

# ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA:

Actualización en ética, normativa,  
metodología y nuevas tecnologías.

Coordinadora: Concepción Martínez Nieto.



# **ENSAYOS CLÍNICOS:**

**Actualización en ética, normativa,  
metodología y nuevas tecnologías.**





**ENSAYOS CLÍNICOS:**  
Actualización en ética, normativa,  
metodología y nuevas tecnologías.

Coordinadora:  
Concepción Martínez Nieto.

**MERCK**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Este libro no hubiera sido posible sin el apoyo y conocimientos del Grupo Coordinador de Ensayos Clínicos de la SEFH, por la ilusión e interés que me transmiten día a día en el campo de la investigación. Así mismo, no puedo dejar de agradecer su implicación a todos los miembros del CEim del Hospital Universitario de la Princesa, (entre cuyas más recientes incorporaciones hay que destacar la de Paloma Menéndez como representante de los pacientes, ya que por fin la voz de los pacientes se hace oír dentro del Comité ante decisiones que les afecta directamente).

Y por último, mi agradecimiento más sincero al laboratorio Merck en el patrocinio de este libro, que junto con la SEFH, colaboran en la formación de todos los profesionales con el fin último de beneficiar al paciente.

Obra original española.

Título: Ensayos Clínicos. Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías.

Primera edición: Mayo, 2017

© Merck S.A.

© de esta edición: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Todos los derechos reservados.

Prohibida la reproducción total o parcial de este libro ni el almacenamiento en un sistema informático, ni la transmisión de cualquier forma o cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia, registro u otros medios sin la autorización expresa de los propietarios del Copyright.

ISBN: 978-84-697-3116-1

Depósito Legal: M.14276-2017

Maquetación e impresión: Iberprinter

Printed in Spain.

# Índice

---

Prólogo. ....	13
Principios Éticos. ....	17
1. Investigación clínica. El ensayo clínico. ....	25
2. Investigación clínica con medicamentos: clases de estudios clínicos y ensayos clínicos: metodología e interpretación de resultados. ....	49
3. Aspectos legales de los ensayos clínicos. ....	75
4. CEIm. Composición. Funciones. ....	111
5. Buenas prácticas clínicas. Anexo 1. Resumen de los cambios propuestos en la “Guideline for good clinical practice E6 (R2)”.....	137
6. Documentación necesaria para el desarrollo de un ensayo clínico. ....	161
7. Contratos. Financiación de estudios. ....	195
8. La monitorización del ensayo clínico. ....	209
9. Medicamentos utilizados en un ensayo clínico. ....	227
10. Supervisión de la seguridad de un ensayo clínico. ....	259
11. Farmacogenómica y Biobancos. ....	285
12. Inspecciones de ensayos clínicos con medicamentos. ....	309
13. Ensayos clínicos en pediatría. ....	329
14. Nuevas tecnologías aplicadas a la investigación con medicamentos. ....	345
Registro Español de Ensayos Clínicos. REec .....	372

Anexos: .....	377
Legislación Europea. ....	377
Legislación Española. ....	378
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 de 2015, páginas 121923 a 121964. ....	381
Abreviaturas. ....	433



# Índice de Autores

## **Francisco Abad Santos.**

Jefe de Sección del Servicio de Farmacología Clínica.  
Hospital Universitario de la Princesa.  
Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).  
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

## **Carmen Aguado Menéndez.**

Jefa de Área de Control farmacéutico y Productos Sanitarios.  
Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

## **Antonio Aguilar Ros.**

Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.  
Profesor de Farmacología y Farmacia Clínica. Universidad CEU San Pablo. Madrid.

## **Marina Aguilar Ayanz.**

MSL. Laboratorios Roche. Madrid.

## **Eduardo Asensi Pallarés.**

Socio Director de Asjusa Abogados.

## **Jaime del Barrio Seoane.**

Senior Advisor de Healthcare & Life Sciences en EY.

## **José Cabeza Barrera.**

Jefe de Servicio del Hospital Campus de la Salud y Director de la UGC Intercentros-Interniveles de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

## **Miguel Ángel Calleja Hernández.**

Presidente de la SEFH.  
Jefe de Servicio del Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla.

**Jesús Cubero Herranz.**

Secretario General. AESTE.

**Carmen Fábrega Bosacoma.**

Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Máster en Bioética, Instituto Borja de Bioética. Universidad Ramon Illull.  
Barcelona.

**Ignacio Galicia de Pedro.**

Director Investigación Clínica.

Instituto Fundación Teófilo Hernando.

**María Celina González- Colaço Dotto.**

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

**Sergio Luquero Bueno.**

Responsable del Biobanco. Hospital Universitario de La Princesa.

Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

**Agustín Martín García.**

Coordinador de la Unidad Fase I y Responsable de ensayos clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

**Silvia Martín Prado.**

Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

Responsable del área de Ensayos Clínicos.

Vocal del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Niño Jesús.

**M<sup>a</sup> de la Concepción Martínez Nieto.**

Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Princesa.

Miembro del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

Miembro Grupo Coordinador Ensayos Clínicos. SEFH.

**María Yolanda de Mingo Ballesteros.**

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

**Paula Elisa Moledo Freire.**

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

**Alberto Morell Baladrón.**

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

**Dolores Ochoa Mazarro.**

Facultativo Especialista del Servicio de Farmacología Clínica.

Hospital Universitario de la Princesa.

Vicepresidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

**Mara Ortega Gómez.**

Directora del Biobanco. Hospital Universitario de La Princesa.

Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

**Igor Pinedo García.**

Asociado de Asjusa Abogados.

Miembro del CEIm – Reg. CCAA Madrid y del Hospital Univ. La Princesa.

**M<sup>a</sup> Teresa Pozas del Río.**

Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

Miembro Grupo Español de Farmacia Pediátrica.

**Ana Belén Rivas Paterna.**

Gestor de Proyectos. Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos.

Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos.

Prof. Asociada. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología.

Universidad Complutense de Madrid.

**Marta Sáenz de Tejada López.**

Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Vocal del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Miembro Grupo Coordinador Ensayos Clínicos. SEFH.

**Isabel Sánchez Magro.**

Directora Médico. Departamento Médico Merck S.L.U.

**María Antonia Serrano Castro.**

Jefe de Área. Responsable del área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

**Ana María Valle Díaz de la Guardia.**

Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Responsable de ensayos clínicos del Complejo Hospitalario

Universitario de Granada.

# Prólogo

---

La investigación clínica genera el conocimiento que permite mejorar la asistencia sanitaria de los ciudadanos. Este tipo de investigación se puede producir en cualquier lugar del mundo como, de hecho, ocurre en un mundo con una tendencia clara a la globalización. Sin embargo, hacer ensayos clínicos u otro tipo de investigación clínica en el ámbito de la Unión Europea, en nuestro país o en nuestra región tiene al menos tres valores añadidos. En primer lugar, porque es un mecanismo de acceso a medicamentos antes de su autorización. En segundo lugar, porque fortalece el tejido científico de nuestro país. Por último, porque la investigación clínica es en sí misma una potente industria que genera actividad económica, empleo y valor.

En este contexto, las legislaciones nacional y europea habían mantenido con éxito la protección de los derechos, del bienestar y la dignidad del ser humano que participa en la investigación clínica. Pese a ello, la Unión Europea constató en un determinado momento que era necesario incrementar su competitividad frente a terceros países para no terminar teniendo un papel meramente testimonial en el campo de la investigación clínica. La herramienta propuesta por la Comisión Europea fue el 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. Esta pieza legislativa ha supuesto cambios profundos, buscando la simplificación de los procedimientos pero no será de plena aplicación hasta octubre de 2018.

Con la formulación de un reglamento y no de una directiva, la Comisión Europea ha tratado de evitar una interpretación no armonizada en los Estados miembros. El reglamento sigue la filosofía del Procedimiento Voluntario de Armonización (VHP, por sus siglas en inglés), con un único dossier por estudio que se presentará a través de un único punto de entrada con una evaluación coordinada en los procedimientos multinacionales por las autoridades competentes de los Estados miembros. En este sentido, el reglamento identifica los aspectos del ensayo que requieren una posición común por parte de todos los países participantes (parte general) y cuáles requieren solo una evaluación nacional (parte nacional), dejando a los Estados miembros la posibilidad de establecer quién se responsabilizará de la evaluación de cada una de estas dos partes. Además, fija unos plazos de evaluación no tanto cortos como muy tasados con la intención de facilitar la investigación clínica en la UE. Finalmente, introduce el concepto de evaluación adaptada al riesgo del ensayo, estableciendo una categoría de ensayo clínico con intervenciones de bajo riesgo cuando el medicamento objeto del mismo está autorizado, se utiliza de acuerdo a las condiciones autorizadas o es parte de un tratamiento estándar en algún Estado miembro, y los procedimientos adicionales de monitorización o diagnóstico no suponen un riesgo adicional al de la práctica clínica.

Los cambios introducidos en el nuevo Reglamento suponían la necesidad de adaptar las estructuras nacionales de evaluación de los ensayos clínicos a la nueva realidad europea. Pero además suponía una oportunidad para mejorar la posición de España a la hora de atraer investigación clínica. Con este objetivo, el Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, puso en marcha la revisión de la anterior regulación nacional que quedó plasmada en el 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.

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, como no podía ser de otra manera, adopta las líneas marcadas en el reglamento y desarrolla aquellos aspectos que la Comisión Europea dejó a la elaboración nacional, y lo hace con la intención de tener toda la estructura evaluativa preparada para el momento en que el reglamento sea de plena aplicación. Aunque las novedades son muy extensas, me gustaría destacar en este prólogo cuatro aspectos que, desde mi punto de vista, resultarán críticos para el desarrollo de la norma.

En primer lugar, un aspecto muy relevante para entender la filosofía que impregna el real decreto es la separación entre evaluación y autorización del ensayo clínico y su realización en un determinado centro. Es decir, qué hace falta y quién participa en la autorización de un ensayo para que pueda ser realizado y qué hace falta y quién toma la decisión para que un ensayo clínico que esté autorizado se realice en un determinado centro. El nuevo real decreto establece que para la realización de ensayos clínicos es necesario: a) que el ensayo clínico esté autorizado por la AEMPS; y b) la conformidad de la dirección del centro. Lo primero, se consigue mediante resolución de autorización de la AEMPS previa al inicio del ensayo tras una evaluación científica y ética de las partes I y II, lo que incluye el dictamen favorable emitido por un CEIm del territorio nacional que será único y vinculante. Lo segundo se consigue mediante la firma del contrato entre el promotor y el centro. Separando autorización y realización, se pretende delimitar mejor las responsabilidades de cada actor en el procedimiento de realización de los ensayos clínicos e introducir elementos facilitadores y de competencia en la realización de ensayos clínicos.

En segundo lugar, los CEIC previos tienen que convertirse en CEIm en un plazo de dos años. No se trata de un mero cambio de nombre. Se introducen elementos notables de coordinación que quedan reflejados en el Memorando de colaboración al que se hace referencia en el artículo 8 y en el grupo de coordinación de ensayos clínicos que se establece entre Agencia y CEIm de forma que pueda existir una posición única respecto al ensayo que sea trasladada en el futuro al resto de Estados miembros. Aunque en el momento de escribir este prólogo aún no se han determinado estos criterios, parece necesario reflexionar sobre cuál sería el número de CEIm que harían falta en España para ser capaces de trabajar en el futuro en un procedimiento de evaluación integrado con el resto de estados miembros de la UE.

Un tercer elemento hace referencia a la participación y la transparencia. Por un lado, el real decreto incorpora la inclusión de un miembro lego a los CEIm que represente los intereses de los pacientes. La presencia de pacientes en los ámbitos en los que se toman

decisiones que les afectan no es una concesión, es una obligación. No se trata de que cualquier otro miembro del CEIm se erija en voz del paciente. Se trata de encontrar aquellos miembros ajenos a la investigación y la asistencia que sean capaces de representar ese papel. Tampoco se trata de que en cada EC tenga que haber un enfermo de esa determinada patología. Pero se espera del miembro del comité que pueda ejercer esta labor desde un punto de vista más general. Actualmente hay varias iniciativas que a nivel nacional o europeo se preocupan de formar pacientes para que puedan participar en éste y otros ámbitos en los que la opinión del paciente es fundamental. Por otro, se desarrolla el Registro Español de estudios clínicos (REec) que tiene la vocación de servir como elemento de transparencia a todas las partes implicadas en la investigación clínica incluyendo, por supuesto, a los pacientes, pero también a promotores, investigadores, gestores y demás partes implicadas.

Finalmente, dos aspectos que aunque no son lo mismo sí están de alguna manera relacionados. En primer lugar, existe la voluntad de utilizar la definición que el reglamento europeo da de los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención para que este tipo de investigación, tan necesaria para generar conocimiento útil para el Sistema Nacional de Salud, se lleve a cabo. En segundo lugar, existe también la voluntad de facilitar la investigación clínica llevada a cabo por promotores independientes. Para ello, tanto el Real Decreto como el Memorando de Colaboración y, así mismo, el Documento de Instrucciones para la realización de los ensayos clínicos en España, contienen indicaciones específicas para favorecer una y otra.

Ninguna legislación puede obligar a nadie a apostar por la investigación clínica con medicamentos. Es responsabilidad de cada uno de los actores adoptar acciones que signifiquen un impulso para la investigación clínica en España. La nueva regulación pretende, eso sí, facilitarla al máximo de modo que aquellos actores que quieran promoverla o participar en ella no encuentren barreras que no estén relacionadas más que con las garantías que el Estado está obligado a prestar en esta materia.

El libro que me cabe el honor de presentar en estas líneas aborda aspectos éticos, normativos, metodológicos y relacionados con las nuevas tecnologías de interés para la realización de los ensayos clínicos en España. En sus capítulos, el lector encontrará detalles sobre todos los aspectos novedosos que ofrece la legislación europea y nacional y sobre los que hemos pasado a vuelapluma en este prólogo. El contenido será sin duda de gran ayuda para todos aquellos interesados en la investigación clínica, y el resultado del trabajo de éstos, de gran ayuda para una sociedad realmente necesitada de conocimiento.

***César Hernández García***

*Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*





# Principios Éticos

---

*El concepto proviene del término griego ethikos, que significa “carácter”. Conjunto de normas morales que rigen los actos de la persona y la sociedad en cualquier ámbito de la vida.*

Los progresos científicos y tecnológicos aportan el conocimiento de modernos procedimientos y avances en la medicina, lo que puede conllevar beneficios para las personas; pero a lo largo de la historia de la investigación, desafortunadamente, ha estado matizada por sucesos que oscurecen los maravillosos hallazgos científicos. Estas situaciones se generan porque el avance de la ciencia ha dominado sobre el objetivo de proteger a las personas, en ocasiones sin que los sujetos de estudio lo supieran o por plantear situaciones nuevas en investigación sin el debate ético previo (el empleo de técnicas de reproducción humana).

Los principios éticos de la investigación biomédica ayudan a determinar el equilibrio entre el avance de la ciencia y la protección de los derechos y bienestar de los sujetos de la investigación.

## **ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

Desde los principios de los tiempos la investigación y la experimentación en seres humanos han formado parte del desarrollo de la medicina. No obstante, durante muchos siglos, desde Hipócrates hasta finales del siglo XIX, la investigación se consideró sólo casual. El acto médico, solo era clínico y se dejaba la investigación a la casualidad.

Antes del siglo XIX la investigación biomédica se realizaba en pequeña escala y principalmente, su objetivo era conseguir nuevas terapias.

Posiblemente la primera utilización documentada de sujetos humanos en ensayos clínicos sea la de los estudios sobre vacunaciones en el 1700. En estos ensayos, los médicos utilizaban a los miembros de sus familias o a ellos mismos para probarlos.

Claude Bernard (1865) escribió en su “ Introducción al estudio de la medicina experimental” el primer principio de la moral médica, que consiste en no desarrollar jamás un experimento en una persona que pueda significar un daño hacia la persona, en cualquier grado, incluso si sus resultados se probaran fuesen altamente beneficiosos para la ciencia.

El incremento del uso de los métodos experimentales en medicina a partir de finales del siglo XIX condujo a la era de la ciencia moderna y a una aceleración en el progreso de la medicina. Los ensayos clínicos se comenzaron a desarrollar en gran escala y se

caracterizaban por involucrar a grupos de individuos, los cuales, en muchos casos, pertenecían a poblaciones vulnerables incapaces de defender sus intereses. Estos grupos incluían: Enfermos mentales de prisiones.

Dos tremendos acontecimientos de los años 40, la detonación sobre personas de la bomba atómica y las atrocidades llevadas a cabo por médicos en campos de concentración nazis (experimentación en prisioneros, torturas y asesinatos), fueron una exagerada demostración de la equivocación cometida. En el capítulo primero del libro, en el apartado “Historias de los ensayos clínicos”, se describen algunos de los hechos que sucedieron.

El juicio contra los médicos nazis, dio lugar al Código Nuremberg en 1947, el primer Código Internacional de ética para la investigación en seres humanos. De esta forma se inicia formalmente la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición por parte de los médicos e investigadores en general de las violaciones a los derechos y el bienestar de las personas.

Sin embargo, a lo largo del siglo XX, se siguieron dando situaciones no éticas en el marco de la investigación clínica. Como el caso Tuskegee, Alabama entre 1932 y 1972, en 400 pacientes de raza negra enfermos de sífilis, a los que no se les informó sobre su enfermedad y, más aún, no se les indicó tratamiento, a pesar de conocerse poco después los beneficios de la penicilina con el objeto de conocer la evolución de la enfermedad.

A esto hay que sumarle el caso de la Talidomida en 1962, que llevó a las principales autoridades a tomar medidas para regular más estrechamente la investigación clínica. En 1964, se adoptó la Declaración de Helsinki, que se ha ido revisando hasta la última revisión en 2013.

Después de conocerse lo ocurrido en Tuskegee, en 1974, el Congreso de Estados Unidos, mediante el Acta Nacional de Investigaciones (National Research Act) estipuló, en 1974 la formación de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de los ensayos biomédicos y de la conducta, que definió la existencia obligatoria de un Comité de Ética y en 1978 se publicó el Informe Belmont,

Los principios desarrollados en el Informe Belmont han sido adoptados ampliamente y juegan un papel fundamental en la ética de la investigación hoy en día.

En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) publicaron las Pautas Internacionales propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos.

En 1997, se llevó a cabo la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Médicas.

## CÓDIGOS ÉTICOS

La historia del desarrollo de protección para sujetos humanos ha producido varios códigos y pautas internacionales. De éstos los principales son:

1. El Código de Núremberg, 1947.
2. La Declaración de Helsinki, 1964.
3. El Código Belmont, 1979.
3. Propuesta de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos 1982.
4. Buenas Prácticas Clínicas, 1995.

### **El Código de Nuremberg**

Se creó después del juicio contra los crímenes de guerra o crímenes contra la humanidad. Es el documento básico de la ética médica de nuestra época, con un decálogo de reglas, que describen los elementos necesarios para conducir ensayos clínicos con humanos:

1. El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. El sujeto debe tener la información suficiente para poder consentir libremente.
2. El experimento debería ser tal que prometiera dar resultados beneficiosos para el bienestar de la sociedad, y que no pudieran ser obtenidos por otros medios de estudio. No podrán ser de naturaleza caprichosa o innecesaria.
3. El experimento deberá diseñarse y basarse sobre los datos de la experimentación animal previa y sobre el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y de otros problemas en estudio que puedan prometer resultados que justifiquen la realización del experimento.
4. El experimento deberá llevarse a cabo de modo que evite todo sufrimiento o daño físico o mental innecesario.
5. No se podrán realizar experimentos de los que haya razones a priori para creer que puedan producir la muerte o daños incapacitantes graves; excepto, quizás, en aquellos experimentos en los que los mismos experimentadores sirvan como sujetos.
6. El grado de riesgo que se corre nunca podrá exceder el determinado por la importancia humanitaria del problema que el experimento pretende resolver.
7. Deben tomarse las medidas apropiadas y se proporcionaran los dispositivos adecuados para proteger al sujeto de las posibilidades, aun de las más remotas, de lesión, incapacidad o muerte.
8. Los experimentos deberían ser realizados sólo por personas calificadas científicamente. Deberá exigirse de los que dirigen o participan en el experimento el grado más alto de competencia y solicitud a lo largo de todas sus fases.
9. En el curso del experimento el sujeto será libre de hacer terminar el experimento, si considera que ha llegado a un estado físico o mental en que le parece imposible continuar en él.

10. En el curso del experimento el científico responsable debe estar dispuesto a ponerle fin en cualquier momento, si tiene razones para creer, en el ejercicio de su buena fe, de su habilidad comprobada y de su juicio clínico, que la continuación del experimento puede probablemente dar por resultado la lesión, la incapacidad o la muerte del sujeto experimental.

Estas diez reglas se agrupan en tres conceptos fundamentales:

- El sujeto de experimentación debe dar un consentimiento voluntario y debe conservar su libertad.
- El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.
- El investigador debe ser calificado para no producir daño u poder suspender el experimento en caso de peligro.

### **Declaración de Helsinki**

En 1964 la Asociación Médica Mundial (AMM) desarrolló un código de ética de investigación médica en humanos que fue conocido como la Declaración de Helsinki. Esto fue una extensión del Código de Nuremberg,

Ha sufrido numerosas actualizaciones en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 y 2013.

Incluye textos sobre los siguientes aspectos:

- Investigación conducida en el contexto de tratamientos médicos y protección de la salud de los pacientes.
- Sujetos humanos que carecen de poder de decisión.
- Investigación con sujetos vulnerables.
- Revisión independiente por Comités de Ética de Investigación.
- Riesgos y beneficios.
- Requisitos científicos y protocolo de investigación
- Resguardo de la privacidad y confidencialidad de los sujetos de la investigación
- Consentimiento informado voluntario
- Uso del placebo
- Información del ensayo y publicación de los resultados.

## **El Informe Belmont (1979)**

El Informe Belmont es un punto central en la historia de la ética de investigaciones con seres humanos, porque es la primera declaración de los principios que son básicos para la ética de la investigación clínica.

El Informe Belmont identifica tres aspectos éticos que son básicos para toda investigación con sujetos humanos. Estos principios, comúnmente conocidos como los principios Belmont son tres: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

### **Respeto por las personas**

Este principio requiere que los individuos deben ser tratados como seres autónomos y debe permitírseles decidir por sí mismos y proteger a los que son incapaces de decidir por sí mismos. Este principio se aplica a través del consentimiento informado (CI).

Para la obtención del CI, se debe de dar información comprensible, y que los sujetos entiendan que es voluntaria y libre de coacción.

### **Beneficencia**

El término “beneficencia” es usualmente entendido para definir actos de caridad en el mundo de la investigación y la ética. La beneficencia significa una obligación a no hacer daño (no maleficencia). Minimización del daño y maximización de beneficios.

La beneficencia requiere que exista un análisis de los riesgos y los beneficios de los sujetos, asegurándose que exista una tasa riesgo/beneficio favorable.

Es responsabilidad de los médicos-investigadores explicar adecuadamente los riesgos de ensayos clínicos y, le pertenece al paciente decidir, al entrar en un estudio, si los beneficios potenciales valen la pena para el riesgo.

### **Justicia**

El principio de la justicia, en el sentido de la “justicia en la distribución”.

La investigación está diseñada de tal manera que las cargas y los beneficios están compartidas en forma equitativa entre los grupos de población.

Son relevantes a la justicia de investigaciones las diferencias en acceso al cuidado de la salud de los ricos y los pobres, discriminación con respecto a raza, etnicidad, género, etc., y la inclusión de poblaciones vulnerables, así como niños o individuos con trastornos mentales.

## Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)

Existe un acuerdo internacional en el sentido que los Principios éticos son los mismos en cualquier parte, pero los procedimientos utilizados para aplicar estos principios pueden diferir en distintos lugares como consecuencia de distintas culturas, religiones o tradiciones. El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS en Inglés), con el apoyo de agencias internacionales, instituciones y organizaciones, comenzó su trabajo a finales de los años 70' para preparar pautas que determinen “como los principios éticos que deben guiar las investigaciones biomédicas con sujetos humanos ya establecidos en la Declaración de Helsinki pueden ser aplicados efectivamente, en especial, en aquellos países en vías de desarrollo, considerando las circunstancias socioeconómicas, cultura, leyes, regulaciones y particularidades administrativas”.

