos clínicos necesarios para mejorar la salud pública, como vernos excluidos de ensayos clínicos globales que se desplazarían a países y entornos en los que son posibles enfoques más eficientes.

## REFERENCIAS

1. Yusuf S, Bosch J, Devereaux PJ, et al. Sensible guidelines for the conduct of large randomized trials. *Clin Trials*. 2008; 5: 38-9.
2. Granger C, McMurray J. Using measures of disease progression to determine therapeutic effect: a siren's song. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 434-7.
3. ICH-E9 Harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials. Dispo16,251 ptnible en: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf). Consultado el 9 de julio de 2013.
4. ICH-E10 Choice of control group and related issues in clinical trials. Disponible en: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf). Consultado el 9 de julio de 2013.
5. Califf RM. Clinical trials bureaucracy: unintended consequences of well-intentioned policy. *Clin Trials*. 2006; 3: 496-502.
6. Eisenstein EL, Podesta O, Reid ED, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clin Trials*. 2008; 5: 75-84.
7. Lundkvist J, Jönsson B, Rehnberg C. The costs and benefits of regulations for reimbursement of new drugs. *Health Policy*. 2006; 79: 337-44.
8. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration Cardiovascular Assessment Requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2011; 34 S2: S101-6.
9. Pocock SJ. Clinical trials with multiple outcomes: A statistical perspective on their design, analysis, and interpretation. *Controlled Clin Trials*. 1997; 18: 530-45.
10. Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemostasis*. 2005; 3: 692-4.
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson M, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123: 2736-47.
12. Anker SD, McMurray JJV. Time to move on from «time-to-first»: should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012; 33: 2764-5.
13. Heckbert SR, Kooperberg K, Safford MM, Psaty BM, et al. Comparison of self-report, hospital discharge codes, and adjudication of cardiovascular events in the women's health initiative. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 1152-8.
14. Nolen TL, Dimmick BF, Otrrosky-Zeichner L, et al. A web-based endpoint adjudication system for interim analyses in clinical trials. *Clin Trials*. 2009; 6: 60-6.
15. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *NEJM*. 2012 ; 366: 9-19.

16. FDA Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) for Xarelto® (Rivaroxaban) oral tablets. 23 de mayo, 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM304755.pdf#page=192>. Consultado el 9 de julio de 2013.
17. Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials. EMA/INS/GFP/394194/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500110059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf). Consultado el 9 de julio de 2013.
18. Guidance for industry oversight of clinical investigations - A risk-based approach to monitoring. Draft Aug 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>. Consultado el 9 de julio de 2013.
19. Guidance for industry determining the extent of safety data collection needed in late stage premarket and postapproval clinical investigations. Draft guidance. Febrero de 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291158.pdf>. Consultado el 9 de julio de 2013.