Los temas principales de estas pautas son:

- . Las condiciones de la investigación en países en desarrollo.
- . La protección de las minorías y poblaciones vulnerables.
- . La distribución de riesgos y beneficios en las poblaciones afectadas.

## APLICACIÓN DE PRINCIPIOS DE ÉTICA

Toda publicación que se precie de ser científica, le corresponde demostrar en sus escritos el reconocimiento y la importancia de la valoración ética de los contenidos, sometiendo a los artículos antes de su publicación a valoración de comités de ética de investigación, como un acto de corresponsabilidad de quienes dirigen estos medios de difusión, promoviendo y exigiendo el cumplimiento de requisitos éticos.

Existen diversas fuentes de principios éticos para la investigación con sujetos humanos sin embargo, lo que se necesita, es un marco de trabajo coherente y sistemático para la evaluación de los procesos de investigación.

Partiendo de los Principios de Ética de la investigación, hay **ocho requisitos** propuestos para asegurar la conducta ética de la investigación. Estos requisitos deben ser tenidos en cuenta por investigadores, patrocinadores y miembros de los comités de ética de investigación (CEIm).

Estos requisitos incluyen:

### **Revisión independiente de los protocolos:**

La revisión de los protocolos se hará por miembros del CEIm sin intereses en el estudio

### **Responsabilidad con la comunidad:**

Los ensayos clínicos deben responder a las necesidades de la comunidad.

**Valor social:**

La investigación debe buscar resultados importantes para los pacientes o la sociedad, si el resultado esperado carece de valor, ésta no es ética, por cuanto expone a los sujetos innecesariamente a eventuales riesgos sin una compensación social y desperdicia tiempo y recursos.

**Validez científica:**

Para ser considerada ética, la investigación debe ser realizada con una metodología apropiada que asegure que los resultados responderán a las preguntas que originaron el estudio.

**Selección justa de los sujetos:**

La selección de los sujetos debe ser justa, garantizando los derechos de los pacientes y buscando siempre su beneficio. Los investigadores deben ser extremadamente cuidadosos con los grupos vulnerables, sometiendo los proyectos a un control ético externo que garantice los derechos y evite situaciones de explotación.

**Tasa de Riesgo/beneficio favorable:**

En la investigación con humanos, el beneficio para el individuo tiene que superar los riesgos de la investigación, aun en el caso de que el beneficio social fuera importante.

**Consentimiento Informado:**

Es un mecanismo diseñado para garantizar que se ha tenido en cuenta los derechos del individuo y se le ha informado convenientemente sobre los riesgos y beneficios a fin de proteger sus intereses y en el cual tiene la oportunidad de decidir libremente si participa o no en el estudio, y su derecho de abandonarlo.

Este apartado está más desarrollado en el capítulo 3.

**Respeto a los sujetos de investigación:**

Respetar a los sujetos envueltos en la investigación incluye: Proteger la confidencialidad de la información, permitir que el sujeto se retire del estudio en cualquier momento y por cualquier razón, y proveer cualquier información, durante el ensayo, si tal información puede afectar la decisión del sujeto de continuar en el estudio. Si en algún momento la relación riesgo-beneficio del estudio fuera desfavorable prevalecerán los intereses del individuo y deberá suspenderse el estudio.

*Alberto Morell Baladrón.*





## Investigación Clínica. El ensayo clínico

---

**Ana María Valle Díaz de la Guardia**

*Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.  
Responsable de ensayos clínicos del Complejo Hospitalario  
Universitario de Granada.*

**Agustín Martín García**

*Coordinador de la Unidad Fase I y Responsable de ensayos clínicos  
del Complejo Hospitalario Universitario de Granada.*

**Miguel Ángel Calleja Hernández**

*Presidente de la SEFH.  
Jefe de Servicio del Hospital Universitario Virgen de la Macarena.  
Sevilla.*

**José Cabeza Barrera**

*Jefe de Servicio del Hospital Campus de la Salud y Director de la UGC  
Intercentros-Interniveles de Farmacia del Complejo Hospitalario  
Universitario de Granada.*

# Esquema del capítulo

---

- La investigación clínica
- El ensayo clínico
- Historia de los ensayos clínicos y de la ética
  - Josef Mengele – El ángel de la muerte
  - Código de Núremberg (20 de agosto de 1947)
  - Experimento Tuskegee
  - Declaración de Helsinki (1964)
  - La Buena Práctica Clínica (BPC)
- El desarrollo de una nueva terapia
  - Ensayos clínicos Fase I
  - Ensayos clínicos Fase II
  - Ensayos clínicos Fase III
  - Ensayos clínicos Fase IV
- Evaluación farmacoeconómica de ensayos clínicos
  - La financiación de los ensayos clínicos
- La investigación traslacional
  - Antecedentes y definición
  - Etapas
- Referencias bibliográficas

«Hay tres principales medios de adquirir conocimiento: la observación de la naturaleza, la reflexión y la experimentación. La observación recoge datos, la reflexión los combina; la experimentación verifica el resultado de esa combinación». Denis Diderot (1713-1784), escritor y filósofo francés.

## LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Hace unos doscientos mil años que unos primates bajaron de los árboles y comenzaron a caminar erguidos. De esta forma, sus extremidades superiores quedaron libres para asir instrumentos, y comenzó el viaje maravilloso en el que está envuelta nuestra especie que tiene hoy su parada en nuestros días. ¿Cuál es el motivo de nuestro avance tecnológico? ¿Qué nos ha impulsado a ser la especie dominante? Lo que nos diferencia de otras especies es nuestra capacidad intelectual, la cual nos invita como un acto reflejo de su idiosincrasia, a observar el medio, reflexionar, llegar a una hipótesis de cuál es la causa-efecto, interferir en el proceso, observar los cambios producidos, verificar la hipótesis inicial, refutarla o adquirir una nueva hipótesis. En otras palabras a experimentar o investigar.

En este viaje, el hilo conductor de la experimentación ha generado las diferentes ciencias que componen el crisol de nuestro conocimiento y los avances tecnológicos en los que se apoya nuestra sociedad.

Desde la Grecia antigua eran muchos los filósofos que advertían de la necesidad de seguir un conjunto de reglas o axiomas a la hora de realizar un experimento, con un fin propuesto de antemano, para de este modo evitar el azar o la casualidad. Con el tiempo se postularon reglas dando origen a lo que se conoce como *método científico*, que se puede definir como una serie ordenada de procedimientos para producir conocimiento. Más cercano a nuestro tiempo, Francis Bacon (1561-1626) al cual se le conoce como el padre del empirismo científico por sus obras como *El avance del saber* (1605) y sobre todo por *Indicaciones relativas a la interpretación de la naturaleza -Novum Organum-* (1620), define el método científico en 6 pasos:

1. Observación
2. Inducción
3. Hipótesis
4. Experimentación
5. Demostración o Refutación
6. Tesis o Teoría Científica

Pocos años más tarde, René Descartes (1596-1650), padre de la filosofía moderna y destacado miembro de la revolución científica, publicó *El Discurso del Método -Discours de la Methode-* (1637), cuyo título completo dicta sentencia de las intenciones del filósofo francés “*El discurso del método para conducir bien la propia razón y buscar la verdad en las ciencias*”. Descartes pretendió, como él mismo afirmó, buscar un debate interno dentro de la ferviente actividad filosófica de la época sobre la necesidad de este método y los pilares en los que se debe cimentar, sin que se viera por su parte un interés o intención de definir de forma exacta o cerrada, la manera o las etapas que debiera tener el método científico.

El modelo general que hoy persiste, tras muchos análisis y reuniones científicas durante años es el MC-14, el Método Científico en 14 etapas. La intención de este método es ser neutral al experimento que se realice. Las investigaciones clínicas se apoyan en este método científico MC-14 para ser objetivas y alcanzar los estándares de calidad deseados.

**Tabla 1.- MC-14. El Método Científico en 14 etapas**

<p><i>Etapa 1</i> - Observación curiosa</p> <p><i>Etapa 2</i> - ¿Hay algún problema?</p> <p><i>Etapa 3</i> - Objetivos y planificación</p> <p><i>Etapa 4</i> - Búsqueda, exploración y recopilación de pruebas</p> <p><i>Etapa 5</i> - Generación creativa y alternativas lógicas</p> <p><i>Etapa 6</i> - Evaluación de las pruebas</p> <p><i>Etapa 7</i> - Hipótesis</p> <p><i>Etapa 8</i> - Experimentación, prueba y cuestionamiento de la hipótesis</p> <p><i>Etapa 9</i> - Conclusiones</p> <p><i>Etapa 10</i> - Refutación</p> <p><i>Etapa 11</i> - Desarrollo de la teoría</p> <p><i>Etapa 12</i> - Métodos creativos, lógicos y no lógicos y técnicos</p> <p><i>Etapa 13</i> - Objetivos del método científico</p> <p><i>Etapa 14</i> - Aptitudes y habilidades cognitivas</p>
--

La *evidencia científica* es una medida que nos sirve para determinar cuánto de fiables son los datos, resultados y por tanto las conclusiones de las investigaciones clínicas. Si una investigación clínica es de baja evidencia científica puede ocurrir que los datos generados en ella, no sean fiables y nos induzcan a conclusiones erróneas, lo que puede provocar, que una vez obtenida una conclusión, pueda ser refutada por no ser veraz. Esto implica que se han desperdiciado recursos humanos y económicos en una dirección investigadora que no era la adecuada, con el consiguiente tiempo extra que habrá que dedicarle más adelante para realizar otra investigación clínica que si genere conocimiento.

Este es un concepto clave, porque aunque los estudios post-autorización verifiquen o refuten las conclusiones que se han obtenido previamente, asegurando el bienestar del avance científico obtenido, es necesario cerciorarse de que las investigaciones clínicas son de la más alta calidad respecto a la evidencia científica que generen, para así no desperdiciar recursos humanos y económicos, ni tiempo en una dirección investigadora errónea.

Existen varias clasificaciones según esta evidencia científica, por ejemplo las realizadas por la *U.S. Preventive Service Task Force*, o la *Agency for Healthcare Research and Quality*, y como no podía ser de otro modo, es el ensayo clínico controlado y aleatorizado el que mayor evidencia científica genera.

*El RD 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* y el Real Decreto que derogó, *RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos*, hacen un esfuerzo para definir qué es un ensayo clínico, labor ingrata debido al polimorfismo de un ensayo clínico. No es fácil definir en un par de frases qué es un ensayo clínico, pues si queremos acercarnos desde todos los ángulos la definición se hace bastante engorrosa y pierde el sentido de definición.

## EL ENSAYO CLÍNICO

Vamos a recopilar las definiciones de los Reales Decretos, y también alguna que entendemos reseñable en la bibliografía, para generar la discusión y por nuestra parte hacer el esfuerzo de definir el ensayo clínico. Nuestra intención es la misma que tuvo René Descartes en su Discurso del Método, no es afirmar cuál es la definición correcta, sino más bien, poder acercarnos al ensayo clínico, descubriendo sus particularidades y generar la discusión sobre cuáles de estas particularidades debieran aparecer en una definición.

Analicemos qué aporta cada una de las definiciones de ensayo clínico:

Que se realiza en seres humanos.

Determina o confirma efectos clínicos, farmacológicos, farmacodinámicos y reacciones adversas.

Estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación.

**RD 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**

#### **Tabla 2.- Definición Ensayo Clínico, RD 223/2004**

**Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (RD derogado)**

##### **Art. 2. – Definiciones**

**a) Ensayo clínico: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.**

#### **Tabla 3.- Definición Ensayo Clínico, RD 1090/2015**

##### **Art. 2. – Definiciones**

**h) Estudio Clínico: Toda investigación relativa a personas destinada a:**

- 1.º Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.**
- 2.º Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.**
- 3.º Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.**

En el nuevo Real Decreto, se define estudio clínico prácticamente igual a como se definió ensayo clínico en el RD 223/2004, añadiéndole alguna atribución extra al ensayo clínico.

Asignación de antemano de un sujeto a una estrategia terapéutica que no forma parte de la práctica clínica habitual. Se prescriben medicamentos en investigación por el hecho de entrar en el ensayo. Procedimientos de diagnóstico o seguimiento, fuera de la práctica clínica habitual.

En general, se introduce la idea de la planificación previa.

En el RD 1090/2015 se define, y por tanto se genera esta clasificación, *ensayo clínico de bajo nivel de intervención*, cuando los medicamentos en investigación están autorizados, o se usan conforme con los términos de la autorización y en algunas otras situaciones de menor intervención que quedan definidas en el art.2, j).

Una definición que se repite en la bibliografía nos sirve para introducir varios aspectos de los ensayos clínicos, que no están reflejados en las definiciones de la legislación española.

*“Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que, en su aplicación a seres humanos, pretende valorar su eficacia y seguridad”.*

- *Evaluación experimental*: estamos probando. No tenemos certeza de que este nuevo tratamiento o molécula vaya a funcionar, y en algunos casos, ni siquiera sabemos si puede provocar en el cuerpo humano síntomas o problemas, que no ha provocado en mamíferos superiores.
- *Se realiza sobre un producto, sustancia, medicamentos, técnica diagnóstica o terapéutica*. No solo la evaluación de un producto en investigación, una molécula nueva para una condición dada, es un ensayo clínico. Puede ser casi cualquier circunstancia que incida en una condición. Puede ser una sustancia, una diferente administración o posología de un medicamento, una nueva técnica diagnóstica o terapéutica; las posibilidades sobre lo que se puede realizar un ensayo clínico son innumerables.
- *Seres humanos*.
- *Valora eficacia y seguridad*. En función de la fase en la que se encuentre el ensayo clínico, puede que la eficacia no se valore.

Añadiremos algunos aspectos interesantes para completar la idea y poder abordar la difícil tarea de definir el ensayo clínico.

- El ensayo clínico es una investigación *planificada*. Antes del inicio todo está planificado en el protocolo. El periodo de reclutamiento, los criterios de inclusión, los criterios de exclusión, los criterios de retirada, la hipótesis, las variables y los mecanismos de control de éstas, para así evitar los sesgos y las variables de confusión, todo está previamente definido y planificado.
- Debe *monitorizarse*. Es una característica primordial y que lo aleja de las investigaciones clínicas con menos evidencia científica. El monitor, es una persona propuesta por el promotor, que no puede pertenecer al equipo investigador, y que estará en contacto con los equipos investigadores de cada centro que participe, en caso de ser multicéntrico, y su labor es que se cumpla el protocolo y se recojan de manera homogénea los datos necesarios para el ensayo. Esta característica es muy importante, pero solo cuando los ensayos son multicéntricos.

**“Un ensayo clínico es una evaluación experimental planificada realizada en humanos de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que pretende valorar su eficacia y seguridad. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son las investigaciones clínicas que más alta evidencia científica generan”.**

## HISTORIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y DE LA ÉTICA

Como hemos advertido con anterioridad, es nuestra capacidad intelectual la que nos lleva a investigar y ella misma nos propone métodos para mejorar estas investigaciones. Por lo que la historia de la investigación clínica es imposible comprenderla sin entender que es tan antigua como el hombre. ¿Cuándo comienzan a existir los ensayos clínicos? Según los estándares de calidad que hoy manejamos de lo que es un ensayo clínico, el primero se realizó en 1947 por British Medical Council para probar la eficacia de la estreptomycin en pacientes tuberculosos.

Sin embargo, si ahondamos más en la historia podemos ver atisbos de ensayos o investigaciones clínicas que nos conducen hacia los procedimientos que hoy en día se usan en los ensayos clínicos. Lo más alejado que nos podemos ir, puede ser la historia del profeta Daniel (600 a.C), que realizó la primera comparación entre grupos, comparando los efectos de una dieta vegetariana respecto a la dieta que en aquel tiempo se estimaba como la más conveniente. Este experimento perduró durante diez



años. Es un experimento que ha estado en las bibliotecas más antiguas del planeta, y aunque podamos rebatir fechas y autenticidad, lo cierto es que la idea del grupo de control es la misma que hoy día usamos y es una idea revolucionaria para la época.

Los procedimientos y estándares de calidad que hoy día se exigen a un ensayo clínico son muy elevados, pero si somos permisivos en estos, el primer ensayo se hizo antes de 1947, y fue realizado por James Lind (1719-1794), médico escocés perteneciente a la armada británica. Lind estuvo a bordo del buque Salisbury entre 1746 y 1747. En aquella época el escorbuto era una enfermedad altamente peligrosa en estas travesías marinas. Durante los largos viajes que se realizaban en el buque, que podían durar dos o tres meses, pudo cerciorarse como se desarrollaba de manera alarmante el escorbuto en los marineros. En uno de los viajes Lind cuenta como partieron con 350 marineros, y solo lograron llegar 80. Fue una situación excepcional pero le hizo reflexionar por la tremenda mortalidad. Lind a bordo del Salisbury en mayo de 1747 decidió tratar por parejas a la tripulación enferma del escorbuto. A cada pareja le daba una dieta rica en diferentes sustancias: vinagre, nuez moscada, agua de mar, etc. A dos de los enfermos les suministró naranjas y limones, por lo que pudo comprobar que al consumir cítricos se curaban del escorbuto. No fue hasta 1789 cuando el capitán Cook comenzó a dar veracidad y tener a todos sus marineros con una dieta rica en fruta fresca, especialmente en cítricos. Esto cambió radicalmente la peligrosidad de estas travesías. Lind había realizado el primer ensayo clínico de la historia, y también había descubierto la cura del escorbuto.

La Ética en los ensayos clínicos es hoy día un pilar fundamental, sin embargo, no siempre fue así. Hay que hacer un esfuerzo para entender que hace un siglo la ética de la investigación clínica era nula. Teniendo que ver más con la humanidad del investigador, que con aspectos legales, pues no había regulación al respecto. ¿Qué hizo concienciar al mundo científico de la necesidad de regular la ética en los ensayos clínicos y en las investigaciones clínicas en general? Como en muchas ocasiones en la vida, tuvo que ser un acto repulsivo lo que suscitó la concienciación hacia este problema. Nos tenemos que acercar a los hechos acaecidos en 1943, durante la Segunda Guerra Mundial y hablar de un personaje oscuro que escribió uno de los capítulos más siniestros de nuestra historia.

### **Josef Mengele - El Ángel de la muerte**

Josef Mengele (Günzburg, Baviera, Alemania 16 de marzo de 1911 – Bertioiga, Brasil 7 de febrero de 1979). Médico, antropólogo y oficial de las SS alemanas durante la Segunda Guerra Mundial.

Realizó incipientes estudios en los orígenes culturales y el desarrollo del ser humano, así como en paleontología y antropología, pero tras su ingreso en el partido nazi en mayo de 1937, adquirió protagonismo en las SS debido a que su visión del mundo, y más concretamente de la raza Aria, encajaba con la filosofía del tercer Reich de Adolf Hitler. El partido Nazi se apoyó en científicos afines al régimen para convencer a la población alemana de la superioridad de la raza Aria. Otros conocidos científicos como Ernst Rüdin, psiquiatra y genetista (1874-1952) apoyaron estas ideas.

Durante la Segunda Guerra Mundial sirvió como médico de la 5ª División Panzer de las SS. En este periodo creció su notoriedad por ciertas acciones heroicas en combate por lo que fue condecorado en varias ocasiones. Resultó herido en el verano de 1942, y fue declarado no apto para el servicio. Ascendido a capitán en abril de 1943, fue destinado al campo de concentración de Auschwitz. El oficial médico lo nombró encargado del complejo Birkenau, un campo de familias gitanas. Durante los últimos años de la Segunda Guerra Mundial, Auschwitz II - Birkenau pasó a ser un campo de trabajo y exterminio. Los reclusos se clasificaban y eran asignados a trabajos forzados o a morir en la cámara de gas.

Josef Mengele, debido a su falta de humanidad, encontró esta situación ideal para la realización de cualquier experimento, sin importarle lo más mínimo la integridad de los participantes. El ángel de la muerte pronto se ganó a pulso este sobrenombre, por ejemplo por su particular método para curar la epidemia que asolaba el campo a su llegada, el tifus, y que solucionó mandando a la cámara de gas a cualquier recluso que tuviera algún síntoma, de lo que resultaron más de 1600 personas asesinadas. Estaba obsesionado con los gemelos, con los que experimentaba sistemáticamente. Los experimentos carecían de base científica, no obteniendo jamás algún dato o indicio de dato que pudiera ser útil para la comunidad científica, y en todos o casi todos los casos entraba de lleno en el sadismo. Ácido para intentar decolorar el iris ocular, resistencia humana al dolor o a la radiación eran algunas de sus investigaciones. Probablemente el más atroz, fue cuando pretendiendo crear siameses; escogió a dos niños de 4 años gemelos idénticos y los devolvió a los barracones dos días después cosidos por la espalda hasta las muñecas, uniendo incluso sus venas. El enanismo y las malformaciones genéticas eran otros de los campos que al ángel de la muerte le atraían y por lo cual sufrieron sus macabros experimentos.

### **Código de Núremberg (20 de agosto de 1947)**

Los Juicios de Núremberg (20 de noviembre de 1945), fueron unos procesos jurisdiccionales emprendidos por los Aliados y ganadores de la Segunda Guerra Mundial contra la cúpula de las SS o Partido Nazi. El pliego de cargos detalla las imputaciones, y fueron reunidas en tres grupos: crímenes contra la paz, crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad. En estos juicios, de las más de 600 personas acusadas, 24 de ellas eran médicos acusados principalmente por crímenes contra la humanidad. Entre ellos no se encontraba nuestro celebre ángel de la muerte, que fue uno de los que pudo huir a Sudamérica y vivió con una falsa identidad hasta 1979. Durante los juicios, muchos médicos alegaron que los experimentos diferían poco de los llevados a cabo antes de la guerra, pues no existía el concepto de experimento ilegal. Esto generó deliberaciones entre los científicos de la época y se hicieron llegar seis puntos que definían la investigación médica legítima al Consejo para los Crímenes de Guerra, encargado de la resolución de los Juicios. En el veredicto del juicio, no solo se tuvieron en cuenta los seis puntos que contenía esta iniciativa, sino que el Consejo añadió otros cuatro que conforman el Código de Núremberg.

El Código de Núremberg es el primer documento sobre la ética en la experimentación, pues antes de ella no existía ninguna recomendación. Son 10 principios que rigen la experimentación en humanos. Contienen los principios de la ética, como son el consentimiento informado, que debe existir un beneficio para la sociedad, la posibilidad de retirada, la cualificación del personal investigador, etc. Sin embargo hay puntos conflictivos que fueron más adelante pulidos, como por ejemplo, que no se debe experimentar cuando exista razón para suponer que pueda ocurrir la muerte, excepto, en aquellos experimentos en que los propios médicos sirvan también de sujetos. El Código era muy básico y dejaba muchos resquicios para la investigación éticamente cuestionable, pero provocó la atención de la comunidad científica sobre la ética en la investigación como eje en el que debe pivotar ésta.

### **Experimento Tuskegee**

El experimento Tuskegee o como se le conoció desde que salió a la luz este vergonzoso hecho, “el estudio sobre la sífilis no tratada en varones negros”, se realizó entre 1932 y 1972, en la ciudad que da nombre al experimento Tuskegee (Alabama) e involucró a 600 aparceros afroamericanos. Cuando comenzó el estudio, los tratamientos para la sífilis eran tóxicos y peligrosos, incluso de eficacia relativa, por lo que el estudio se planteó para determinar si los beneficios del tratamiento compensaban

su toxicidad. Consta de 399 infectados y 201 sujetos sanos como grupo control, y se les engañó, explicándoles que iban a participar en un estudio recibiendo tratamiento médico gratuito, transporte, comidas y sepelio en caso de fallecer. En 1947 apareció la penicilina, reduciendo el impacto en la salud de los enfermos de sífilis. Los fallos éticos en este ensayo fueron gravísimos y numerosos: ningún paciente había dado su consentimiento informado, se había engañado a los pacientes de cuál sería el tratamiento o en este caso la ausencia de él, pues solo se le suministraba un placebo, y lo más irracional fue que habiendo cura para la sífilis, los pacientes siguieron siendo tratados con placebo. Todo esto se apoyó en el bajo nivel cultural de los sujetos que formaron parte de tal descalabro científico-ético. Como ocurrió con los experimentos de la Segunda Guerra Mundial, el conocimiento por parte de la opinión pública y de la comunidad científica generó consecuencias. Algo muy importante para la época, es que este experimento se hizo en el seno del Servicio Público de Salud de Estados Unidos, por lo que el escándalo fue incluso mayor. Se recopilaron todos los datos y se trataron en un informe, el *Informe Belmont* (1979). Este informe y sus consecuencias cambiaron la ética de los ensayos en Estados Unidos. Hay que recordar que cuando empezó el ensayo, 1932 no existían los principios establecidos en el Código de Núremberg, pero cuando acabó, en 1972, no solo existían, sino que ya se había publicado la Declaración de Helsinki (1964).

### **Declaración de Helsinki (1964)**

Promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM), aunó el Código de Núremberg con la Declaración de Ginebra (1948). Ha sufrido seis modificaciones, la última en la Asamblea general de octubre de 2013. No es un documento vinculante, siempre y cuando la legislación del país no lo exija, pero son muchos los ensayos clínicos que hoy día confirman cumplir esta Declaración de principios éticos. Es la carta magna de la Ética de la investigación clínica.

**La Buena Práctica Clínica (BPC)** – (note for guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95)

En 1995 se reunió la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation, ICH). Se reunieron la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, para consensuar una guía común de normas de Buena Práctica Clínica que se deben cumplir a la hora de la realización de un ensayo clínico. Se aprobó en

1996 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (actual Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), entrando en vigor en 1997. La Directiva Europea 2001/20/EC puso las bases legales y administrativas para la aplicación de las normas de BPC en los ensayos clínicos con medicamentos realizados en Europa. Fue traspuesta al ordenamiento jurídico español por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, que regula los ensayos clínicos con medicamentos, y vuelve a ser ratificada por el nuevo 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. La idea de tener un registro de los estudios clínicos, nació en esta Conferencia Internacional de Armonización, y es ahora cuando se ha puesto en marcha en España, tras el nuevo Real Decreto de ensayos clínicos, el RD 1090/2015. Estados Unidos puso en marcha la base de datos de ensayos clínicos en 1997, creando ClinicalTrials.gov, que aunque no tenemos datos que avalen esta afirmación, podemos afirmar sin miedo a equivocarnos que es la base de datos de ensayos clínicos más importante, tanto por el número de ensayos registrados, como por el número de visitas. En esta base de datos, tanto especialistas como pacientes pueden conocer de una forma intuitiva los ensayos según la condición, zona geográfica, periodo de reclutamiento, etc. Desde la entrada en vigor del RD 1090/2015, desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se está trabajando en la base de datos nacional, que habrá que darle tiempo para que llegue a los estándares de calidad que tiene la estadounidense.

El texto de la Buena Práctica Clínica podemos encontrarlo traducido al español en la misma página de AEMPS. El texto hace referencia a la ética de los ensayos: *Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente.*

Aparte de su información básica y vital como texto que cuida la calidad de la investigación, exhibe un glosario de términos, de acrónimos y un listado de documentos que deben existir en un ensayo clínico.

Toda persona que participe en un ensayo clínico, debe conocer y trabajar según la BPC (GCP: Good Clinical Practice). Los promotores de los ensayos pueden realizar una formación al equipo investigador sobre la BPC o, lo más común, exigirle al mismo un curso de formación al respecto. La AEMPS, y muchas Fundaciones ofrecen cursos anualmente de BPC, aunque suelen ser de pago. Pueden encontrarse cursos online gratuitos, en inglés, como por ejemplo el que se puede encontrar en <https://>

[gcp.nihtraining.com/](http://gcp.nihtraining.com/) curso on-line de la NIH (National Institute of Health) el Instituto Nacional de Salud de Estado Unidos. Pero exigen alto nivel de inglés y pasar una prueba al finalizar dicho curso con al menos un 80% de acierto en las respuestas.

El cumplimiento de la BPC proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico.

## **EL DESARROLLO DE UNA NUEVA TERAPIA**

Los ensayos clínicos se utilizan para valorar y evaluar una gran variedad de intervenciones sanitarias. Existen ensayos para comparar o demostrar la eficacia de diferentes técnicas quirúrgicas, productos sanitarios, métodos preventivos, estrategias sanitarias... etc. Sin embargo, los ensayos clínicos más habituales son los que se diseñan para el desarrollo de nuevos fármacos. Esto es debido a la obligatoriedad de realizar ensayos clínicos aleatorizados para obtener la autorización de comercialización de un medicamento. De hecho, el Real Decreto 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios determina que la eficacia de los medicamentos comercializados deberá establecerse con base en la realización previa de ensayos clínicos que cumplan las condiciones éticas y metodológicas que se establezcan. Merecen una mención especial los ensayos clínicos de medicamentos de terapias avanzadas (medicamentos obtenidos a través de procesos de terapia génica, terapia celular somática o ingeniería tisular) que permitirán en un futuro la incorporación de estas terapias a la práctica clínica habitual.

Los ensayos clínicos se clasifican en función de estado de desarrollo en Fase I, II, III y IV. En muchas ocasiones estas etapas se realizan de forma secuencial y otras veces se desarrollan en paralelo, sobretodo cuando se trata de fases avanzadas. Además puede ocurrir que para una sola fase haya varios ensayos que analicen aspectos distintos de la molécula, diferentes indicaciones o poblaciones de pacientes que varíen entre sí. La tabla 4 muestra los diferentes tipos de ensayos clínicos en base a la fase de desarrollo.

**Tabla 4. Resumen de las características de los diferentes ensayos clínicos según la fase de desarrollo**

Fase del ensayo	Características		
	Tamaño muestral	Objetivo	Diseño
Fase I	Pequeño número de voluntarios sanos o, en algunos casos de enfermos	Seguridad Farmacocinética Farmacodinámica	No controlado
Fase II	Enfermos (100-400 aprox)	Seguridad Relación dosis-respuesta Eficacia	Controlados Asignación aleatoria
Fase III	Enfermos (muestra de gran tamaño, heterogénea y representativa)	Seguridad Confirmación de la eficacia Beneficios en salud	Controlados Asignación aleatoria Comparativos con el tratamiento estándar
Fase IV	Población general	Farmacovigilancia Nuevas indicaciones	Controlados Asignación aleatoria Larga duración

### Ensayos clínicos Fase I

La Fase I del desarrollo de un fármaco representa el primer paso de la investigación clínica, puesto que se administra por primera vez la molécula en estudio a un ser humano. Son ensayos clínicos que estudian aspectos tan importantes de la farmacología humana como son la farmacocinética y la farmacodinamia. Se realizan en un número limitado de sujetos, normalmente voluntarios sanos (aunque pueden también llevarse a cabo en un número pequeño de enfermos) para proporcionar información preliminar de toxicidad, absorción, distribución, metabolismo, excreción, duración de la acción, interacciones con otros fármacos e incluso interacciones con alimentos. Estos ensayos sirven además para orientar la dosis, vía y pauta de administración para ensayos clínicos que se realicen posteriormente. Son imprescindibles para valorar la seguridad de la molécula en estudio.

Se llevan a cabo en las llamadas Unidades de Investigación Clínica Fase I. Estas unidades deben cumplir con todos los requisitos impuestos por las autoridades en cuestión del personal cualificado, las instalaciones, los equipos y disponer de proce-

dimientos normalizados de trabajo en los que se describan detalladamente las actividades que se lleven a cabo en la unidad.

En España destaca la creación de la Guía de Unidades de Investigación Clínica de Fase I, promovida por la Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores. La actual versión es de 2015 y se ha realizado con la colaboración de 37 Unidades de Fases Tempranas y una red de centros de investigación, dentro del marco del proyecto BEST. Se trata de una iniciativa pionera en Europa con la que se pretende dar a conocer las capacidades investigadoras de nuestro país en fases tempranas de investigación clínica y servir como herramienta para impulsar este tipo de investigación en España.

### **Ensayos clínicos Fase II**

Constituyen la etapa inicial de la evaluación de la eficacia. Se realizan en una muestra reducida de pacientes que padecen la patología para la que se desarrolló el nuevo fármaco, siendo una población bien definida y homogénea. Tienen como objetivo recabar información acerca de la eficacia del producto, establecer su relación dosis-respuesta y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la Fase I. Sirven de base para el diseño, los criterios de valoración y las metodologías de fases posteriores.

Suelen ser ensayos controlados y con asignación aleatoria del tratamiento, aunque con frecuencia encontramos que ciertos autores distinguen entre ensayos Fase II a (no controlados y con escaso número de pacientes) y Fase II b (controlados, aleatorizados y en los que los datos proceden de un mayor número de sujetos participantes).

En ocasiones, en la evaluación de un ensayo Fase II se utilizan criterios de valoración intermedios o indirectos en lugar de clínicos, ya que el objetivo es mostrar alguna señal de eficacia (se denomina “prueba de concepto”) más que demostrar la eficacia. También son frecuentes los ensayos de Fase II de búsqueda de dosis, pudiendo ser estudios de titulación o dosis escalonadas (en los que todos los sujetos comienzan por dosis bajas y se va aumentando hasta que se obtenga respuesta o aparezcan efectos adversos) o estudios a dosis fijas (en los que los pacientes son aleatorizados a diferentes grupos de tratamiento, en cada uno de los cuales se utiliza una dosis que permanece igual).

### **Ensayos clínicos Fase III**

Se trata de ensayos que evalúan la eficacia y seguridad del fármaco experimental a través del uso de criterios de valoración clínicos. Se realizan en una muestra de



pacientes mucho mayor que en las fases anteriores y, lo más importante, representativa de la población a la que irá destinado el medicamento una vez que se comercialice. Esto se consigue siendo ensayos controlados, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos e internacionales. El elemento control con el que se compara la nueva molécula debe ser preferiblemente el tratamiento estándar aprobado para la patología en estudio o en su defecto placebo. Además, estos ensayos establecen la incidencia de efectos adversos comunes y son capaces de identificar el perfil de pacientes con mayor riesgo para desarrollar los menos comunes.

Todas estas características hacen que los ensayos Fase III constituyan el soporte para la autorización de comercialización de un medicamento, ya que reproducen las condiciones de uso habituales, consideran las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada y proporcionan datos fundamentales de seguridad y eficacia.

### **Ensayos clínicos Fase IV**

Estos ensayos comienzan después de que un fármaco ha sido aprobado para su comercialización. Lo más frecuente es que se utilicen para realizar la farmacovigilancia del producto, incluyendo la detección de efectos adversos a corto y largo plazo o estudios de morbi-mortalidad. Sin embargo, también existen ensayos fase IV que sirven para estudiar nuevas indicaciones del medicamento, nuevas formas de dosificación o la comparación con otros fármacos ya conocidos. Se recomienda que sean ensayos controlados, aleatorizados y prolongados en el tiempo. Ver figura 2 del capítulo 2

## **EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE ENSAYOS CLÍNICOS**

En la actualidad, es evidente la discrepancia existente entre la demanda sanitaria de la sociedad y los limitados recursos disponibles. Por esto, es necesaria la aplicación de medidas y estrategias para racionalizar el uso de los medicamentos, buscando no sólo datos de eficacia, seguridad y calidad, sino también de eficiencia. Ante esta situación en la que los recursos son limitados pero las necesidades no lo son, es imprescindible realizar selección y evaluación de medicamentos antes de incluirlos en el arsenal de prescripción. Un medicamento debe demostrar su eficacia (resultados obtenidos en los ensayos clínicos, con condiciones ideales) pero también su efectividad (resultados obtenidos en condiciones reales, en la práctica habitual). Cuando incorporamos el concepto económico es cuando hablamos de la eficiencia de un medicamento.

La evaluación económica sanitaria compara dos o más alternativas terapéuticas valorando resultados y costes. Es un instrumento fundamental para garantizar el uso racional de los medicamentos y es utilizada por diferentes comités sanitarios para decidir si el nuevo fármaco se incorpora o no en formularios, guías de práctica clínica y guías farmacoterapéuticas de hospitales.

La incorporación de análisis farmacoeconómicos en el protocolo de un ensayo clínico presenta varias limitaciones metodológicas. La más importante es el entorno de práctica ideal (diferente del entorno real al que se enfrentará el fármaco una vez que se comercialice). Además, el tamaño muestral suele ser insuficiente para poder valorar las alternativas disponibles y se suelen excluir poblaciones especiales como embarazadas y/o niños. Es frecuente el uso de placebo o de comparadores no representativos que no reflejan la práctica médica diaria. Los costes pueden también estar sesgados porque en los ensayos clínicos los recursos están muy protocolizados (el número de visitas y las pruebas diagnósticas están prefijadas).

Sin embargo, las evaluaciones económicas en ensayos clínicos incorporan una gran ventaja como es el disponer de datos de eficiencia justo en el momento en que se va a comercializar el medicamento, con una validez interna totalmente garantizada ya que el diseño de un ensayo clínico controlado y aleatorizado posee un altísimo rigor científico. Tanto la asignación aleatoria como el enmascaramiento aseguran la calidad de los resultados obtenidos. La inclusión del análisis económico en el ensayo podrá llevarse a cabo en cualquiera de sus fases. La elección dependerá de la población diana y del mecanismo de acción del fármaco.

- En la fase I, la evaluación económica servirá para realizar un estudio de coste de la enfermedad para la que irá destinada la nueva molécula y así conocer su impacto económico sanitario.
- En los ensayos Fase II, la utilidad de la farmacoeconomía será poder medir la calidad de vida de los pacientes e incluir los resultados en el diseño del Cuaderno de Recogida de Datos.
- Las evaluaciones económicas incorporadas en los ensayos de Fase III son las que más información pueden aportar y son un buen utensilio para las autoridades sanitarias a la hora de fijar el precio y decidir el grado de financiación pública de los nuevos medicamentos.
- En la fase IV, los análisis farmacoeconómicos realizados tendrán diseños pragmáticos, con criterios de inclusión mucho más amplios y resultados

más trasladables a la realidad. Serán análisis con datos de efectividad y con alta validez externa, siendo muy útiles para realizar revisiones periódicas de precios y de financiación, orientando a diferentes agentes decisores sobre política sanitaria.

Se han publicado varias recomendaciones para diseñar una evaluación económica que pueda incorporarse dentro de alguna de las fases del desarrollo clínico de un medicamento:

- Definir el tipo de estudio a realizar: minimización de costes, análisis coste-beneficio, coste-utilidad, etc.
- Incluir la medida de resultado principal del ensayo (primary end-point) como una de las principales variables de resultado del análisis económico.
- Basar la evaluación económica en los resultados de ensayos clínicos con diseño pragmático, con el fin de poder extrapolar a medio y largo plazo los costes y los efectos observados en horizontes temporales cortos.
- Aplicar técnicas de construcción de modelos para reflejar cuáles pueden ser los resultados en una diferente situación clínica o en una población distinta a la estudiada en el ensayo.
- Decidir la perspectiva del análisis, para conocer qué tipos de costes se tendrán en cuenta. En estos análisis económicos se recomienda la perspectiva social y que siempre estén incorporados costes directos (sanitarios y no sanitarios).
- Diseñar un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico para el análisis, donde se incluyan los recursos económicos utilizados.
- Describir las variables de eficacia que se van a evaluar. Además de medir los beneficios del fármaco en unidades clásicas (como morbilidad y mortalidad) es aconsejable emplear medidas de calidad de vida, siendo la más recomendada los años de vida ganados ajustados por la calidad (AVAC).

### **La financiación de los ensayos clínicos**

Los ensayos clínicos son realizados por profesionales sanitarios y gracias a éstos se genera el avance en los tratamientos de las enfermedades que peor diagnóstico tienen. Aunque en algunos sectores de la sociedad se piensa que se investiga más sobre condiciones que tienen poca incidencia sobre la salud, como puede ser la calvicie, la

impotencia o la obesidad llevada por el sedentarismo, la realidad sin embargo, es que las compañías farmacéuticas suelen tener como condiciones diana las que afectan a un gran número de pacientes o las que tienen peor diagnóstico. Si se cumplen ambas situaciones, la condición será investigada a conciencia. Ocurrió con el VIH, y ahora lo está siendo con las neoplasias, que esperemos que gracias a los ensayos clínicos sigan retrocediendo cada día más.

¿Y los ensayos clínicos no comerciales? Es vital que el Sistema Nacional de Salud pueda tener ensayos clínicos no comerciales y cubrir las lagunas que la investigación de las farmacéuticas no cubra, ya sean las enfermedades huérfanas, como alguna otra situación que para las compañías farmacéuticas no va a suponer un interés económico, que en tal caso, no realizará tal investigación. Esta investigación no comercial debe ser complementaria a la comercial, pues hay que entender que las inversiones que realizan las compañías farmacéuticas son en muchos casos inasumibles. Este concepto de inasumible se puede explicar con claridad meridiana. El programa europeo de financiación de proyectos de investigación e innovación de diversas áreas temáticas, denominada Horizonte 2020, tiene adjudicado casi 80 millones de € para todos los proyectos a realizar entre el periodo 2014-2020, mientras que existen ensayos clínicos multicéntricos a nivel mundial que solo uno de ellos, adjudica gastos superiores a 300 millones de €. Algunas investigaciones, en todas sus fases, incluida el ensayo clínico, la más costosa, puede llegar a suponer una inversión de 800 o 1000 millones de €. Todo esto se ve reflejado en alto coste del medicamento luego, pero lo cierto es que solo estas compañías ponen estas cuantías para tales magnas investigaciones.

En este periodo que nos ha tocado vivir, donde la globalización rige nuestros destinos, son muchas las voces que se alzan para pedir más investigaciones respecto a enfermedad que están presentes en el tercer mundo. La fase crónica de la enfermedad de Chagas, sería un buen ejemplo de esta situación, pues afecta a unos 20 millones de personas en Latinoamérica, pero debido al bajo nivel económico de los pacientes, los ensayos clínicos sobre esta enfermedad son mínimos para la cantidad de personas enfermas. Por otra parte, hoy día hay enfermos de tuberculosis en África, que existiendo tratamiento y no siendo los fármacos caros, mueren sin ser tratados, pues no existe un sistema sanitario adecuado. ¿Podemos culpar a las compañías farmacéuticas de no invertir en realizar ensayos clínicos en enfermedades que afectan al tercer mundo o enfermedades huérfanas? Aunque exijamos que parte de su elevado beneficio se dedique a esta eventualidad, lo cierto es que se necesita cooperación internacional y predisposición.

## LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

### Antecedentes y definición

En la actualidad, la situación mundial de la investigación clínica con medicamentos requiere identificar estrategias no sólo clínicas para incrementar el bienestar de la población. El presupuesto para I+D cada vez es más limitado y sin embargo las necesidades sanitarias de los pacientes cada vez son mayores. Además, la investigación de nuevos fármacos no siempre es rentable, ya que sólo tres de cada diez medicamentos comercializados proporcionan suficientes beneficios para igualar el coste de la investigación. Recientemente se ha calculado que de cada 10.000 moléculas que se investigan, sólo una llega a comercializarse. Los factores más habituales que originan el fracaso de la investigación clínica son: la falta de eficacia de la nueva molécula, las dudas sobre su seguridad clínica y los resultados toxicológicos negativos en la evaluación preclínica. Ver figura 2 del capítulo 2.

La investigación traslacional (*“translational knowledge”, “knowledge transfer”* o *“translational research”*) es un concepto que surge de la necesidad de transferir los resultados obtenidos en la investigación clínica a la asistencia sanitaria. Su objetivo fundamental es promover la aplicación de los conocimientos de la investigación básica a la práctica clínica habitual para obtener beneficios en salud. Para lograr esto, es fundamental desarrollar unidades de investigación traslacional, con equipos multidisciplinares y con el apoyo de la industria farmacéutica y de las autoridades sanitarias. Estos grupos cooperativos (estando o no enmarcados en redes de investigación) son agentes muy útiles a la hora de diseñar ensayos clínicos, ya que aportan la experiencia de la asistencia sanitaria real. Hoy en día es frecuente observar que casi todos los grupos cooperativos de investigación coordinan y gestionan ensayos clínicos en colaboración con la industria farmacéutica, siendo los más frecuentes los de fase II y III.

Cuando hablamos de investigación traslacional, es indispensable identificar las nuevas herramientas utilizadas para predecir de forma exacta la eficacia y la seguridad de una molécula, con el fin de alcanzar la máxima eficiencia y aplicabilidad a la realidad de la asistencia sanitaria. Estas novedosas técnicas son: la farmacogenética, la utilización de biomarcadores y la terapia génica.

### Etapas

La investigación traslacional consta de varias etapas. Las más reconocidas según diversos autores son la T1, T2 y T3.

La etapa T1 es la que evalúa seguridad y eficacia de nuevos tratamientos o tecnologías sanitarias mediante el desarrollo de ensayos clínicos controlados. Esta fase es también llamada “del laboratorio a la cabecera del paciente” (*bench to bedside*). Aporta un nuevo enfoque imprescindible a la hora de aplicar los resultados. Para poder ajustar el ensayo a la metodología de la investigación traslacional, es frecuente modificar su diseño para que sea un modelo más real, eficiente y adaptable a la práctica clínica habitual. Esto es más factible en las fases tempranas de la investigación (fases I y II de los ensayos clínicos). La tabla 5 muestra las diferencias organizativas de los ensayos según vayan dirigidos a la investigación tradicional o a la investigación traslacional.

<b>Tabla 5. Diferencias entre los objetivos del ensayo clásico y el traslacional</b>		
	<b>Objetivos del ensayo clínico clásico</b>	<b>Objetivos del ensayo clínico traslacional</b>
<b>Fase I</b>	Máxima dosis tolerada	Dosis terapéutica óptima
<b>Fase II</b>	Porcentaje de respuesta	Tiempos y grados de respuesta
<b>Fase III</b>	Eficacia	Efectividad Beneficio aportado al paciente
<b>Fase IV</b>	Farmacovigilancia Nuevas indicaciones	Aplicabilidad de los resultados a la población real Nuevas indicaciones

La fase T2 es denominada como la etapa “de los estudios clínicos a la población” y valora cómo, cuándo y de qué manera los resultados de un ensayo clínico controlado y aleatorizado funcionan en la vida real. Su objetivo es recopilar la máxima evidencia científica posible para identificar el esquema terapéutico adecuado a cada paciente. Para ello, informa acerca de la adherencia al tratamiento, la efectividad, los beneficios en salud y los costes en un escenario poblacional real no controlado.

Por último, la etapa T3 constituye la investigación política y de impacto sanitario en una población. Evalúa estrategias políticas de salud pública y proporciona una evidencia clara y robusta sobre cómo implementarlas, además de comparar unas frente a otras para identificar la más coste-efectiva. Incluye en su análisis no sólo resultados de ensayos clínicos aleatorizados sino también evidencia observacional relevante que informe de las prioridades sanitarias de la población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- *Diderot and Goethe: a study in science and humanism*. Gerhard M. Vasco. Slatkine, 1978.
- Report on the relationship of the scientific method to scientifically valid research and education research - U.S. Department of Education Institute of Education Sciences National Board for Education Sciences - Educational Researcher Specializing in the Scientific Method, 1989 to the present. Norman W. Edmund. NW Edmund - 2008 - harriscocommercialappraiser.com <http://harriscocommercialappraiser.com/files/normanbooklet.pdf>
- <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>
- <http://www.ahrq.gov/>
- <https://www.aemps.gob.es/>
- La orden negra: El ejército pagano del III Reich - ISBN 9788441426641. Óscar Herradón Ameal, EDAF, 2010.
- <http://www.bioeticanet.info/cat/documentos/Nuremberg.pdf>
- The Rationalization of Unethical Research: Revisionist Accounts of the Tuskegee Syphilis Study and the New Zealand “Unfortunate Experiment” - Charlotte Paul and Barbara Brookes - American Journal of Public Health 2015 105, 10, e12-e19.
- <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>
- <http://www.ich.org/home.html>
- <https://clinicaltrials.gov/>
- <https://www.nih.gov/>
- 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 [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082)
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=-BOE-A-2004-2316>

- Karlberg J, Speers M. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Karlberg, Johan Petter Einar. 2010.
- Pérez Ruiz et al. Importancia de la farmacoeconomía en los ensayos clínicos con productos biotecnológicos. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 43 (1), 120-136, 2014.
- Rubio –Terrés C et al. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc) 2004;122(15):578-83.
- Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Rev Esp Salud Publica 2009; 83(1):59-70.
- Amat Díaz M, Poveda Andrés JL, Carrera-Hueso FJ. Aplicación de la farmacoeconomía en la gestión clínica. Farm Hosp 2011;35 (Supl 2):S18-24.
- López Bastida J et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 2009. doi:10.1016/j.gaceta.2009.07.011.
- Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. Med Clin (Barc) 2003;120(6):227-35.
- Cabieses B, Espinoza MA. La investigación traslacional y su aporte para la toma de decisiones en políticas de salud. Rev. perú. med. exp. salud pública [online]. 2011, vol.28, n.2 [citado 2016-10-24], pp. 288-297.
- Díaz-Rubio E. La investigación traslacional en oncología clínica: retos y oportunidades. Farmacia Hospitalaria. 2010 Mar; 1(34):1-7.



Capítulo

2

# Investigación clínica con medicamentos: clases de estudios y ensayos clínicos. Metodología e interpretación de resultados

---

**Antonio Aguilar Ros**

*Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.*

*Profesor de Farmacología y Farmacia Clínica.*

*Universidad CEU San Pablo. Madrid.*

**Marina Aguilar Ayanz**

*MSL Laboratorios Roche.*

*Madrid.*

# Esquema del capítulo

---

- Introducción
  - De la II Guerra Mundial a la actualidad: convenios y marco regulatorio
  - Investigación con medicamentos
  - Investigación experimental: ensayos clínicos
  - Ensayos clínicos de bajo nivel de intervención
  - Investigación observacional: estudios observacionales
  - Estudios posautorización
- Ensayos Clínicos
  - Etapas de investigación: de moléculas a medicamentos
  - Diseño de los ensayos clínicos
  - Análisis y validez de los resultados
  - Sesgos
- Estudios Observacionales
  - Descriptivos
    - Series de casos
    - Informes de casos
  - Analíticos
    - Estudios de cohortes
    - Estudios de casos y controles
- Estadísticos utilizados en Estudios Clínicos
- Significado de los Valores Estadísticos e interpretación de Resultados
- Referencias bibliográficas

## INTRODUCCIÓN

Por investigación clínica se entiende cualquier clase de investigación realizada con seres humanos. Este capítulo desarrolla algunos aspectos de la metodología e interpretación de la investigación clínica con medicamentos.

La investigación preclínica de moléculas con expectativas terapéuticas aporta mucha información y es necesaria antes de poder administrar éstas a seres humanos por primera vez. Pero además, para poder comercializar medicamentos es obligado el desarrollo de experimentos con seres humanos (ensayos clínicos –EECC–), encaminados a comprobar sus propiedades farmacológicas y sus efectos terapéuticos y tóxicos. Una vez comercializado un medicamento, la investigación no termina, ya que sigue siendo necesario ampliar los conocimientos del mismo, lo que se lleva a cabo mediante nuevos estudios clínicos, tanto observacionales como experimentales.

La investigación utilizando como sujetos a los seres humanos tiene importantes connotaciones de tipo ético. Estas connotaciones, junto con otras razones de carácter científico, social, etc., hacen que exista abundante normativa al respecto y que esta materia está profusamente regulada.

### **De la II Guerra Mundial a la actualidad: convenios y marco regulatorio**

Después de la II Guerra Mundial y tras comprobarse las barbaridades y crímenes realizados en nombre de la investigación por algunos médicos nazis, se promulgó el Código de Núremberg en 1947, un decálogo para que fuera tenido en cuenta cuando se investigara en humanos. Este decálogo no pasó de ser una serie de recomendaciones consensuadas que no siempre se siguió y por ello continuaron apareciendo escándalos en investigaciones llevadas a cabo con seres humanos.

El siguiente paso lo dio la Asamblea Médica Mundial en su reunión en Helsinki en 1962, que publicó la conocida como Declaración de Helsinki, basada en el Código de Núremberg y la Declaración de Ginebra (1948), recogiendo los principios básicos que deben respetarse en la investigación clínica, y que tiene carácter de obligación deontológica. Desde entonces se viene revisando periódicamente, siendo la última actualización la de la 64ª Asamblea General de Brasil, en 2013.

En 1990 se estableció la Conferencia Internacional para la Armonización (ICH por sus siglas en inglés) en Bruselas, con el objetivo de armonizar las legislaciones sobre registro de medicamentos, y a ella se sumaron algunos países europeos, Estados Unidos y Japón. La ICH adoptó en 1997 las normas de Buena Práctica Clínica

–BPC– (GCP, por sus siglas en inglés), que supone un estándar ético, de calidad y científico, que se aplica al diseño, realización, registro y comunicación de resultados de los ensayos clínicos.

En 1997, 21 países europeos, pertenecientes al Consejo de Europa, ratificaron en Oviedo el Convenio del Consejo de Europa (Convenio de Oviedo) para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina.

Dentro de la normativa europea, destaca la Directiva 2001/20/CE (sobre la aplicación de las BPC en los ensayos clínicos) y la 2005/28/CE (sobre las BPC respecto a los medicamentos en investigación, y los requisitos para autorizar la elaboración e importación de estos medicamentos). Por otro lado el Reglamento (UE) 536/2014 sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, deroga la Directiva 2001/20/CE y ha supuesto la revisión y renovación de las normativas españolas, que se han plasmado en el 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. Esta nueva normativa no se aplicará en su totalidad hasta 2018.

**Tabla 1.- Evolución de los Convenios y Normativas sobre EECC.**

Año	Tratado, convenio o norma	Contenido
1947	Código de Núremberg	Decálogo de recomendaciones sobre cuestiones éticas
1948	Declaración de Ginebra	Actualización del juramento Hipocrático Base moral de actuación para los médicos
1962	Declaración de Helsinki	Principios básicos que deben respetarse en la investigación clínica, con carácter de obligación deontológica
1990	Conferencia Internacional para la Armonización (ICH)	Armonización de normativas sobre el registro de medicamentos de distintos países
1997	Adopción de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) por la ICH	Estándar ético, de calidad y científico, que se aplica al diseño, realización, registro y comunicación de resultados de los ensayos clínicos

1997	Convenio de Oviedo	Protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina
2001 - 2005	Directivas europeas: 2001/20/CE y 2005/28/CE	Aplicación de las BPC a medicamentos en investigación, requisitos para elaboración e importación, etc.
2014	Reglamento (UE) 536/2014	Revisión y actualización de normativas europeas
2015	Real Decreto 1090/2015	Adaptación a España de la normativa europea, regulación de los EECC, Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y Registro Español de Estudios Clínicos

Este marco regulatorio así como los aspectos éticos de la investigación clínica serán analizados en profundidad en los capítulos siguientes.

### Investigación con medicamentos

Este capítulo trata de la investigación clínica con medicamentos, ya que el concepto de investigación clínica (IC) es más amplio y se sale del contexto de este libro. La IC comprende cualquier investigación de la biología, salud o enfermedad humanas, que se realiza con seres humanos, y está diseñada para desarrollar o contribuir a alcanzar un mayor conocimiento sobre estos temas, debiendo ser además generalizable y útil para la población o una parte de ella. Por ejemplo, el estudio comparativo de dos técnicas quirúrgicas, la comparación de dietas para alcanzar un objetivo terapéutico y, en general, investigaciones sobre cualquier tipo de intervención o terapia, siempre que se realice con seres humanos, podría considerarse IC pero no necesariamente constituye una investigación con medicamentos.

El RD 1090/2015, antes mencionado, revisa y amplía las definiciones que aparecían en el RD 223/2004, incluyendo el término **estudio clínico**, que englobaría tanto los **ensayos clínicos** como los **estudios observacionales**, distinguiendo además los **ensayos clínicos de bajo nivel de intervención**, para los que las exigencias normativas son menores.

Según este RD, un estudio clínico sería toda investigación relativa a personas destinada a:

- descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos,
- identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos, o
- estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

Metodológicamente hablando, la investigación clínica puede seguir un diseño experimental u observacional, y los ensayos o estudios se denominarán, por tanto, experimentales u observacionales, respectivamente. En el diseño experimental, el investigador establece los tratamientos, selecciona los pacientes, marca las variables a medir, etc. En los estudios observacionales, los investigadores se deben limitar a ser meros observadores de los sucesos, sin intervenir ni alterar la práctica clínica habitual (la denominación *non-interventional studies* hace referencia a esta característica). Según la metodología empleada encontramos, por tanto, distintos tipos de estudios que aparecen resumidos en la figura 1, donde están resaltados los más interesantes para el conocimiento de la eficacia y seguridad: ensayos clínicos y estudios clínicos observacionales analíticos. Si bien los tratados de farmacoepidemiología no suelen distinguir entre estudios y ensayos, en la práctica se suele hablar de *ensayos* para referirse al diseño experimental y *estudios* para los diseños observacionales.

### **Investigación experimental: ensayos clínicos**

Existen varios tipos de estudios experimentales además de los ensayos clínicos (estudios cuasi-experimentales con y sin grupo control, etc.), pero los ensayos clínicos, son el tipo de investigación imprescindible para poder comercializar un medicamento. En la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos..., se entiende por ensayo clínico (*clinical trial*) toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. Otras definiciones de ensayo clínico y el concepto del mismo ha sido desarrollado en el capítulo anterior.

### **Ensayos clínicos de bajo nivel de intervención**

El RD 1090/2015 diferencia los “ensayos clínicos de bajo nivel de intervención”, para los que se aplicarían normas menos exigentes en algunos aspectos como la monitorización, el contenido del archivo maestro o su trazabilidad.

Este tipo de ensayos clínicos de bajo nivel de intervención debe cumplir los siguientes requisitos para poder ser considerado como tal:

- Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos deben estar autorizados.
- Según el protocolo,
  - Los medicamentos deben usarse de acuerdo a los términos de su ficha técnica o condiciones de autorización.
  - El uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por publicaciones sobre seguridad y eficacia, en alguno de los Estados implicados.
- El riesgo de los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembro.

### **Investigación observacional: estudios observacionales**

En una investigación clínica con medicamentos, si el diseño no es experimental, o no se cumplen alguna de las características de los ensayos clínicos, se trataría de un estudio observacional, que también se conocen como estudios no intervencionales, ya que el investigador no asigna los sujetos (pacientes) a los distintos grupos según el protocolo, sino que la asignación se lleva a cabo respetando las condiciones de la práctica clínica habitual. Además el hecho de prescribir un tratamiento u otro deberá estar disociado de los objetivos del estudio.

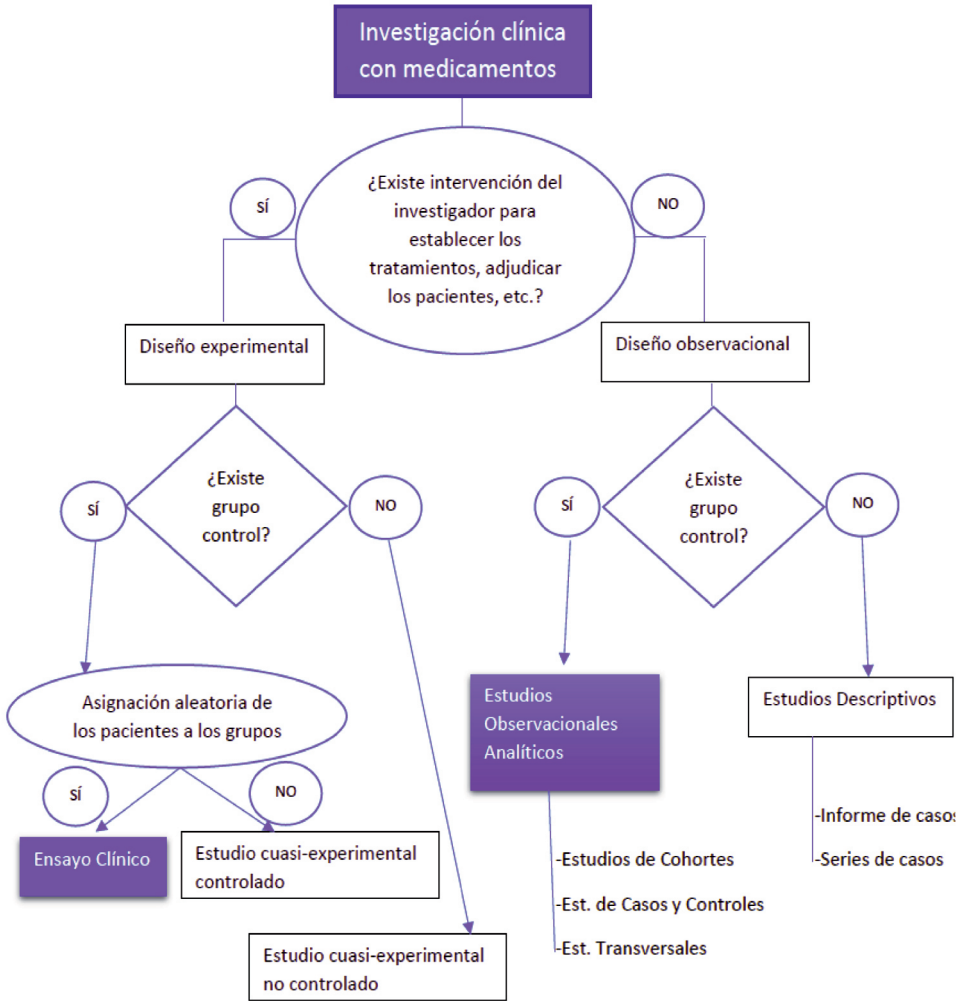


Figura 1.- Tipos de estudios clínicos atendiendo a su diseño

### Estudios posautorización

También se puede distinguir si la investigación se hace antes de la comercialización del medicamento, que necesariamente -según la normativa vigente- debe ser experimental, en forma de ensayo clínico (fases I, II y III) o bien después de comercializado, denominándose en este caso estudio posautorización



El RD 577/2013 por el que se regula la farmacovigilancia, distingue varios tipos de estudios posautorización:

*Estudio posautorización:* cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.

*Estudio posautorización de seguridad:* Todo estudio posautorización efectuado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo para la seguridad, confirmar el perfil de seguridad de un medicamento autorizado o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos.

*Estudio posautorización de seguimiento prospectivo:* Todo aquel estudio posautorización en el que los pacientes son seguidos a lo largo del tiempo en relación con el acontecimiento de interés, siendo todo o parte del período investigado posterior a la fecha de inicio del estudio.

## ENSAYOS CLÍNICOS

Aunque la intervención del investigador en seleccionar los pacientes, asignar los tratamientos, etc., implica que los ensayos clínicos tienen un diseño experimental, se entiende también por ensayo clínico una evaluación experimental cuando se estudia una sustancia no autorizada como medicamento o bien se utilice un medicamento en condiciones distintas de las autorizadas.

La realización de ensayos clínicos para medir la eficacia y seguridad de los medicamentos es un requisito imprescindible para que las autoridades sanitarias evalúen los medicamentos como paso previo a su posible comercialización. Pero aunque la mayoría de los ensayos clínicos son para terapias farmacológicas, también son ensayos clínicos las investigaciones para comparar técnicas quirúrgicas entre sí o frente a otras terapias, como se ha mencionado anteriormente, y también cuando se experimenta en humanos con productos sanitarios.

En todo ensayo clínico, como herramienta que se fundamenta en el método científico, generalmente lo primero será hacer una revisión bibliográfica que permita establecer una hipótesis (a veces es al contrario: primero hay una hipótesis y luego se hace la revisión bibliográfica) y a partir de aquí se formulan los objetivos. La interrogante que se pretende contestar condicionará la metodología, los criterios de inclusión y exclu-

sión de pacientes, el tipo de diseño experimental, el tamaño de la muestra o número de pacientes que entrarán en el ensayo, la duración del mismo y las variables que se pretende medir o comparar en los distintos tratamientos pero, en general, cualquier ensayo clínico debería cumplir las siguientes características:

- Diseño prospectivo.
- Realizar intervenciones.
- Utilizar un grupo control (diseño controlado).
- Asignación aleatoria de los sujetos a los distintos tratamientos (randomizado).
- Ciego (el paciente no conoce el tratamiento que recibe, si es el experimental o el control). Doble ciego: el investigador tampoco lo conoce. El carácter ciego no es obligado.

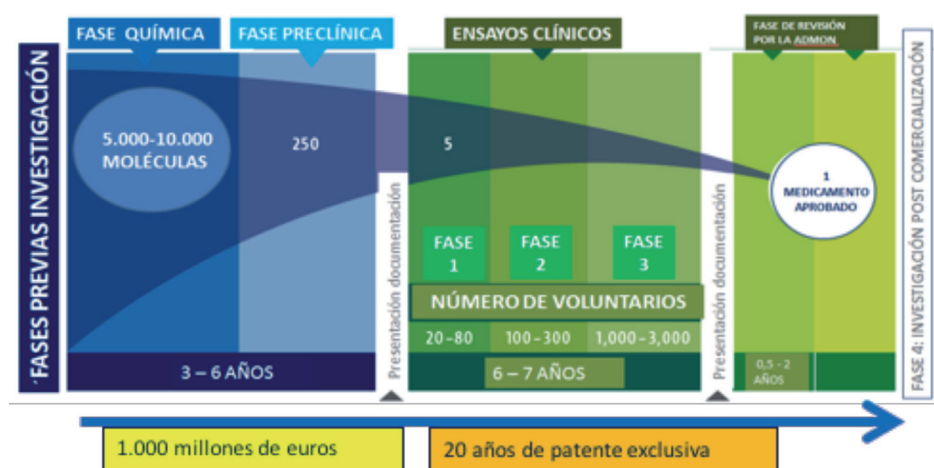
Estas características, en concreto la asignación aleatoria, el diseño controlado, y su carácter ciego o doble ciego, junto con las normas BPC, son las que hacen que los ensayos clínicos sean la herramienta más poderosa con que contamos para evaluar o comparar la eficacia y seguridad de los medicamentos durante el desarrollo clínico.

Por ejemplo, la asignación aleatoria es la técnica más potente para evitar los factores de confusión y los sesgos de selección: cuando el número de sujetos es elevado, la asignación aleatoria a los tratamientos tiende a producir grupos de comparación homogéneos, lo que asegura una gran validez interna. También contribuye a la validez el hecho de poder realizar intervenciones, como el enmascaramiento.

Existen numerosas clasificaciones de los ensayos clínicos: según la etapa de desarrollo clínico del medicamento, según sus objetivos o atendiendo a su diseño.

### **Etapas de investigación: desde moléculas a medicamento**

Después de la fase química y la fase preclínica, unas pocas moléculas llegan a investigarse en humanos. Los ensayos clínicos van pasando cronológicamente por una serie de fases, que van desde la I a la III hasta la comercialización o autorización del medicamento investigado; y, una vez comercializado el medicamento, los ensayos clínicos que se realicen con él pertenecerán a la fase IV (Figura 2). Los objetivos y características de estas fases han sido desarrollados en el capítulo anterior.



**Figura 2.- Secuencia cronológica de la investigación de moléculas hasta medicamentos. Adaptado de Alzheimer’s Drug Discovery Foundation.**

En la figura 2, se muestra junto con las cuatro fases de ensayos clínicos, la fase preclínica de investigación y la fase de revisión de la documentación por parte de las agencias evaluadoras, con el tiempo e inversión económica que supone cada uno de estos periodos.

### Diseño de los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se pueden clasificar de distintas formas atendiendo a cuestiones metodológicas y de diseño:

Controlado / no controlado. Dependiendo de si se utiliza un grupo control con el que comparar, un ensayo es controlado cuando se compara el grupo de estudio frente a otro que se utiliza de control (y que recibe placebo -lo que puede plantear algún problema ético- u otro tratamiento eficaz) y ambos grupos se estudian simultáneamente. Son los más habituales en la Fase III. Un ensayo no controlado es cuando se compara la eficacia o toxicidad de un medicamento en un grupo de pacientes y los resultados obtenidos se pueden comparar con los obtenidos en estudios previos o que hayan sido publicados por otros investigadores. Los no controlados suelen ser típicos en las Fases I y II para investigar los intervalos de dosis toleradas o las características farmacocinéticas.

Superioridad / No inferioridad / Bioequivalencia. Según el objetivo que se pretenda evaluar en el nuevo tratamiento frente al convencional o placebo (control).

Abierto / Cerrado. Dependiendo del mantenimiento de las condiciones descritas en el protocolo. Abierto: sí se pueden modificar las condiciones del estudio mientras, lo que se realiza para solucionar posibles imprevistos. Es más habitual en las fases I y II, y al modificarse las características iniciales los resultados son menos concluyentes. Cerrado: las condiciones iniciales del protocolo del ensayo no pueden cambiarse. Se suele utilizar este diseño cuando la investigación se realiza en varios sitios a la vez (ensayos multicéntricos). Si las condiciones cambiaran, los resultados de los distintos centros no podrían evaluarse de forma conjunta. El término de ensayo clínico abierto no es muy preciso ya que también se utiliza para designar ensayos clínicos no controlados o ensayos clínicos sin enmascaramiento (no ciegos).

Aleatorio. Una vez fijadas las condiciones de inclusión / exclusión de pacientes en la muestra a investigar, la asignación a un grupo u otro de tratamientos se realiza de forma aleatoria, de manera que cada paciente tenga las mismas probabilidades de ser incluido en un grupo que en otro. Esta forma de asignar pacientes a los grupos es la que implica menos riesgo de sesgos en los resultados. Además, le confiere al diseño de la investigación un carácter experimental.

Abierto / Ciego. Según el grado de enmascaramiento, se habla de ensayo ciego cuando el paciente no conoce si el tratamiento que recibe es el experimental o el control. Si, además del paciente, el investigador tampoco conoce este detalle, el ensayo clínico es doble ciego. Si el que analiza los datos tampoco conoce el tratamiento, experimental o control, al que pertenecen los pacientes, el ensayo es triple ciego. El que sea ciego casi siempre es deseable. Doble o triple ciego es preferible si la medida de las variables por los investigadores puede ser subjetiva. Para que un ensayo clínico pueda realizarse con un diseño ciego es necesario el enmascaramiento de los tratamientos, es decir, que tengan una apariencia semejante, de forma que al administrarse a los pacientes, estos no sepan si están recibiendo uno u otro tratamiento.

Paralelo / cruzado / secuencial. Según la modalidad de intervención, en el diseño paralelo cada grupo de pacientes recibe un solo tratamiento, mientras que en el cruzado cada paciente recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos en estudio. El diseño cruzado puede plantear algún problema ético cuando se cambia de tratamiento a un paciente que había mejorado con el primero. El diseño paralelo se utiliza para ensayos comparativos: un grupo de pacientes recibe el tratamiento experimental mientras otro grupo recibe el tratamiento estándar, y si no existiera

éste, recibiría un tratamiento placebo o simplemente no recibiría ningún tratamiento, aunque esto último plantea algunos problemas para valorar la eficacia real del tratamiento experimental. En el diseño secuencial, los pacientes del grupo experimental y del grupo control entran en el estudio por pares (uno se asigna a un grupo y el otro al otro). Se analizan y los resultados se suman a los obtenidos hasta ese momento. El tamaño de la muestra (número de pacientes a incluir) no está predeterminado, ya que dependerá de los resultados que se vayan obteniendo.

Multicéntrico. Significa que el ensayo clínico se realiza en dos o más hospitales o centros, a diferencia de cuando se realiza en un centro, que se denominaría unicéntrico.

En general, son preferibles los ensayos clínicos controlados, cerrados, aleatorios, ciegos y cruzados, porque son más concluyentes, tienen menos sesgos y están expuestos a menos factores de confusión.

### **Análisis y validez de los resultados**

La validez de una investigación se refiere a la fiabilidad de las conclusiones de la misma, lo que implica que no exista un error sistemático o sesgo en la estimación del efecto, objeto del ensayo, es decir, si las diferencias encontradas entre los tratamientos son reales o pueden haber estado influidas por la distorsión introducida en la selección de los sujetos, en la obtención de la información o en el análisis de los resultados. Otro concepto relacionado es la precisión, que es una característica vinculada a la ausencia de error aleatorio, el cual depende del tamaño de la muestra, la varianza del parámetro estimado y la eficiencia estadística (cantidad de información de cada individuo en relación al coste de su obtención). Cuanto más preciso sea un resultado más estrecho será su intervalo de confianza.

Al analizar los resultados de una investigación es habitual considerar dos tipos de validez: la *interna* y la *externa*. La interna se refiere a si los resultados obtenidos proporcionan una respuesta correcta a las preguntas planteadas en los objetivos de la investigación, con ausencia de sesgos en los procesos de diseño, ejecución y análisis. La validez interna es el grado en el que las conclusiones del trabajo reflejan correctamente lo que ha sucedido en la muestra estudiada. La validez externa se refiere a la extrapolación de los resultados obtenidos en la muestra a otros pacientes de características similares (la población en general de la que procede la muestra). Para que un trabajo presente validez externa es imprescindible que tenga validez interna

y precisión estadística. Generalmente, al aumentar la validez del ensayo se reduce la validez externa, porque en muchos casos para garantizar una elevada validez interna que nos asegure la respuesta correcta a cuestiones bastante específicas, es necesario una selección muy restrictiva de sujetos. Para aumentar la validez externa habrá que repetir el trabajo en otras muestras o subpoblaciones, siempre que esto sea viable, o bien seleccionar los sujetos de la muestra con unas condiciones de inclusión/exclusión más laxas. Por otro lado, cuanto más extraño o contradictorio con resultados anteriores sea un hallazgo, mayor será la necesidad de asegurar la validez externa mediante la repetición del trabajo.

Los ensayos clínicos suelen tener, por esto, una validez externa baja. Los pacientes que se incluyen suelen ser muy seleccionados, mientras que las características de los pacientes de la población suelen ser más variables: otras enfermedades distintas de la evaluada, tratamientos concomitantes, edades más extremas, condiciones fisiopatológicas diferentes, y un largo etc.

Por ello, en general se suele hablar de eficacia para referirse a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, y efectividad para los resultados en la práctica clínica real. Esta diferencia entre eficacia y efectividad hace que sean útiles tanto los estudios experimentales de efectividad (estudios pragmáticos) como los estudios observacionales, que evalúen la eficacia en condiciones reales de uso (efectividad) y la seguridad.

## Sesgos

En toda investigación clínica se pueden cometer errores o sesgos, que pueden producir unos resultados o conclusiones de la investigación equivocados. Se entiende por sesgo el error que puede cometerse en cualquier fase del proceso de investigación: en la inclusión / exclusión de sujetos en el estudio, en su asignación a los grupos de tratamiento y en la recogida, análisis, interpretación, publicación y revisión de los resultados. Algunas clases de sesgos se describen a continuación:

*Sesgos de selección*: la muestra investigada no es representativa de la población de estudio, sobre la que se intenta extrapolar los resultados. Los sujetos incluidos en el estudio o ensayo son distintos de los no incluidos, por lo que la muestra no es representativa de la población de referencia.

*Sesgos de medida (información)*: las variables estudiadas no se miden correctamente. Esto puede ser debido a la variabilidad de los instrumentos de medida y a

la variabilidad en la forma de trabajar de los distintos investigadores (variabilidad inter-investigador).

*Sesgos de confusión:* se da por eficaz una terapia cuando en realidad la eficacia se debe a otras causas que el factor estudiado: dieta, terapias paralelas o pautas de conducta que influyen en la eficacia evaluada (figuras 3 y 4).

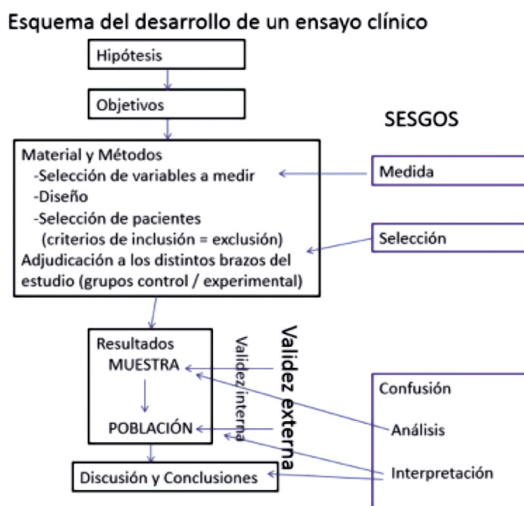


Figura 3.- Esquema del desarrollo de un ensayo clínico.

Validez. Sesgos



Figura 4.- Validez interna y externa en una investigación

## ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Los estudios observacionales pueden ser descriptivos y analíticos (figura 1). Utilizan respectivamente las herramientas de la estadística descriptiva y analítica. Presentan utilidad principalmente para aumentar el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos, ya que el diseño experimental presenta varios inconvenientes, entre ellos la falta de eficiencia (resultan muy caros), la muestra de pacientes suele ser relativamente reducida y muy homogénea, por lo que en general tienen poca validez externa. Por ello los ensayos clínicos con el objetivo de evaluar aspectos de la seguridad de los medicamentos son escasos.

Una solución intermedia entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales son los *ensayos clínicos pragmáticos*, que tras la asignación aleatoria a los tratamientos, se sigue un procedimiento similar al de un estudio observacional.

**Estudios Descriptivos:** responden a preguntas del tipo ¿quién, dónde, cuándo? Se aproximan a la realidad con la descripción de un hecho. Son estudios descriptivos los informes de casos y las series de casos.

*-Informes de casos:* Son estudios detallados de uno más eventos, generalmente menos de diez. Suponen el treinta por ciento aproximadamente de los artículos originales publicados en las revistas clínicas. Se utilizan para describir un hallazgo raro. Generalmente sirven para establecer hipótesis que posteriormente deben probarse mediante investigaciones posteriores. Ejemplo: en 1969 se publicó en el New England of Medicine un caso de hepatitis por halotano. Al demostrarse posteriormente la relación causa efecto, este fármaco se sustituyó por otros anestésicos menos tóxicos. Al ser un grupo reducido de pacientes y debido a la forma de seleccionarlos, las conclusiones de los informes de casos suelen estar influidas por sesgos.

*-Series de casos:* Son similares a los anteriores pero con un número mayor de pacientes (generalmente más de diez) con una reacción adversa o enfermedad, y una exposición determinada. Habitualmente se intenta establecer una relación entre la enfermedad y la exposición para lo que se utilizan pruebas estadísticas, pero, a diferencia de los estudios analíticos, en este caso no hay grupo control para comparar.

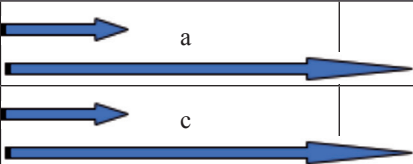
**Estudios Analíticos:** responden a la pregunta ¿cómo? Tratan de conocer la realidad, investigando las razones, causas y verificando una hipótesis. Los más frecuentes son los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles. Se trata de estudios controlados (figura 1).



Estudios de cohortes: se seleccionan grupos de sujetos expuestos (reciben un tratamiento) y no expuestos (grupo control) a un determinado tratamiento, objeto del estudio. Cuando se utilizan para evaluar la seguridad de un tratamiento, se realiza un seguimiento en el tiempo y se analiza si presentan o no una determinada reacción adversa, enfermedad o, en general, evento negativo para la salud. Su diseño puede ser prospectivo y, menos frecuentemente, retrospectivo. En el primer caso, los sucesos transcurren mientras están siendo investigados, mientras que si los resultados se recogen de historias clínicas, investigando la presencia o ausencia del factor de riesgo para seleccionar la cohorte, y posteriormente ver la evolución en la propia historia clínica, el estudio sería retrospectivo. Después de seleccionar las cohortes, el seguimiento suele ser largo, ya que hay que seguir la evolución durante el tiempo suficiente para que aparezca la enfermedad o reacción adversa investigada. Además, si esta reacción es poco frecuente, como es el caso de muchas reacciones adversas, el tamaño muestral de las cohortes debe ser muy grande. Este diseño es el más adecuado para estudiar acontecimientos relativamente frecuentes que aparezcan tras una exposición corta al tratamiento, o cuando el tratamiento sea poco frecuente. El uso de historias clínicas informatizadas y las bases de datos como fuentes ha elevado las posibilidades de este tipo de estudios.

Los resultados se presentan en tablas de 2x2, (figura 3) recogiendo en las filas la presencia o ausencia del factor de riesgo, y en las columnas la presencia o ausencia de la reacción, según se representa en la figura 3, siendo a, b, c, d, el número de pacientes que cumple las condiciones de fila y columna que se indican.

	Reacción Adversa = SÍ	Reacción Adversa = NO
Exposición = SÍ	a	b
Exposición = NO	c	d



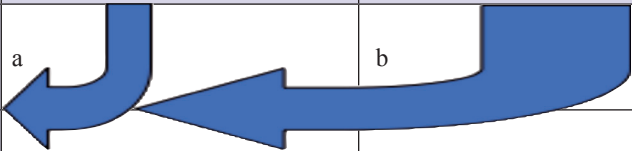
**Figura 5. Estudio de cohortes**

Estudios de casos y controles: se seleccionan dos grupos de sujetos, uno, con una determinada reacción adversa (enfermedad, efecto nocivo, etc.), que son los casos; el otro, los controles, se seleccionan aleatoriamente de la misma población que los casos, por tanto, igual al anterior excepto en que no presenta esa reacción adversa. Se investiga a continuación la exposición al factor de riesgo en estudio (el medicamento

o tratamiento sospechoso) durante un determinado intervalo de tiempo –ventana de exposición– en ambos grupos, y previo al inicio de la reacción adversa. Por ello, el diseño es retrospectivo, ya que en el momento de comenzar el estudio, los sucesos investigados ya han ocurrido. Los resultados se presentan en tablas 2x2, igual que en los estudios de cohortes.

Cuando la reacción adversa estudiada es poco o muy poco frecuente, el diseño de casos y controles es el más apropiado.

	Reacción Adversa = SÍ	Reacción Adversa = NO
Exposición = SÍ	a	b
Exposición = NO	c	d



**Figura 6.- Estudios de casos y controles**

### ESTADÍSTICOS UTILIZADOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Muchas publicaciones de estudios clínicos, suelen expresar los resultados con una serie de estadísticos que van más allá de la media, mediana, desviación estándar, varianza, etc., lo que hace necesario conocerlos para la correcta interpretación de los resultados. Algunos de estos estadísticos empleados para evaluar los resultados en los estudios clínicos, tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos son los siguientes:

- En diseños para comprobar la eficacia: cuando el tratamiento se estudia para cuantificar el efecto protector de un tratamiento frente a una enfermedad, reacción adversa o posible episodio negativo para la salud.

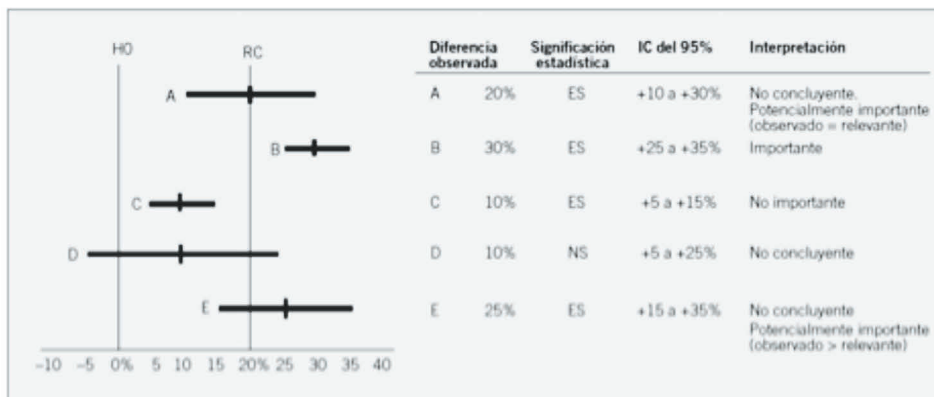
El riesgo relativo (RR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y la reducción relativa del riesgo (RRR), junto con el número necesario de pacientes a tratar (NNT = number need to treat), que es el número de pacientes que es necesario tratar con el tratamiento experimental, en vez de con el control, durante el periodo estudiado, para evitar un evento negativo.

- En diseños para estudiar la seguridad:

El riesgo relativo (RR), el riesgo atribuible (RA) y el número necesario de pacientes con exposición (NNH = number needed to harm), que es el número de pacientes que es necesario exponer a un medicamento para tener un caso de evento negativo atribuible al medicamento, cuando se estudia la relación entre el tratamiento y un evento negativo para la salud (una reacción adversa).

En todo caso, en cualquier diseño analítico hay que calcular el intervalo de confianza (IC) de estos estadísticos en la población para una determinada probabilidad. Para ello se utiliza el error estándar, (tablas 2 y 3), y viendo la oscilación del valor, para esa probabilidad, se podrá comprobar si la diferencia encontrada en la muestra analizada alcanza o no significación estadística. Solo si fuera así, las conclusiones del estudio se podrían aplicar a la población.

Cuestión más peliaguda es analizar si la diferencia encontrada tiene importancia clínica o no. Para ello nuevamente se utiliza el IC y se comprueba si incluye o no la mínima diferencia que se considera “importante”. Esta diferencia “importante” no es un valor de cálculo matemático sino más bien resultado de acuerdo o consenso entre los especialistas del tema investigado. Se le suele denominar valor delta o límites clínicamente relevantes (LCR). Ver figuras 7 y 8 y el punto siguiente.



**Fig. 7.- Resultados hipotéticos que compara un tratamiento activo frente a un placebo y utiliza como medidas de efecto la diferencia entre los porcentajes de curación observados. Los investigadores consideran que la mínima diferencia de relevancia clínica es del 20%. H0: hipótesis nula; RC: diferencia de relevancia clínica; NS: estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ ); ES: estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Tomado de Argimon JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. Med Clin (Barc) 2002; 118 (10):382-4.**

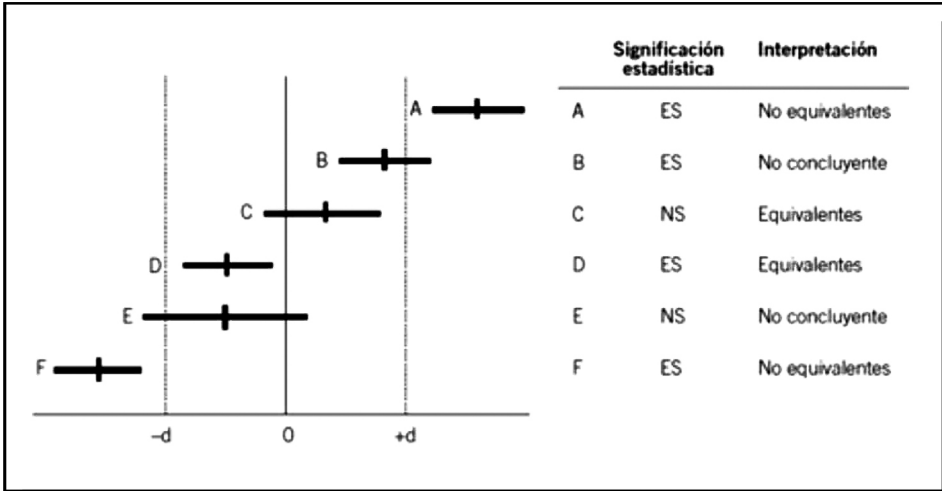


Fig. 8.- Ejemplo de posibles resultados de un estudio que compara dos tratamientos con la finalidad de comprobar su equivalencia terapéutica.  $-d$  a  $+d$  es el rango de valores compatible con equivalencia terapéutica preestablecida por los investigadores ES: estadísticamente significativo; NS: estadísticamente no significativo Tomado de Argimon JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. Med Clin (Barc) 2002;118 (10):382-4

## Ecuaciones para estadísticos de estudios clínicos y sus intervalos de confianza

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Si  $RR > 1$ , la exposición al tratamiento es un riesgo y si  $RR < 1$ , la exposición al tratamiento presenta efecto protector sobre algún efecto negativo.

-En el caso de que se investigue si el tratamiento puede tener un efecto negativo para la salud:

$$RA = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}; \quad NNH = 1/RA ;$$

-En el caso de que se investigue si el tratamiento puede ser eficaz frente a un episodio negativo para la salud:

$$RAR = \frac{c}{c+d} - \frac{a}{a+b}; \quad RRR = \frac{RAR}{c/(c+d)}; \quad NNT = 1/RAR ;$$

$$EE_{RR} = \sqrt{\left[ \frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} \right] + \left[ \frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)} \right]} \quad EE_{RAR} = EE_{RA} = \sqrt{\frac{\left( \frac{a}{a+b} \right) \times \left( 1 - \frac{a}{a+b} \right)}{a+b} + \frac{\left( \frac{c}{c+d} \right) \times \left( 1 - \frac{c}{c+d} \right)}{c+d}}$$

$$IC (RR) = RR \cdot e^{(\pm Z_{\alpha} \cdot EE)} ; \quad IC (RA) = RA \pm Z_{\alpha} \cdot EE ; \quad IC (RAR) = RAR \pm Z_{\alpha} \cdot EE$$

Siendo,

$a, b, c$  y  $d$ : número de pacientes (ver figura 5)

RR: riesgo relativo

RA: Riesgo atribuible

NNH: n° necesario de pacientes a exponer para obtener un episodio negativo

RAR: reducción absoluta del riesgo

RRR: reducción relativa del riesgo

NNT: n° necesario de pacientes a tratar para evitar un episodio negativo

EE: error estándar

IC: intervalo de confianza para un valor  $\alpha$

$Z_{\alpha}$ : Valor de la probabilidad de la función de la desviación estándar para un valor de  $\alpha$

**Tabla 2.- Estadísticos utilizados en ensayos clínicos y estudios de cohortes**

En los estudios de Casos y Controles, el estadístico que se utiliza para valorar la asociación es el Odds Ratio (OR), que al igual que antes, habrá que calcular el intervalo de valores para una determinada probabilidad, y determinar la significación estadística de la posible asociación entre la reacción adversa y el factor de exposición investigado.

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c};$$

$$IC = OR^{(1 \pm \frac{Z_{\alpha}}{\sqrt{\chi^2}})}$$

$$\text{siendo } \chi^2 = \frac{\text{Total} \cdot [(a \cdot d) - (b \cdot c)]^2}{N_1 \cdot N_2 \cdot M_1 \cdot M_2}$$

*a, b, c y d, son el número de pacientes (ver figura 6)*

$$Total = a + b + c + d$$

$$N1 = a + b$$

$$N2 = c + d$$

$$M1 = a + c$$

$$M2 = b + d$$

*OR = Odds ratio*

*IC = intervalo de confianza para un valor de  $\alpha$*

*Z $\alpha$  = valor de la probabilidad de la función de la desviación estándar para un valor de  $\alpha$*

*$\chi^2$  = valor de Chi cuadrado*

**Tabla 3.- Estadísticos utilizados en los estudios de casos y controles**

## **SIGNIFICADO DE LOS VALORES ESTADÍSTICOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

Pero más importante que saber realizar los cálculos de estos estadísticos, lo que se hace fácilmente con la ayuda de alguna herramienta informática, es conocer el significado y la interpretación de algunos estadísticos: *razones o ratios* como Odds Ratio (OR), Riesgo Relativo (RR) o, lo que es igual cuando se trata de supervivencia, Hazard Ratio (HR); o bien *estadísticos de diferencias*, como la Reducción Absoluta del Riesgo

(RAR) o el Riesgo Atribuible (RA). Asimismo de los intervalos de confianza (IC) de todos estos valores para una determinada probabilidad, generalmente del 95%.

Se puede analizar por “*intención de tratar*” o “*por protocolo*”. En el primer caso se compara la eficacia y seguridad en los pacientes que fueron asignados a cada grupo independientemente de que no haya terminado el estudio o hayan tenido que cambiar de tratamiento. Por protocolo se compara la eficacia y seguridad, solo en los pacientes que terminan el estudio.

La lectura de una OR, un RR y un HR es similar y basta con aplicar las palabras “veces más” o “por cada 1”. Por ejemplo, si un tratamiento con respecto al control produce una OR de 1,2, significa que ese tratamiento es 1,2 veces mejor que el control. Si se tratara de un estudio de supervivencia, el HR (o el RR) indicaría que el riesgo de eventos terminales que se podrían esperar de ese tratamiento durante el tiempo de seguimiento es 1,2 veces más alto que el control. Al ser estos estadísticos un cociente, la igualdad en los tratamientos o exposiciones implica un valor igual a 1, por lo que si el intervalo de confianza de una OR, RR o HR contiene el 1, ello supone que no hay diferencias significativas entre el tratamiento investigado y el tratamiento control, es decir, el estudio no es concluyente.

Cuando se trata de Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) o de Riesgo Atribuible (RA), basta con aplicar las palabras “diferencia entre los riesgos o incidencias del tratamiento estudiado y el control” expresado en tanto por uno o en tanto por ciento. La diferencia cero significa igualdad entre los tratamientos. Una RAR de 0,2 significaría que la diferencia de riesgos entre el tratamiento investigado y el control en el periodo investigado es del 20%. La interpretación del RA es idéntica a la RAR, pero en este caso, el tratamiento investigado se supone que aumenta el riesgo en lugar de disminuirlo, por lo que un RA de 0,2 se interpretaría como que el tratamiento estudiado presenta un 20% de mayor riesgo que el tratamiento control. La igualdad en los tratamientos supone un valor de cero en estos estadísticos, por lo que si el intervalo de confianza contuviera el cero, ello implicaría falta de significación estadística, es decir, que el estudio no es concluyente.

Si se compara la eficacia de dos tratamientos, la significación estadística calcula la probabilidad de que las diferencias en los resultados observados entre grupos puedan ser debidos al azar. La probabilidad es el grado de significación estadística y se representa con la letra p. Generalmente se acepta el valor  $p < 0,05$  para considerar que se debe rechazar la hipótesis de igualdad entre ambos tratamientos y concluir que el resultado es estadísticamente significativo. Si el valor es  $> 0,05$ , se considera que

la probabilidad de que las diferencias encontradas sean debidas al azar es demasiado elevada y se concluye que los resultados no son estadísticamente significativos. No se concluye que ambos tratamientos son iguales, sino que no hay suficientes pruebas para afirmar que son diferentes.

El valor de significación estadística no mide la magnitud o relevancia de la diferencia o asociación entre los grupos de sujetos que reciben los diferentes tratamientos. Por el contrario, el IC, además de servir para ver si los resultados son estadísticamente significativos, tiene la ventaja de expresar los resultados en las unidades en que se han realizado las mediciones, lo que facilita su interpretación en términos de magnitud e importancia clínica. El IC permite conocer entre qué límites se encuentra la verdadera diferencia o asociación, con una determinada probabilidad, generalmente el 95%. Los límites inferior y superior se corresponden, respectivamente, con la mínima y máxima diferencia o asociación compatible con los datos, y dan una idea de la precisión con que se ha efectuado la estimación. Sin embargo, es frecuente que los investigadores interpreten los IC simplemente para ver la significación estadística, sin tener en cuenta la importancia clínica del resultado. Así, cuando el cero no está incluido en el IC del 95%, se concluye que la diferencia es estadísticamente significativa. Cuando el interés no se centra en una diferencia absoluta, sino en una medida relativa del tipo riesgo relativo u odds ratio, se admiten diferencias significativas si su IC del 95% excluye el valor 1. Estos resultados estadísticamente significativos no tienen en cuenta ni la magnitud ni la importancia clínica de la diferencia.

Para saber si las diferencias encontradas tienen más o menos trascendencia en la práctica clínica, se suelen utilizar el Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT) o el Número Necesario de pacientes a Exponer (NNH) que nos indica el número de pacientes que es necesario que reciban el tratamiento estudiado durante el tiempo del estudio, para que haya un evento negativo menos (NNT) o una reacción negativa más (NNH), siempre en comparación con el tratamiento control. Al igual que antes, estos estadísticos tienen que calcularse con sus IC respectivos para poder extrapolar en la población. En este caso, tanto los IC del NNT como del NNH deben ser positivos y no debieran contener el valor cero, para poder concluir diferencias significativas entre los tratamientos comparados. Si el cero perteneciera al IC, el número de pacientes oscilaría ente un valor positivo y uno negativo, lo que no tiene traducción real, pero indica que el estudio no es concluyente, y no ha podido demostrar diferencias significativas entre los tratamientos. Estos valores de NNT y NNH son más fáciles de interpretar para evaluar la trascendencia de los resultados de la investigación. Junto



con el valor delta (figuras 7 y 8), ya comentado, sirven para valorar la importancia clínica de los resultados obtenidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar Ros A. Investigación Clínica: clases de estudios y de ensayos clínicos. Metodología e interpretación: 35-50. En Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa y aspectos prácticos. Martínez Nieto C. Editorial Astellas Pharma S.A. Madrid 2010.
- Álvarez Cáceres. Ensayos Clínicos. Diseño, Análisis e Interpretación. Editorial Díaz de Santos. 2005.
- Argimon JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. *Med Clin (Barc)* 2002;118(10):382-4.
- Armijo JA. Ensayos clínicos, estudios de utilización de medicamentos y estudios farmacoeconómicos. p 229-246. En Flórez J. *Farmacología humana* 5ª ed. Barcelona. Elsevier Masson. 2008.
- Bonal Falgas J y cols. *Farmacia hospitalaria*. 3ª Edición. Editorial: SCM SL (Doyma). 2002.
- Fernández Alonso MS, Ruiz Gallo, M. *Fundamentos de Farmacología básica y clínica*. Editorial universitaria Ramón Areces. 2005.
- Laporte JR. *Principios Básicos de Investigación Clínica*. Editorial Astra Zeneca. 2001.
- Madurga Sanz M. *Farmacovigilancia y Epidemiología*: 209-73. En *Fundamentos del Medicamento*. Editorial Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid 2016.
- Martín Gutiérrez L, Fernández del Pozo Mª B, Díez González LM. Origen e investigación de fármacos: 31-70. En *Fundamentos del Medicamento*. Editorial Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid 2016.
- Pérez Zafrilla B, García del Pozo J, Aguilar Ros A, de Abajo FJ. Calidad de los estudios postautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. *Med Clin (Barc)* 2006, 126 (16): 607-10.



Capítulo

# 3 Aspectos legales de los ensayos clínicos

---

**Eduardo Asensi Pallarés**

*Socio Director de Asjusa Abogados*

**Igor Pinedo García**

*Asociado de Asjusa Abogados*

*Miembro del CElm – Reg. CCAA Madrid y del Hospital Univ. La Princesa*

## Esquema del capítulo

---

- Seguridad jurídica
- Marco legislativo
- Agentes principales del ensayo clínico
- El Consentimiento Informado
- La confidencialidad dentro del ensayo clínico
- Estudios retrospectivos de historia clínica
- El seguro o garantía financiera, y el régimen de responsabilidad
- Régimen de responsabilidad por daños perjuicios en ensayos clínicos
- Sub-estudios con muestras biológicas
- Referencias bibliográficas

## INTRODUCCIÓN

La investigación clínica en seres humanos constituye uno de los aspectos más importantes para el avance de la medicina actual. Su evolución e integración con otro tipo de estudios y/o investigaciones<sup>1</sup> ha supuesto un avance fundamental en la calidad y personalización de nuevas terapias y tratamientos farmacológicos dentro de nuestro sistema sanitario.

Todo este avance científico no obstante, fruto también de la protección del derecho fundamental a la creación científica<sup>2</sup>, ha constatado igualmente la afección de diferentes derechos fundamentales titularidad de los sujetos participantes en este tipo de investigaciones. El derecho a la vida o a la integridad física y moral<sup>3</sup>, constituyen derechos fundamentales intrínsecos a las personas voluntarias en este tipo de estudios, los cuales se ven afectados directamente con ocasión de las distintas modalidades de experimentación en seres humanos; desde el punto de vista ético y jurídico, estos derechos, entre otros, operan como límite al diseño, configuración y planificación de todo estudio de investigación en seres humanos.

Dentro de esta experimentación, y más concretamente dentro de los ensayos clínicos, el saber y conocer qué está permitido y que no está permitido, constituye uno de los pilares fundamentales desde el punto de vista de la seguridad jurídica. Dicha seguridad jurídica ha venido construyéndose a lo largo de la historia con la promulgación de distintas normas éticas y jurídicas que han ido delimitando distintas prácticas en el seno de las diferentes investigaciones, o reconociendo derechos e imponiendo obligaciones a todos los agentes participantes en una investigación. Ejemplos de todo ello han sido, y son, entre otros, la Declaración de Helsinki, aprobada por la Asociación Médica Mundial, y el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en Oviedo.

Este marco normativo ha configurado la definición, desde un punto de vista jurídico, del concepto de ensayo clínico. Dicho concepto jurídico se ha visto modificado por las sucesivas reformas legislativas que ha sufrido la regulación de ensayos clínicos tanto en Europa como en España. En este sentido, a título ilustrativo, podemos citar la definición de ensayo clínico que establecía el anterior Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en su artículo 2.a)<sup>4</sup>, y el que establece actual 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 en

su artículo 2.1.i)5. Puede apreciarse cómo la normativa vigente, aún constituyendo una circunstancia de sobra conocida por los agentes que interactúan en toda investigación clínica, específica de forma expresa el escenario en el que se desarrolla un ensayo clínico: estrategia terapéutica que no forma parte de la práctica clínica habitual; sin embargo, la definición de ensayo clínico atribuida al extinto RD 223/2004, se concentraba más en concretar las finalidades que perseguía el propio ensayo clínico (determinar la seguridad y eficacia del medicamento sometido a investigación), que en diferenciar los diferentes escenarios y tipos de ensayos clínicos que pudieran concurrir (por ejemplo, los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención)<sup>6</sup>.

Sin embargo, a pesar de estas diferencias de definición, o de las distintas modificaciones legislativas, la obligación de haber procedido con carácter previo a la realización tanto de estudios preclínicos como ensayos clínicos antes de proceder a la comercialización de un nuevo fármaco, sigue inamovible. Prueba de ello lo constituye el artículo 10 del 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 (RDL 1/2015), precepto que articula las garantías exigibles para la autorización de medicamentos. Dicho precepto establece que, para que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) otorgue la autorización a un medicamento, es necesaria la satisfacción de las siguientes condiciones por parte de nueva sustancia que se pretende autorizar:

- a) alcanzar los requisitos de calidad que se establezcan
- b) ser seguro, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura
- c) ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece
- d) estar correctamente identificado
- e) suministrar la información precisa, en formato accesible y de forma comprensible por el paciente, para su correcta utilización.

Tales condiciones vendrán avaladas por los estudios preclínicos y clínicos que acrediten la calidad exigida a dicho medicamento. En este sentido, el propio artículo 13 del citado RDL 1/2015, viene a establecer que la eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse con base en la realización previa de estudios preclínicos y ensayos clínicos que se ajustarán a las exigencias normativas y a las que se deriven de los avances en el conocimiento científico de la materia.

Por ello, se hace necesario desarrollar qué o cuales aspectos legales deben tenerse en consideración para poder llevar a cabo un ensayo clínico, como investigación diferenciada de otro tipo de investigaciones que si bien pueden resultar relacionadas, gozan de un ámbito jurídico propio e independiente al de los ensayos clínicos.

## SEGURIDAD JURÍDICA

Como se ha referido anteriormente, las actuales normas arrojan un escenario de seguridad jurídica que protege no sólo a los promotores y responsables de las investigaciones sino también a los propios sujetos participantes. De forma preliminar, esta seguridad jurídica comienza por definir la propia norma jurídica, los diferentes conceptos que va a desarrollar. En el caso de los ensayos clínicos, el actual RD 1090/2015 establece un escenario de definiciones diferente al que establecía su norma predecesora (RD 223/2004). Esta evolución viene determinada por el tiempo transcurrido entre la promulgación de ambas normas (11 años), y la consecuente adaptación normativa a la evolución experimentada por la actividad investigadora, la cual también ha sido recogida por la normativa comunitaria, más concretamente por el vigente 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 <sup>7</sup>.

De este modo, remitiéndonos al RD 1090/2015<sup>8</sup>, podemos seleccionar las siguientes definiciones de términos y conceptos de entre las recogidas en su artículo 2:

*Reacción adversa*: Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento.

*Reacción adversa grave*: Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

*Producto sanitario*: Cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los

programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de: 1.º Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, 2.º Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia, 3.º Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico y 4.º regulación de la concepción, y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos, ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.

*Estudio clínico:* Toda investigación relativa a personas destinada a descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos, identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos y estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

*Ensayo clínico:* Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

2.º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3.º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

*Ensayo clínico de bajo nivel de intervención:* Un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:



1.º Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados

2.º Según el protocolo del ensayo clínico: i) los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o ii) el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados.

3.º Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

*Estudio observacional:* Un estudio clínico distinto de un ensayo clínico.

*Medicamento en investigación:* El que se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico.

*Práctica clínica habitual:* el tratamiento que suele seguirse para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o problema de salud.

*Medicamento auxiliar:* Medicamento utilizado para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo, pero no como medicamento en investigación.

*Promotor:* Individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico.

*Investigador:* Persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.

*Investigador principal:* Investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.

*Protocolo:* Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.

*Comité de Ética de la Investigación con medicamentos:* Comité de Ética de la Investigación que además está acreditado de acuerdo con los términos de este real

decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

*Copromotores:* Aquellos promotores que realizan conjuntamente un ensayo clínico y que se encuentran sometidos a las obligaciones del promotor con arreglo a este real decreto, salvo que mediante contrato escrito establezcan sus responsabilidades respectivas.

*Investigación clínica sin ánimo comercial:* Investigación llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios que reúne todas las características siguientes:

1.º El promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual.

2.º La propiedad de los datos de la investigación pertenece al promotor desde el primer momento del estudio.

3.º No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial.

4.º El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor.

5.º Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

*Monitor:* Profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador.

*Organización de investigación por contrato (CRO):* Persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

No obstante el esfuerzo normativo realizado por el actual RD 1090/2015, regulando un gran número de definiciones, lo cierto es que los aspectos legales forman parte central de las deliberaciones que por parte de los CEIm se llevan a cabo. No en vano, las normas anteriores al vigente RD 1090/2015<sup>9</sup>, esto es, el RD 223/2004<sup>10</sup> o el RD 561/1993<sup>11</sup>, también incluían la obligatoriedad de que un Licenciado en Derecho perteneciera al grupo de trabajo encargado de evaluar los aspectos éticos, metodológicos, de diseño, legales, etc., de todo aquel ensayo clínico que se sometía a

su dictamen. Debe recordarse en este punto la implicación que diferentes derechos fundamentales, intrínsecos a los sujetos participantes, se ven afectados por este tipo de investigaciones clínicas, lo cual, determina claramente las implicaciones legales que tienen este tipo de estudios.

## MARCO LEGISLATIVO

El escenario legislativo en el que se ve inmerso el desarrollo de un ensayo clínico abarca diferentes normas de distinto rango y ámbitos de aplicación, nacionales como internacionales, y cuyo cumplimiento resulta obligatorio a todos los niveles del desarrollo del ensayo clínico. Su inobservancia puede ser susceptible de sanciones administrativas, responsabilidades civiles frente a los afectados por dicho incumplimiento, o incluso también de responsabilidades penales en los casos más graves.

No obstante, la norma rectora que regula específicamente el desarrollo de los ensayos clínicos en España es el RD 1090/2015. Dicho RD sustituye al derogado RD 223/2004 en su propósito de constituir el desarrollo normativo que ya desde la Ley del Medicamento del año 1990, venía previsto para esta materia.<sup>12</sup>

El RD vigente, persigue no obstante, adaptar la legislación española para hacer viable la aplicación actual y futura del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, y desarrollar aquellos aspectos que el reglamento remite a la legislación nacional. Con ello se pretende impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos en España, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados. En definitiva, consolidar la confianza de la sociedad en la investigación y favorecer su progreso<sup>13</sup>.

Así, otras normas a tener en cuenta en todo ensayo clínico son, a título meramente ilustrativo, el propio RDL 1/2015, 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 (Ley de Autonomía del Paciente), la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y normativa de desarrollo (RD 1720/2007), el Código de Buenas Prácticas Clínicas<sup>14</sup>, el Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial, o todas aquellas instrucciones o circulares dictadas por la AEMPS. En relación a este último tipo de documento, puede destacarse el reciente “*Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realiza-*

*ción de ensayos clínicos en España*” (Versión de 10 de noviembre de 2016). Dicho documento motiva su elaboración poniendo de manifiesto la esencia de este tipo de documentos dictados por la AEMPS, como es facilitar la comprensión práctica e interpretación de determinado tipo de aspectos recogidos en las normas jurídicas. El citado Documento proporciona información sobre los aspectos prácticos que conlleva la aplicación del nuevo Real Decreto de ensayos clínicos, resaltando los cambios respecto al Real Decreto previo. Este documento pretende cubrir aquellos aspectos que el RD 1090/2015 deja al desarrollo de instrucciones por parte de la AEMPS, así como cualquier otro que requiera de aclaraciones.

## AGENTES PRINCIPALES DEL ENSAYO CLÍNICO

En todo ensayo clínico participan, por norma general, cuatro agentes: el promotor, el monitor, el investigador y los sujetos. No obstante, la realidad investigadora actual, recogida por el vigente RD 1090/2015, revela nuevas figuras de participación en el desarrollo de un ensayo clínico que hasta el momento actual, no venían reguladas o recogidas en la norma rectora de los ensayos clínicos (ej. investigador clínico contratado, copromotor, persona con la capacidad modificada para dar su consentimiento o representante legalmente designado). Tales figuras aparecen definidas en el artículo 2 del RD 1090/2015, en un claro ejemplo de dotar de mayor seguridad jurídica al proceso investigador.

Así, conforme se recogía en el apartado de definiciones, el promotor es el individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico. El mismo habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea, y se responsabilizará de firmar las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al CEIm y a la AEMPS.

Junto a estas responsabilidades también tiene, entre otras, las siguientes<sup>15</sup>: i), establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este real decreto, ii) firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones, iii) seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que este llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo, iv) proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo, v) suministrar de forma gratuita

los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas, vi) asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual, vii) designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo, viii) comunicar las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, ix) proporcionar al investigador, a la AEMPS y al CEIm, de forma inmediata, cualquier información de importancia relacionada con el ensayo clínico a la que tenga acceso durante el mismo, y x), cumplir con las obligaciones de indemnización por daños y perjuicios en los términos previstos en el artículo 9 del RD 1090/2015, proporcionando al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

El monitor es el profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Como define el propio RD 1090/2015, sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando éstos no concurren en la misma persona; no obstante, en ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador<sup>16</sup>.

Sus responsabilidades viene definidas por las siguientes obligaciones<sup>17</sup>: i) trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo, en función del tipo de estudio, para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo, ii) cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo, iii) asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor, especialmente en materia de supervisión de la seguridad del ensayo, iv) verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas, v) comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado, vi) remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

El investigador es la persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro o unidad de ensayos clínicos. No obstante, el actual RD 1090/2015, diferen-

cia entre el investigador principal (como el investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos), el investigador coordinador (como el investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un ensayo multicéntrico) y el investigador clínico contratado (como aquel investigador contratado por el centro o entidades de investigación relacionadas con este para la realización de uno o varios ensayos clínicos, siempre que cuenten con la titulación exigible para el desarrollo de las funciones que le son asignadas y pueda desarrollar estas en el marco asistencial del centro)<sup>18</sup>.

No obstante, a la hora de determinar las responsabilidades del investigador, el RD 1090/2015 establece que el investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un determinado ámbito, restringiendo su condición solamente a los médicos o una persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida<sup>19</sup>.

Asimismo, añade además las siguientes obligaciones: i) firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo, ii) conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación, iii) garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo términos establecidos en el RD 1090/2015, iv) recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad, v) seguir las instrucciones respecto a la comunicación de acontecimientos adversos establecidas en el protocolo, vi) Comunicar inmediatamente al promotor los incumplimientos graves al protocolo, vii) garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal, viii) informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo y ix), corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

Por último, el sujeto del ensayo viene definido como la persona que participa en un ensayo clínico, bien como receptor del medicamento en investigación o bien como sujeto control. Así pues, el concepto de sujeto de ensayo alcanza no sólo a aquel que recibe la medicación que se investiga, sino también al sujeto que recibe medicación ya autorizada o placebo en su caso, pero empleada en el ensayo a meros efectos de control o comparación.

## EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El RD 1090/2015 define el consentimiento informado como *“la expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico”*<sup>20</sup>.

Esta definición difiere de la que constaba en el anterior RD 2237/2004, por cuanto en esta norma venía definido en su artículo 2.m) como, aquella *“decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos”*.

Ambas definiciones han venido a establecer una diferencia básica entre dos conceptos: información y consentimiento. Diferenciación que en la práctica se materializa en una i) hoja de información compuesta a su vez por un número de hojas donde, entre otras cuestiones, se informa a los sujetos voluntarios de la naturaleza y los objetivos del ensayo clínico, sus beneficios, las implicaciones, riesgos e inconvenientes de su participación, sus derechos y garantías en lo que respecta a su protección, en particular su derecho a negarse a participar y el derecho a abandonar el ensayo clínico en cualquier momento sin sufrir por ello perjuicio alguno y sin tener que proporcionar ninguna justificación, las condiciones en las que se llevará a cabo el ensayo clínico, incluida la duración prevista de la participación de los sujetos de ensayo en el mismo, y las posibles alternativas de tratamiento, incluidas las medidas de seguimiento si el sujeto de ensayo interrumpe su participación en el ensayo clínico<sup>21</sup>; y ii), un documento consistente en una hoja de firmas, comúnmente denominado Consentimiento Informado, que los sujetos voluntarios firman tras leer y comprender el contenido de la hoja de información citada anteriormente.

Sin embargo, la forma escrita de recabar el consentimiento de los sujetos voluntarios para participar en los ensayos clínicos, no deja de ser una excepción a la regla general de la información verbal. Este principio general viene dispuesto por la Ley de Autonomía del Paciente, concretamente en su artículo 8.2, al señalar de forma expresa que, *“el consentimiento será verbal por regla general. Sin embargo, se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos*

que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente”. Sin embargo, como se puede comprobar en el articulado del vigente RD 1090/2015, el hecho de que los ensayos clínicos constituyan una excepción al principio general de información verbal, no excluye su obligatoriedad en todo caso. Así se dispone en el propio Reglamento (UE) sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano: “se facilitará en una entrevista previa con un miembro del equipo de investigación debidamente cualificado con arreglo al Derecho del Estado miembro implicado” (art. 29.2.c).

De la celebración de dicha entrevista se deberá dejar constancia en la historia clínica de cada sujeto participante en un ensayo clínico. Se trata de una cuestión probatoria que, además, como nos recuerda la Ley de Autonomía del Paciente, constituye una obligación de los profesionales. De la información, que como regla general se proporcionará verbalmente, se dejará constancia en la historia clínica, comprendiendo, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias.<sup>22</sup>

Tanto el Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano como el vigente RD 1090/2015, exigen que el sujeto que presta el consentimiento sea una persona capaz. La incapacidad puede traducirse en una incapacidad física para poder firmar el documento de Consentimiento Informado, o en una incapacidad que impide a una persona hacerse responsable de sus propios actos.

En relación a la incapacidad física para firmar el documento de Consentimiento Informado, el Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano dispone en su artículo 29.1 que, “(...) si el sujeto del ensayo no puede escribir, podrá dar y registrar su consentimiento utilizando los medios alternativos adecuados en presencia de al menos un testigo imparcial (...). En ese caso, el testigo firmará y fechará el documento de consentimiento informado. Asimismo, la condición imparcial de dicho testigo, implica que dicho protagonismo no podrá recaer en ningún miembro del equipo investigador, pero sí en familiares del sujeto participante, o incluso en representantes del Servicio de Atención al Paciente del centro sanitario donde se lleve a cabo el estudio.

Respecto a la incapacidad que impide a una persona regir sus propios actos, el vigente RD 1090/2015 distingue entre los menores de edad, los incapaces mayores, y los sujetos que se someten a un ensayo clínico en situaciones de urgencia:

1) En relación a los menores de edad, el consentimiento informado deberá obtenerse de los padres que no estuvieran privados de la patria potestad o del repre-



sentante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de doce años, tuviera suficiente juicio. El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado, según lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil<sup>23</sup>. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, y en todo caso cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo clínico. En caso de conflicto de voluntades, conforme reconoce el Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (artículo 29.1.c.), el investigador respetará el deseo explícito de un menor, capaz de formarse una opinión y evaluar la información del ensayo clínico adaptada a su edad y madurez mental, de negarse a participar en el ensayo clínico o de retirarse en cualquier momento. Esta previsión normativa consagra la figura del denominado “menor maduro”.

Sin embargo, a esta madurez se le impone un límite: la gravedad para la vida o salud del menor. En tal caso, según el criterio del facultativo, el consentimiento lo prestará el representante legal del menor, una vez oída y tenida en cuenta la opinión del mismo.

En todo caso, en los supuestos más conflictivos y, sobre todo, cuando el ensayo clínico pueda suponer un posible beneficio terapéutico para el menor, lo conveniente sería trasladar la decisión a la autoridad judicial o Ministerio Fiscal. En este sentido, no debemos olvidar que la representación que los padres ostentan sobre sus hijos menores no determina que aquellos tengan libertad a la hora de decidir sobre sus hijos, sino que siempre deben actuar en beneficio de su representado. Si el investigador considera que el ensayo clínico puede representar un beneficio terapéutico para el menor y los padres se niegan de forma injustificada a que el mismo sea incluido en un ensayo, lo más adecuado sería poner la situación en conocimiento de la autoridad judicial al poderse presumir que la representación y tutela que ostentan los padres no están ejerciéndola en beneficio de su hijo menor. No obstante, el vigente RD 1090/2015, ha eliminado respecto de la anterior norma (RD 223/2004)<sup>24</sup>, la obligación del Promotor de poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores<sup>25</sup>.

2) En relación a los incapaces adultos, solo podrá realizarse un ensayo clínico si no ha dado, ni se ha negado a dar, su consentimiento informado antes de sobrevenirle la incapacidad, así como si se ha obtenido de su representante legalmente designado el consentimiento informado; igualmente, el sujeto incapaz debe recibir la información del ensayo clínico de una forma adaptada a su capacidad para entendimiento,

y el investigador deberá respetar el deseo explícito de un sujeto incapaz que pueda formarse una opinión y evaluar la información que se le ha suministrado del ensayo clínico, de negarse a participar en el mismo o de retirarse en cualquier momento<sup>26</sup>.

No se ofrecerá ningún incentivo o estímulo económico al sujeto ni a su representante legalmente designado, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico, el ensayo clínico estará directamente relacionado con un problema de salud del sujeto y debe existir una base científica para esperar que su participación en el ensayo clínico genere: i) un beneficio directo para el sujeto incapaz superior a los riesgos y cargas que le suponga, o ii) algún beneficio para la población representada por los sujetos incapaces afectados, cuando el ensayo clínico esté directamente relacionado con una enfermedad debilitante o que ponga en peligro la vida del sujeto y dicho ensayo entrañe solo un riesgo y una carga mínimos para el sujeto incapaz afectado en comparación con el tratamiento estándar de la enfermedad que padece.

Por todo ello, el sujeto incapaz no queda totalmente excluido de la relación de información y consentimiento, sino que debe participar en función de su grado de capacidad.

3) Tanto el Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano como el vigente RD 1090/2015, introducen, entre otro tipo de ensayos clínicos, la figura de los ensayos clínicos en situación de urgencia. Este tipo de ensayos clínicos se circunscriben a la obtención del consentimiento informado para participar en el estudio, una vez se ha adoptado la decisión de incluir al sujeto en el ensayo clínico. La condición previa es que la decisión se haya adoptado en el momento de la primera intervención en el sujeto con arreglo al protocolo de ese ensayo clínico. Además, deberán de concurrir las siguientes condiciones: a) por la urgencia de la situación, causada por una afección súbita grave o que pone en peligro la vida, el sujeto de ensayo no es capaz de otorgar previamente el consentimiento informado ni de recibir información previa sobre el ensayo clínico; b) hay una base científica para esperar que la participación del sujeto en el ensayo clínico tiene el potencial de generar un beneficio directo clínicamente relevante para el sujeto que se traduzca en una mejora apreciable relacionada con la salud que alivie el sufrimiento o mejore la salud del sujeto de ensayo o el diagnóstico de su enfermedad; c) no es posible proporcionar toda la información previa al representante legalmente designado y obtener previamente su consentimiento informado en el margen de tiempo necesario para aplicar el tratamiento; d) el investigador certifica que no le consta que el sujeto de ensayo haya formulado previamente objeciones a participar en el ensayo clínico; e)

el ensayo clínico está directamente relacionado con una enfermedad del sujeto de ensayo a raíz de la cual no es posible, en el margen de tiempo necesario para aplicar el tratamiento, obtener previamente el consentimiento informado del sujeto o de su representante legalmente designado y darle información previa, y el ensayo clínico es de tal naturaleza que solo puede efectuarse en situaciones de urgencia; f) el ensayo clínico presenta un riesgo mínimo para el sujeto de ensayo y le impone una carga mínima en comparación con el tratamiento estándar de la enfermedad del sujeto<sup>27</sup>.

No obstante lo anterior, el RD 1090/2015, introduce dos premisas que deberán tenerse en consideración para llevar a cabo este último tipo de ensayos clínicos: i) siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas al sujeto del ensayo clínico por razones familiares o de hecho, y ii), esta eventualidad (la urgencia) y la forma de proceder, se hallen previstas en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm, y la persona, o su representante legalmente designado sea informado en cuanto sea posible y otorgue su consentimiento para continuar en el ensayo, si procediera, o lo ratifique en todo caso <sup>28</sup>.

Por último, en cuanto a la forma, el documento debe ser claro, comprensible y en la lengua del sujeto. Por otro lado, en lo que viene referido a los sujetos menores de edad que deban prestar el consentimiento junto con sus representantes legales, la comprensibilidad exige que se elaboren hojas de información adaptadas al nivel de madurez de dichos sujetos menores.

## **LA CONFIDENCIALIDAD DENTRO DE UN ENSAYO CLÍNICO**

Uno de los aspectos más importantes en cuanto a la protección y respeto de los pacientes dentro de un ensayo clínico, lo constituye la intimidad personal de los sujetos fuente, traducido en la protección de datos de carácter personal mediante el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, en adelante, Ley Orgánica de Protección de Datos.

En este sentido, es rigurosamente obligatorio recoger dentro de la hoja de información al paciente, un apartado específico en el que expongamos cuales y de qué modo, se protegerán, no sólo su propia información personal, sino también, sus derechos respecto al uso y destino de la información personal que se trata en el ensayo clínico, así como cuales serán las medidas destinadas por el Promotor y resto de entidades con acceso a la misma para su protección. Estas medidas se concretan en lo dispuesto por el Real Decreto 1720/2007.

Dentro de los términos obligatorios de información, la propia LOPD recoge en el artículo 5.1, los términos de información previa obligatoria al tratamiento de datos de carácter personal, incluidos los datos relativos a la salud de las personas<sup>29</sup>. Igualmente, añade la referida normativa que, para los casos en los que se utilicen cuestionarios u otros impresos para la recogida de información personal, como es el caso de los ensayos clínicos, figurarán en los mismos, en forma claramente legible, las advertencias a que se refiere el citado artículo 5.1.

Sin embargo, conforme al principio de seguridad jurídica, el abanico de conceptos a informar a los sujetos participantes en un ensayo clínico es más amplio que lo eminentemente recogido por el referido artículo 5.1 de la LOPD. Y ello, obedece a la propia metodología del tipo y configuración de los distintos tratamientos de la información personal de los participantes a lo largo de un ensayo clínico. Nos referimos concretamente a los múltiples y distintos accesos que se llevan a cabo por parte del personal y entidades autorizadas al efecto, así como a la transferencia internacional de la información personal facilitada por los propios participantes al margen de la información propiamente generada durante el ensayo clínico.

En este sentido, conviene remarcar aquellos aspectos de mayor importancia, no solo para respetar en todo momento la autonomía de los propios sujetos fuente, sino para garantizar una protección en los distintos tratamientos y accesos que puedan llevarse a cabo durante el proceso investigador. Así, al objeto de garantizar la confidencialidad e intimidad personal de los sujetos fuente, uno de los aspectos de mayor importancia reside en la codificación de toda la información que se recabe de los mismos. Dicha codificación supone la sustitución de la identidad del sujeto fuente por un código alfanumérico que garantice su anonimato y trazabilidad, si bien, ello no obsta para que también, incluso en dichos casos, la LOPD sea de aplicación<sup>30</sup>.

La exigencia de garantizar una seguridad óptima en todos los procesos de tratamiento de información personal constituye uno de los aspectos de mayor importancia en el desarrollo de todo ensayo clínico, máxime, en los casos en los que se lleven a efecto transferencias internacionales de información personal a países terceros fuera de la Unión Europea, territorios que la Agencia Española de Protección de Datos no estima como seguros y que obliga al Promotor, por un lado, a la adopción las mismas garantías de seguridad exigidas por la normativa española, así como a informar expresamente a los participantes del destino de dicha información (tercer país), so pena de que en caso de no informarse de tal extremo, la única viabilidad legal para llevar a efecto tal transferencia, conllevaría un comunicado previo al Director de la Agencia Española de Protección de Datos.

Por ello, se aconseja introducir con carácter previo a cualquier transferencia internacional de información personal, y de forma expresa, en la hoja de información a los pacientes, los destinos internacionales tanto de la información personal recabada al inicio del ensayo clínico, como de la generada a lo largo de estudio de cada uno de ellos, adoptándose en dichas transferencias las medidas de seguridad exigidas por la normativa española (RD 1720/2007), para evitar revelación de identidades ante pérdidas de información o accesos no autorizados (codificación).

Asimismo, es frecuente que, en contra de lo recogido en el artículo 5.1 de la LOPD citado anteriormente, no se recoja en la hoja de información previa, cuáles son y cómo se puede ejercitar, los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que la referida norma legal reconoce a toda persona que cede su información personal con una finalidad concreta. Por ello, se recomienda la transcripción expresa de los mismos en la hoja de información previa, así como la forma y persona o dirección donde dirigir dicha solicitud. A este respecto, quedan prohibidos los supuestos en los que el Promotor establezca como medio para que el interesado pueda ejercitar sus derechos el envío de cartas certificadas o semejantes, la utilización de servicios de telecomunicaciones que implique una tarificación adicional al afectado o cualesquiera otros medios que impliquen un coste excesivo para el interesado<sup>31</sup>.

En relación con lo apuntado en el párrafo anterior, es igualmente necesario remarcar una cuestión que en ocasiones puede generar dudas. Nos referimos a los casos en los que un sujeto fuente ejerce el derecho de revocación a continuar participando en un ensayo clínico. Este supuesto conlleva de forma automática el bloqueo de la información personal generada por su participación en el ensayo clínico. Así, si bien a partir de dicha revocación no podrán generarse más datos referentes a este participante, la información recabada hasta ese momento, en el caso de ser útil, podrá ser utilizada a todos los efectos por el Investigador Principal o el Promotor, por ejemplo para la validación de la eficacia del ensayo clínico.

## **ESTUDIO RETROSPECTIVO DE HISTORIAS CLÍNICAS**

Nos encontramos ante una situación conflictiva, al menos desde el punto de vista legal, derivada en gran medida por la falta de regulación específica o cuanto menos regulación incompleta, para abordar este tipo de estudios mediante el acceso a historias clínicas, tanto en soporte papel como en soporte electrónico. En este sentido, con la implantación de la Historia Clínica Electrónica puede, al menos, paliarse que los profesionales de la sanidad incurran en determinadas responsabilidades por un

acceso o tratamiento ilegítimo de la citada información personal, consecuencia de dudas de interpretación.

Si bien la Ley General de Sanidad de 1986 destinaba un Título de forma íntegra al Fomento de la Investigación<sup>32</sup>, su reflejo en la posterior Ley de Autonomía del Paciente queda encuadrado en su artículo 16.3 de la siguiente forma; al objeto de llevarse a cabo este tipo de estudios, el acceso a la historia clínica obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que como regla general quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos<sup>33</sup>.

Así, entendemos la existencia de una laguna legal en este aspecto, por cuanto según el referido artículo 16.3 de la Ley de Autonomía del Paciente, el desarrollo de este tipo de estudios retrospectivos implicaría conseguir con carácter previo al inicio de los mismos el consentimiento de cada paciente sobre el que se realice el susodicho estudio. Sin embargo, el citado art. 16.3 al que hemos hecho referencia, ofrece dos posibilidades para su acceso por el profesional sanitario no interviniente en el proceso asistencial del mismo: consentimiento del paciente o, en caso contrario, disociación previa al acceso de la información clínica. Sin embargo, es patente que para que pueda procederse por los investigadores participantes en un estudio a trabajar con datos disociados (en caso de no contar con el consentimiento del paciente), lo mismo, ha de haberse gestionado con anterioridad a la recepción de dicha información clínica disociada; si bien, por persona distinta a los mismos.

Así, ante esta laguna legal evidente, pueden plantearse las siguientes soluciones; almacenar la información clínica directamente disociada para este tipo de usos, lo cual es poco viable en la actualidad, sobre todo en sistemas de tratamiento de historias clínicas a través de soporte papel, o bien, la conformación de historias clínicas electrónicas diseñadas por el sistema de módulos de información. Al respecto de este último supuesto, de acuerdo al Documento de Trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos elaborado por el Grupo de Trabajo sobre Protección de Datos del Artículo 29,<sup>34</sup> se destaca la creación y presentación de módulos para el tratamiento informatizado del historial clínico de un paciente; concretamente, consiste en articular una opción de disociación automática de datos clínicos de los datos identificativos del paciente, de tal modo que, en los casos en los que no se disponga del consentimiento del paciente para tales fines de investigación, pueda remitirse, a través de un medio seguro, la información médica de los historiales clínicos seleccionados, directamente disociada a los investigadores correspondientes.

Así todo, dada la laguna existente, al objeto de contar con una mínima seguridad respecto a la legitimidad de este tipo de accesos, se aconseja el sometimiento del estudio retrospectivo correspondiente al dictamen de un Comité de Ética de Investigación Clínica, que nos oriente respecto a las pautas y obligaciones necesarias a desarrollar antes de proceder al acceso y tratamiento de la información clínica con los fines investigadores pretendidos.

### **EL SEGURO O GARANTÍA FINANCIERA, Y EL RÉGIMEN DE RESPONSABILIDAD**

El RD 1090/2015, al igual que el Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos en medicamentos de uso humano, introduce importantes novedades con el fin de fomentar la investigación clínica. Algunas de dichas novedades, están relacionadas de forma directa con la obligación de contratar un seguro o garantía similar en la investigación clínica.

Pese a las modificaciones llevadas a cabo, es importante destacar que la nueva normativa sigue exigiendo como requisito previo a la realización de un ensayo clínico, la suscripción de un seguro o contratación de garantía financiera (aval, fianza, etc...) que cubra la indemnización por eventuales daños y perjuicios que puedan sufrir los sujetos que se someten a un ensayo clínico.

Así pues, en la actualidad, la contratación de un seguro específico es un requisito previo para la realización de una investigación clínica, si bien no se exige para todo tipo de ensayos. En concreto, y como una de las principales novedades, el apartado 2 y 4 del artículo 9 del RD 1090/2015, establece que los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención no precisarán de un seguro que cubra los daños que se puedan derivar de ese ensayo en concreto, siempre y cuando la actividad esté cubierta por el seguro de responsabilidad civil profesional del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico. Por tanto, conviene aclarar que no se exige la contratación de un seguro específico en los ensayos de bajo nivel de intervención, esto es un seguro cuyo único objeto es un ensayo clínico concreto, pero se sigue requiriendo que los posibles daños y perjuicios derivados de ese ensayo clínico sí estén cubiertos por un seguro general del centro donde se lleva a cabo el estudio en cuestión.

En el apartado de definiciones del RD 1090/2015, (artículo 2.j), se recogen las condiciones que deben cumplir los ensayos clínicos para calificarse como de bajo nivel de intervención. En primer lugar, se califican como de bajo nivel de intervención

los ensayos con medicamentos autorizados, siempre y cuando se excluyan los placebos. Este supuesto no es una novedad, puesto que ya en el anterior RD 223/2004 se establecía como excepción a la obligación de suscribir un seguro. En segundo lugar, también serán ensayos clínicos calificados como de bajo nivel de intervención aquéllos ensayos clínicos en los que los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o el uso de los medicamentos en investigación se base en pruebas y esté respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados.

Esta excepción a la necesidad de contratación de un seguro específico en ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, cuando las pruebas están respaldados por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados, fue criticada no obstante, por el Comité de Bioética Nacional en su informe de fecha 23 de julio de 2013, puesto que podía suponer una pérdida de las garantías de los sujetos que se someten a investigación clínica<sup>35</sup>. Finalmente, el legislador decidió mantener su inclusión en el texto definitivo del RD 1090/2015.

Por último, la normativa nacional considera ensayos de bajo nivel de intervención, los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento, cuando el riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que entrañan es mínimo, comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

En definitiva, la incorporación de los ensayos de bajo nivel de intervención implica menos exigencias para el fomento de la investigación, como la suscripción de un seguro, pero deben estar suficientemente respaldados por datos científicos sobre la seguridad del medicamento y deben suponer un riesgo muy limitado para el sujeto del ensayo en comparación con la práctica clínica habitual. Todo ello deberá tenerse muy en cuenta por los comités en la evaluación de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos.

En relación a la obligación de suscripción de un seguro, el RD 1090/2015 recoge otra excepción, si bien, conviene especificar que, al igual que ocurre con los ensayos de bajo nivel de intervención, es una excepción a la contratación de un seguro específico, lo que no significa que no se requiera un seguro general que de cobertura para eventuales daños. Se trata de aquéllos ensayos clínicos en los que el promotor e investigador principal son la misma persona, y el ensayo clínico se realiza en un centro sanitario dependiente de una administración pública. En estos casos, la normativa



también permite que no se obligue al promotor contratar un seguro específico para cada ensayo, sino que es la propia administración la que debe suscribir un seguro o garantía similar que cubre los riesgos específicos derivados de toda investigación llevada a cabo en sus centros sanitarios durante el periodo de la póliza contratada.

Constituye una novedad introducida por el actual RD 1090/2015, dirigido también a fomentar y facilitar la investigación clínica de aquellos ensayos clínicos encuadrados dentro de la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial». En estos casos, se permite que el promotor pueda presentar una solicitud de autorización sin haber contratado el seguro o garantía similar. Sin embargo, en caso de ser favorable el dictamen del CEIm, la resolución de autorización quedará supeditada a la presentación de dicha documentación al propio CEIm en un plazo de treinta días naturales, no pudiendo iniciarse el estudio hasta que este considere que se cuenta con el seguro o garantía financiera exigidos.

En este punto, el CEIm solicitará a los promotores que acrediten el cumplimiento de este requisito legal. Es conveniente que se acompañe una copia de la póliza completa contratada, y no una mera certificación emitida por la compañía aseguradora en la que se haga constar que el ensayo se encuentra asegurado en los términos exigidos por el RD1090/2015.

Otra novedad que ha cubierto un vacío legal existente y un foco de conflictos que se ha reflejado en numerosas sentencias, son los actos clínicos o asistencias médicas de los investigadores contratados fuera del ámbito de la investigación, o que se lleven a cabo por razones ajenas al mismo o no traigan causa del mismo. En estos casos, se exige que este tipo de asistencias queden cubiertas por el seguro que ampara al resto del personal de plantilla del centro para los aspectos no cubiertos por el seguro del ensayo clínico.

Respecto al contenido de la póliza del seguro, es importante recordar que no puede recoger ningún tipo de franquicia ni relación de riesgos excluidos que condicionen la cobertura por los importes mínimos que exige el RD 1090/2015. Así, la póliza no puede establecer, por ejemplo, una franquicia de un importe mínimo, tal como serían 3.000 euros o similar, de manera que sólo cubriría las reclamaciones que superen dicho importe. La cobertura que impone el RD 1090/2015 es sin ningún tipo de franquicia o franjas de indemnización sin cubrir. Tampoco podrían recogerse exclusiones de cobertura, tales como, que el investigador no haya seguido correctamente el protocolo. Cláusulas típicas de exclusión de cobertura son: el daño ocasionado dolosamente

te por parte del investigador o los daños derivados de ensayos que no cuenten con el dictamen del CEIm o la autorización administrativa correspondiente.

## RÉGIMEN DE RESPONSABILIDAD POR DAÑOS Y PERJUICIOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

La última versión de la Declaración de Helsinki establece por primera vez que las personas que sufren un daño durante un ensayo clínico deben ser compensadas y tratadas (párrafo 15).

En la misma línea, consciente de la importancia del derecho a ser indemnizado por daños y perjuicios, el Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos en medicamentos de uso humanos, en su considerando 62, prevé que en los ensayos clínicos deberán garantizar una indemnización por daños y perjuicios cuando se solicite con éxito de conformidad con la legislación aplicable. De este modo, los Estados miembros deberán velar por que existan mecanismos de indemnización de los daños y perjuicios sufridos por un sujeto participante en el ensayo, que sean acordes con la naturaleza y el alcance del riesgo.

El RD 1090/2015, en su artículo 10, establece el régimen de responsabilidad. En el mismo se recoge una presunción de causalidad. Así, de acuerdo con nuestra normativa, se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la finalización del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

Serán objeto de indemnización todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico de la persona sometida al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que este no sea inherente a la patología objeto de estudio o a la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

El RD 1090/2015 establece unos límites mínimos de indemnización: por víctima: 250.000 euros, y la posibilidad de que la aseguradora establezca un sublímite o importe máximo por ensayo clínico, y por anualidad: 2.500.000 euros. De acuerdo con el primer límite, la compañía de seguros garantiza el pago de una indemnización hasta dicha cantidad económica. Por lo que se refiere al segundo límite, este opera por ensayo y anualidad, de forma que, en aquellos casos en los que como consecuencia de

un mismo ensayo se hayan producido varios afectados, la compañía aseguradora sólo garantiza un importe total, sumadas todas las reclamaciones de los sujetos afectados por el mismo ensayo, que no exceda de dicho límite. Es decir, si la suma de todas las indemnizaciones reconocidas a todos los afectados por un mismo ensayo supera los 2.500.000 euros, la compañía aseguradora no estará obligada a pagar por encima de dicho importe, prorrateándose el importe límite entre todos los afectados.

### **SUB-ESTUDIOS CON MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Una de las actividades de investigación cada vez más frecuentes dentro del contexto de los ensayos clínicos, lo constituyen los sub-estudios con muestras biológicas que se llevan a cabo para complementar o validar la eficacia de los propios ensayos clínicos de los que traen causa, lo constituyen los sub-estudios con muestras biológicas.

Su inclusión en el RD 1090/2015, constituye una de las novedades respecto al anterior RD 223/2004. Concretamente, dentro de su artículo 2.2.ñ), se regula este tipo de estudios, definiéndolos como aquellos estudios que forman parte del ensayo clínico pero que pueden estar relacionados o no con el objetivo principal de este, en el que participan de forma voluntaria una parte de las personas incluidas en el ensayo clínico y para el que se solicita un consentimiento informado adicional (ej. subestudios farmacocinéticos o farmacogenéticos).

No obstante lo dispuesto en el RD 1090/2015, dichos sub-estudios constituyen auténticos proyectos de investigación biomédica que encuentran su regulación específica en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, en adelante Ley de Investigación Biomédica, y en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Sin perjuicio de que se trata de dos conceptos diferentes, los ensayos clínicos (con fármacos) y los proyectos de investigación biomédica, ambos poseen características y fines muy similares, máxime cuando en ocasiones, éstos últimos se encuentran supeditados al propio ensayo clínico motivador de su desarrollo. Así, es habitual que junto con el propio ensayo clínico se pretenda desarrollar también un estudio de

farmacogenética o farmacogenómica, y ello, con el propósito de avanzar hacia una medicina personalizada o individualizada.

En efecto, este último propósito (avanzar hacia la medicina personalizada) constituye en la actualidad una finalidad perfectamente definida y consensuada entre los distintos organismos rectores de la investigación de las ciencias de la salud. Así, para que un sub-estudio con muestras biológicas cumpla de forma íntegra la normativa en materia de investigación biomédica, se hace necesario contar con el consentimiento de los sujetos participantes.

Debe elaborarse un documento de consentimiento informado (firmas) independiente del propio documento de consentimiento informado del ensayo clínico principal. Esta diferenciación viene regulada de forma expresa, *ex novo*, dentro del propio artículo 2.2.ñ) del RD 1090/2015 (definición de “Subestudio”). Sin embargo, esta circunstancia no obsta para que la hoja de información a trasladar al sujeto fuente pueda ser conjunta, ensayo clínico + sub-estudio, explicando de forma clara y separada cuáles son los propósitos de cada uno de los estudios en cuestión; sin embargo, esta fórmula únicamente podría utilizarse en aquellos casos en los que el sub-estudio se encontrara vinculado directamente a la eficacia del ensayo clínico principal, destruyéndose las muestras a su finalización. En el resto de supuestos, es decir, cuando no se vayan a destruir las muestras utilizadas tras la validación del ensayo clínico por tener intención de destinarlas a la investigación biomédica en general, mediante su depósito en un Biobanco, es imperativo también la utilización de hojas de información independientes, donde se recoja, en el caso de la cesión de muestras, los requisitos exigidos tanto por la propia Ley de Investigación Biomédica, como por su Real Decreto Real Decreto 1716/2011.

El segundo de los requisitos se centra en el contenido de la propia hoja de información relativa a los casos en los que tras la finalización del sub-estudio, se pretende la utilización de los excedentes de muestras biológicas con fines de investigación biomédica en general. Como se apuntaba en el párrafo anterior, el contenido del mismo viene regulado en el artículo 59 de la Ley de Investigación Biomédica, y se centra principalmente en los siguientes aspectos:

- a. Finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual consiente.*
- b. Beneficios esperados.*

- c. Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras.*
- d. Identidad del responsable de la investigación.*
- e. Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.*
- f. Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones, y que en su caso, comportará a su vez el cumplimiento de los requerimientos previstos en esta Ley. En el caso de que estos extremos no se conozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozca.*
- g. Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.*
- h. Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.*
- i. Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.*
- j. Advertencia de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.*
- k. Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto con él/ella, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo.*

Estos requisitos legales se complementan con lo recogido en el artículo 23.2 del Real Decreto 1716/2011<sup>36</sup>.

Asimismo, para los casos en los que el destino de las muestras sean proyectos de investigación que conlleven estudios genéticos, debe atenderse a lo recogido por el artículo 47 de la Ley de Investigación Biomédica en términos de información:

1. *Finalidad del análisis genético para el cual consiente.*
2. *Lugar de realización del análisis y destino de la muestra biológica al término del mismo, sea aquél la disociación de los datos de identificación de la muestra, su destrucción, u otros destinos, para lo cual se solicitará el consentimiento del sujeto fuente en los términos previstos en esta Ley.*
3. *Personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando aquellos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización.*
4. *Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de este de tomar una posición en relación con recibir su comunicación.*
5. *Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.*
6. *Compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.*

En último lugar, uno de los mayores problemas que se plantean en la estructuración de este tipo de ensayos clínicos (sub-estudios) es la contratación de un seguro de Responsabilidad Civil distinto del que exige el propio RD 1090/2015 regulador de los ensayos clínicos.

Nos referimos a los casos en los que la obtención de muestras biológicas no coincida con la finalidad del propio ensayo clínico principal sino que se plantee la posibilidad de una extracción adicional de muestras, única y exclusivamente, con el objetivo de destinar las mismas (adicionales) a futuros proyectos de investigación independientes de las utilizadas con la finalidad de validar el ensayo clínico principal. En estos casos, la extracción de una muestra biológica adicional, no necesaria para la validación del ensayo clínico principal, sino para ser utilizada en proyectos de investigación futuros exigirá, de conformidad con el art. 18.2 de la Ley de Investigación Biomédica, la contratación de un seguro de responsabilidad civil independiente del contratado en su caso para el ensayo clínico principal, y ello, con independencia de coincidir en el tiempo con las extracciones destinadas a la validación del estudio principal, pero que conlleve un procedimiento invasivo adicional, no necesariamente distinto.

Dicho artículo dispone a estos efectos lo siguiente:

*2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto.*

A diferencia del seguro obligatorio para la realización de ensayos clínicos, donde el RD 1090/2015 sí define los límites indemnizatorios y condiciones de contratación del mismo, como puede apreciarse en el artículo 18.2 de la Ley de Investigación Biomédica ya citado y transcrito, éste, no define por el contrario, los requisitos, condiciones y límites mínimos exigidos en la contratación de dicho seguro para la extracción adicional de muestras biológicas con fines de utilización en proyectos futuros. Sin embargo, y siempre a criterio del propio Comité de Ética que valore dicha extracción adicional, pueden tomarse como base las garantías que el RD 1090/2015 establece para la realización de los ensayos clínicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> A título ilustrativo, estudios farmacogenéticos.

<sup>2</sup> Art. 20.1.b) de la Constitución Española.

<sup>3</sup> Art. 15 de la Constitución Española: “Todos tienen derecho a la vida y a la integridad física y moral, sin que, en ningún caso, puedan ser sometidos a tortura ni a penas o tratos inhumanos o degradantes (...)”.

<sup>4</sup> Art. 2.a) RD 223/2004: “toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.”

<sup>5</sup> Art. 2.1.i) RD 1090/2015: “Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones: 1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado, 2.º la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, y 3.º, se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual”.

<sup>6</sup> Art. 2.j) RD 1090/2015: “Ensayo clínico de bajo nivel de intervención”.

<sup>7</sup> Deroga la Directiva 2001/20/CE.

<sup>8</sup> Exposición de Motivos RD 1090/2015: “Los cambios adoptados en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, requieren consecuentemente de la introducción de modificaciones sustanciales en la legislación nacional con el objeto de hacer posible su cumplimiento cuando el reglamento sea de aplicación”.

<sup>9</sup> Art. 15 RD 1090/2015: “Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado o graduado en derecho”.

<sup>10</sup> Art. 12 RD 223/2004: “Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho”.

<sup>11</sup> Art. 41 RD 561/1993: “1. Estar formado como mínimo por siete miembros, de los cuales, dos al menos, deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, debiendo ser uno de ellos Licenciado en Derecho”.

<sup>12</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

<sup>13</sup> Exposición de Motivos del RD 1090/2015.

<sup>14</sup> SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano.

<sup>15</sup> Art. 39.3 RD 1090/2015.

<sup>16</sup> Art. 2.2.i) RD 1090/2015.

<sup>17</sup> Art. 40.1 RD 1090/2015.

<sup>18</sup> Art. 2.1 RD 1090/2015.

<sup>19</sup> Art. 41.2 RD 1090/2015.

<sup>20</sup> Art. 2.1.w) RD 1090/2015.

<sup>21</sup> Art. 29 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.

<sup>22</sup> Art. 4 Ley 41/2002.

<sup>23</sup> Art. 156 Código Civil: “La patria potestad se ejercerá conjuntamente por ambos progenitores o por uno solo con el consentimiento expreso o tácito del otro. Serán válidos los actos que realice uno de ellos conforme al uso social y a las circunstancias o en situaciones de urgente necesidad. En caso de desacuerdo, cualquiera de los dos



podrá acudir al Juez, quien, después de oír a ambos y al hijo si tuviera suficiente madurez y, en todo caso, si fuera mayor de doce años, atribuirá la facultad de decidir al padre o a la madre. Si los desacuerdos fueran reiterados o concurriera cualquier otra causa que entorpezca gravemente el ejercicio de la patria potestad, podrá atribuirle total o parcialmente a uno de los padres o distribuir entre ellos sus funciones. Esta medida tendrá vigencia durante el plazo que se fije, que no podrá nunca exceder de dos años.

<sup>24</sup>Art. 7.3.4º RD 223/2004.

<sup>25</sup> Dictamen 2/2016, emitido por el Fiscal de la Sala Coordinador de Menores – Fiscalía General del Estado -, sobre incidencia de la Reforma legislativa operada por el RD 1090/2015, de 4 de diciembre relativa a la intervención del Ministerio Fiscal en materia de ensayos clínicos e investigación biomédica: “Habida cuenta la reforma legislativa operada por el Real Decreto 1090/2015, de 4 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, no resulta preceptiva la comunicación al Ministerio Fiscal de las autorizaciones de los mismos, debiéndose acusar recibo de las comunicaciones que se efectúen, en el que se hará constar que, por razón de la citada reforma legislativa, ya no resulta necesaria la comunicación de tales autorizaciones”.

<sup>26</sup> Art. 31 Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

<sup>27</sup> Art. 35 Reglamento (UE) sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

<sup>28</sup> Art. 7.2 y 7.3 RD 1090/2015.

<sup>29</sup> Los términos literales en los que se expresa dicho artículo son los siguientes: “Los interesados a los que se soliciten datos personales deberán ser previamente informados de modo expreso, preciso e inequívoco:

- a. De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
- b. Del carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas.
- c. De las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos.

- d. De la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.
- e. De la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante.

Cuando el responsable del tratamiento no esté establecido en el territorio de la Unión Europea y utilice en el tratamiento de datos medios situados en territorio español, deberá designar, salvo que tales medios se utilicen con fines de trámite, un representante en España, sin perjuicio de las acciones que pudieran emprenderse contra el propio responsable del tratamiento”.

<sup>30</sup> Informe Jurídico 0533/2008 del Gabinete Jurídico de la Agencia Española de Protección de Datos: “De este modo, si los datos relacionados con el seguimiento del ensayo se encuentran asociados a datos que pudieran permitir la asociación de los mismos al concreto sujeto del mismos, como sucederá en caso de que aquéllos aparezcan asociados a un código establecido por el investigador, cabrá entender que el fichero se encuentra sometido a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, debiendo implantarse en el mismo las medidas de seguridad previstas en dicha Ley y su Reglamento de desarrollo. Este suele ser el procedimiento seguido en el ámbito de los ensayos clínicos, en los que será posible la identificación del sujeto del ensayo, incluso cuando alguno de los sujetos intervinientes en el mismo únicamente pueda acceder, en principio, a datos codificados”.

<sup>31</sup> Art. 24.3, pr. 2 del Real Decreto 1720/2007.

<sup>32</sup> Título VI, Capítulo II y Capítulo III, derogados por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

<sup>33</sup> Art. 16.3.- Ley 41/2002, de de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica: “El acceso a la historia clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 14/1986, General de Sanidad, y demás normas de aplicación en cada caso. El acceso a la historia clínica con estos fines obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que como regla general quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos. Se exceptúan los supuestos de investigación de la autoridad judicial en los que se considere imprescindible la unificación de

los datos identificativos con los clínico-asistenciales, en los cuales se estará a lo que dispongan los jueces y tribunales en el proceso correspondiente. El acceso a los datos y documentos de la historia clínica queda limitado estrictamente a los fines específicos de cada caso”.

<sup>34</sup> GRUPO DE TRABAJO SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS DEL ARTÍCULO 29, Documento de trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos, pp. 17 -20.

<sup>35</sup> Informe del Comité de Bioética de España sobre el proyecto de Real Decreto de Ensayos Clínicos, Madrid, 23 de julio de 2013.

<sup>36</sup> a) Descripción del proyecto de investigación en el que se vaya a utilizar la muestra o de las investigaciones o líneas de investigación para las cuales consiente.

b) Identidad de la persona responsable de la investigación, en su caso.

c) Indicación de que la muestra donada sólo pueda ser utilizada en el ámbito de las finalidades indicadas en el apartado 2 del artículo 22.

d) Indicación de que el biobanco y la persona responsable de la colección o proyecto de investigación tendrán a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice la muestra y de que el comité de ética externo del biobanco o el Comité de Ética de la Investigación que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información de manera individualizada.

e) Beneficios esperados del proyecto de investigación o del biobanco.

f) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ponerse en contacto con el sujeto fuente con el fin de recabar datos o muestras adicionales, proporcionarle la información prevista en el párrafo i) u otros motivos justificados, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo, así como su facultad de tomar una posición al efecto.

g) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación. En el caso de que estos extremos se desconozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozcan.

h) Indicación de que la muestra o parte de ella y los datos clínicos asociados o que se asocien en el futuro a la misma serán custodiados y en su caso cedidos a terceros con fines de investigación biomédica en los términos previstos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en este real decreto.

i) Posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud o la de sus familiares, derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una decisión en relación con su comunicación.

j) Mecanismos para garantizar la confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que vayan a tener acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente respecto a los cuales no se haya previsto someter a procesos de anonimización.

k) Derecho de revocación del consentimiento, total o parcial, a ejercer en cualquier momento, y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.

l) Posibilidad de incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras.

m) Renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra que cede para investigación. No obstante, y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 7 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, podrá fijarse una compensación económica por las molestias físicas, los gastos y otros inconvenientes que puedan derivarse de la toma de la muestra.

n) En el caso de almacenamiento de muestras de menores de edad, garantía de acceso a la información indicada en el artículo 32 sobre la muestra por el sujeto fuente cuando éste alcance la mayoría de edad.

o) Que, de producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras, todo ello sin perjuicio de la información que deba recibir por escrito el sujeto fuente antes de otorgar su consentimiento para la obtención y utilización de la muestra.

p) En caso de muestras utilizadas en proyectos de investigación concretos, y en el caso de colecciones para fines de investigación biomédica conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco, la opción escogida por el sujeto fuente entre las posibles como destino de la muestra al finalizar el proyecto o la investigación.

Ley General de Sanidad de 1986.

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.

Real Decreto Legislativo 1/2015, que aprueba el texto refundido de la ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

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.

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.

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del registro nacional de biobancos para investigación biomédica.

Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Código de ética y deontología médica de la organización médica colegial (OMC) de 1999.

Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que incorpora al ordenamiento jurídico interno la directiva 2005/28/ce de la comisión, de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano.

Grupo de trabajo sobre protección de datos del artículo 29, documento de trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos.

Javier García Amez, la responsabilidad civil por daños y perjuicios causados a los pacientes participantes en los ensayos clínicos y su aseguramiento. Revista española de seguros, número 160, 2014.

Asensi Pallarés, e. y Cid-Luna Clares, i., “el seguro de responsabilidad civil profesional en el ámbito sanitario”, en palomar olmeda, a. y Cantero Martínez, j (dirs), tratado de derecho sanitario. volumen ii, Thomson Reuters Aranzadi, Cizur menor, 2013.

Mir Puigpelat, o., la responsabilidad patrimonial de la administración sanitaria, civitas, madrid, 2000.

E. Asensi Pallarés, p. Montalvo Rebuelta, problemática del sistema de indemnización en ensayos clínicos en España. libro de ponencias y comunicación del congreso ANCEI, 17 de octubre de 2014.

Documento de instrucciones de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España versión de 10 de noviembre de 2016 fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016.

# Capítulo 4

## CEIm. Composición. Funciones

---

### Francisco Abad Santos

*Jefe de Sección del Servicio de Farmacología Clínica.*

*Hospital Universitario de la Princesa.*

*Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).*

*Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid.*

### Dolores Ochoa Mazarro

*Facultativo Especialista del Servicio de Farmacología Clínica.*

*Hospital Universitario de la Princesa.*

*Vicepresidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).*

*Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid.*

### Mara Ortega Gómez

*Directora del Biobanco. Hospital Universitario de La Princesa.*

*Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).*

*Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Definición
- Requisitos de un CEIm: composición, estructura e infraestructura
- Renovación y acreditación del CEIm
- Funciones y responsabilidades del CEIm
- Funcionamiento actual de los CEIm en España
- Plazos de evaluación y dictamen del CEIm
- Conclusiones
- Referencias bibliográficas



## INTRODUCCIÓN

La investigación con seres humanos es necesaria para el avance de la medicina, pero debe estar sujeta a unas normas éticas que sirvan para promover el respeto a todas las personas y para proteger su salud y sus derechos individuales. Por este motivo, la Asamblea Médica Mundial estableció en 1964 unos principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, conocidos como Declaración de Helsinki, que se actualizan periódicamente, siendo la última versión del año 2013 (1). Este documento establece que el proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación, que debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y, cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida (1).

Además, en todos los países desarrollados, los ensayos clínicos deben realizarse siguiendo las normas de buena práctica clínica (2), que también obligan a la revisión previa del protocolo del estudio por un comité de ética. Así, la conferencia internacional de armonización (ICH, *International Conference on Harmonization*), promovida por Estados Unidos, Europa y Japón, publicó sus normas de buena práctica clínica que establecen las funciones de los comités de ética (2).

Incluso cualquier investigación que vaya a ser realizada en seres humanos debe ser evaluada y aprobada por un comité de ética, y así lo exigen la mayor parte de las revistas científicas antes de aceptar un artículo para su publicación.

Por lo tanto, los comités de ética son una pieza clave en la realización de los ensayos clínicos y otros estudios de investigación. El primer país que organizó los comités de ética fue Estados Unidos, donde se crearon en la década de los 60 y recibieron la denominación de *Institutional Review Boards* (IRB). Posteriormente fueron apareciendo en el resto de los países con diferentes denominaciones. En España los comités que se ocupaban de estas funciones recibían la denominación de Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) hasta el año 2015, pero actualmente se denominan Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). Los CEIC o CEIm deben distinguirse de los comités de ética asistencial, que también existen en muchos hospitales españoles y que se ocupan de resolver problemas éticos asistenciales que surgen en la práctica médica diaria.

El funcionamiento de los comités de ética de la investigación en España está ampliamente regulado. Los CEIC se crearon con la Ley 25/1990 del Medicamento (3) y el Real Decreto 561/1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (4), que fueron reemplazados por la Ley 29/2006 de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (5-6) y el Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (7). Este último documento suponía la trasposición a la legislación española de una directiva europea (Directiva 2001/20/CE) que trataba de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos multicéntricos en la Comunidad Europea (8).

En el año 2014 se publicó el Reglamento europeo 536/2014 (9) sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE, que ha sido traspuesto a la legislación española con el Real Decreto 1090/2015 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 (10). Este Real Decreto entró en vigor el 13 de enero de 2016 y ha sustituido al Real Decreto 223/2004.

Esta nueva normativa cambia el nombre de los comités a Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y establece el dictamen de un único CEIm para todo el estado español en el caso de los ensayos clínicos con medicamentos o productos sanitarios. Desde el año 2004 también existía el dictamen único que era emitido por el CEIC de referencia después de tener en cuenta la opinión de los CEIC de todos los centros implicados en el estudio (7). Actualmente, es suficiente con la evaluación de un solo CEIm que se coordina con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Por otro lado, en el año 2007 se publicó la Ley 14/2007 de Investigación biomédica que regula toda la investigación tanto básica como clínica, con la excepción de los ensayos clínicos con medicamentos o productos sanitarios (11). Esta ley creó los Comités de Ética de la Investigación (CEI) para evaluar este tipo de proyectos, pero todavía no se ha publicado un real decreto que desarrolle esta normativa. De esta forma, algunos de los CEI estarán acreditados para evaluar ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios (CEIm) y otros solo para evaluar otro tipo de proyectos.

## **DEFINICIÓN**

Cada una de las normas que regulan los comités de ética han establecido una definición, pero todas ellas son muy similares y se recoge aquí la del Real Decreto 1090/2015: “el Comité de Ética de la Investigación (CEI) es un órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes”; el CEIm es un CEI que además está acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios (10).

## **REQUISITOS DE UN CEIm: COMPOSICIÓN, ESTRUCTURA E INFRAESTRUCTURAS**

La estructura y la composición del CEIm están establecidas por la legislación. Aunque puede cambiar ligeramente de unos países a otros, existen unos mínimos que son comunes a todos y que vienen recogidos en las normas de buena práctica clínica de la ICH (2). El comité de ética debe estar integrado por un número razonable de miembros que colectivamente tengan la capacidad y experiencia para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del estudio propuesto. Las normas de buena práctica clínica de la ICH recomiendan que el comité de ética esté integrado por un mínimo de cinco miembros, incluyendo al menos uno cuya área primaria de interés sea un área no científica y al menos uno que sea independiente de la institución donde se llevará a cabo el estudio (2).

En España, el Real Decreto 1090/2015 establece que el CEIC debe estar constituido por al menos diez miembros (tabla 1), de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria (10).

**Tabla 1.** Composición mínima del CEIm de acuerdo a la legislación actual (9-10), que debe incluir al menos 10 miembros\*.

- 1 miembro lego, ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica, que representará los intereses de los pacientes
- médicos con labor asistencial (sería recomendable que haya varios médicos de diferentes especialidades y un profesional de Atención Primaria si el CEIm evalúa estudios de ese nivel asistencial)
- 1 farmacólogo clínico
- 1 farmacéutico de hospital y/o atención primaria
- 1 diplomado o graduado en enfermería
- 2 miembros ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado o graduado en derecho
- 1 miembro del Comité de Ética Asistencial (si está disponible en el centro)
- 1 miembro de la Comisión de Investigación (si está disponible en el centro)
- 1 miembro con formación acreditada en bioética

\* Una misma persona puede desempeñar varias de estas funciones.

Se recalca que al menos uno de los miembros debe ser ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica, que representará los intereses de los pacientes. Entre los miembros deben figurar médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital o atención primaria y un diplomado o graduado en enfermería. Además, exige que al menos dos miembros sean ajenos a las profesiones sanitarias, uno de ellos licenciado o graduado en derecho. La participación de personal no sanitario constituye una garantía de que se van a proteger mejor los derechos de los sujetos participantes y de que la información que se proporcionará a los candidatos a participar será más adecuada. Si en el centro existe Comisión de Investigación y/o Comité de Ética Asistencial, debe formar parte del CEIm un miembro de cada una de ellas, y al menos uno de sus miembros debe tener formación acreditada en bioética (10).

Además, en algunos ámbitos se exigen otros miembros que suelen depender del tipo de estudios que ese CEIm puede evaluar; por ejemplo, en los CEIm de la Comunidad de Madrid es obligatorio que exista un médico de atención primaria porque también evalúan estudios de este ámbito asistencial (12).

Aunque el número mínimo de miembros es 10, la mayoría de los CEIm tienen un número superior y no es raro que en algunos centros lleguen a 25. No obstante, debemos tener en cuenta que un número de miembros excesivamente alto puede dificultar su funcionamiento.

Los miembros que forman parte del CEIm suelen ser elegidos entre los profesionales que se presenten voluntariamente, y suelen ser nombrados por la Dirección del centro donde está ubicado. Para la elección de cada miembro se debe valorar su cualificación personal y profesional para desarrollar su función. La pertenencia a un CEIm es incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y/o venta de medicamentos y productos sanitarios (10). Todos los miembros deben garantizar la confidencialidad de la información a la que tengan acceso y deben hacer pública una declaración de conflicto de interés. Los CEIm suelen estar estructurados en presidente, vicepresidente, secretaria técnica y vocales. El presidente, o en su defecto el vicepresidente, ostentan la representación del comité y son elegidos por los vocales de forma que se garantice la independencia. Cada CEIm debe contar con una secretaria técnica profesional y estable integrada en el organigrama de la institución que se ocupa de gestionar la actividad del CEIm y actuar como interlocutor en lo referente a la comunicación con todos los agentes interesados (10). Todos los miembros tienen un voto de igual valor con excepción de la persona titular de la secretaria técnica que tiene voz, pero no voto.

Los miembros del CEIm deben renovarse periódicamente, pero estableciendo un sistema que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité y su funcionamiento de forma ininterrumpida (10). Por ejemplo, la Comunidad de Madrid indica que la renovación de los miembros en cada período de acreditación (cada 3 años), se producirá en un mínimo de la cuarta parte y en un máximo de la mitad, para garantizar su continuidad (12).

De acuerdo al Real Decreto 1090/2015, la secretaria técnica del CEIm debe disponer de los siguientes medios e infraestructuras para asegurar el correcto funcionamiento (10):

a) Una jefatura desempeñada por un titulado superior con conocimientos de medicina, metodología de la investigación, bioética, farmacología y regulación de medicamentos y de la investigación biomédica en general.

b) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.

c) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información recibida y generada por el comité y conexión al sistema de información de la base de datos nacional de estudios clínicos con medicamentos y al «portal de la Unión Europea» y la «base de datos de la Unión Europea», cuando estén disponibles.

d) Un presupuesto económico específico anual, aprobado por la dirección de la institución, destinado a las actividades de formación que se organicen para los miembros del CEIm así como, en su caso, presupuesto destinado a dietas por asistencia de sus miembros o posibles expertos o invitados.

Los comités conservarán todos los documentos esenciales relacionados con cada estudio clínico evaluado durante, al menos, tres años tras la finalización del mismo o durante un período más largo si así lo establece la AEMPS en colaboración con las comunidades autónomas (10) y deben hacerlos disponibles en el momento que sean solicitados por las autoridades regulatorias (13).

## ACREDITACIÓN Y RENOVACIÓN DEL CEIm

Los CEIm son acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma, que determina el ámbito geográfico e institucional de cada comité. La AEMPS en coordinación con las comunidades autónomas, a través del Comité Técnico de Inspección, va a fijar unos criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de estos comités. Además de los requisitos establecidos para la acreditación de los CEI en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica, los CEIm deben cumplir los requisitos de acreditación específicos que se fijan en el Real Decreto 1090/2015 (10).

Las autoridades sanitarias competentes de las Comunidades Autónomas disponen de un plazo de dos años desde la entrada en vigor del Real Decreto 1090/2015 (hasta el 13 de enero de 2018), para que los CEIC existentes sean acreditados como CEIm (10). Aquellos CEIC que no sean acreditados como CEIm podrán continuar funcionando como CEI si cumplen los requisitos necesarios.

Actualmente, lo más habitual es que el CEIC esté ubicado en un centro sanitario, por lo que el ámbito de actuación suele coincidir con la zona de cobertura asistencial (incluyendo atención primaria, atención especializada, ambulatorios y medicina privada). No obstante, en algunas comunidades autónomas existe un solo CEIC autonómico que evalúa todos los protocolos que se van a realizar en esa comunidad, como es el caso de Galicia, Baleares, Navarra, Aragón, Cantabria, Asturias o La Rioja.

En otras comunidades como Andalucía, País Vasco, Extremadura y Madrid, existen tanto CEIC autonómicos como CEIC locales, y tienen divididas sus atribuciones de diferente forma. A partir de ahora, todos los CEIm acreditados tendrán como ámbito de actuación todo el estado español puesto que existe un dictamen único.

Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deben notificarse a la AEMPS, que las hace públicas en su página web (10). A fecha de julio de 2016, en España existen 125 CEIC acreditados, de los cuales 11 son CEIC autonómicos y el resto CEIC locales (14) y 103 pueden actuar como CEIm porque se han adherido al memorando de colaboración CEIm-AEMPS (15). No obstante, se calcula que solamente 30-50 pasarán a ser CEIm definitivamente, aunque este número va a depender de los criterios de acreditación que se establezcan en cada comunidad autónoma. No tiene sentido que todos los CEIC se transformen en CEIm porque más del 50% de los CEIC acreditados en 2014 y 2015 no actuaron como CEIC de referencia en ningún ensayo clínico durante esos años; de hecho, el 90% de los ensayos se evaluaron por 25 CEIC en el año 2015 (16).

En algunos países existe un solo comité de ética de la investigación para todo el ámbito nacional, lo que parece poco viable en España porque se realizan aproximadamente 700 ensayos clínicos anuales.

En España, la acreditación debe ser renovada periódicamente por la autoridad sanitaria según los procedimientos y plazos que ésta determine. Habitualmente la renovación suele producirse en periodos de unos 3 años y suelen ir precedidas de una inspección para comprobar que dispone de los medios necesarios y funciona correctamente (12).

## **FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DEL CEIm**

En el Real Decreto 1090/2015, se establece que los CEIm desempeñan las 3 funciones siguientes en relación con la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios (10), además de las funciones que pudieran tener encomendadas en su calidad de CEI:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y emitir el dictamen correspondiente.
- b) Evaluar las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emitir el dictamen correspondiente.
- c) Realizar un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

El CEIm es el encargado de velar por la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico para lo que debe emitir un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores, la adecuación de las instalaciones y los métodos que vayan a utilizarse para obtener el consentimiento informado (10). En la tabla 2 aparecen todas las condiciones que el CEIm y la AEMPS tienen que considerar que se cumplen para poder iniciar un ensayo clínico en España (10).

**Tabla 2.** Condiciones que deben comprobar el CEIm y la AEMPS que se cumplen en su totalidad antes de iniciar un ensayo clínico según el artículo 3 del Real Decreto 1090/2015 (10).

- a) El ensayo clínico es ético y metodológicamente correcto y está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos.
- b) Los beneficios para el sujeto del ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles, y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición.
- c) Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo.
- d) Se respetan los derechos del sujeto a su integridad física y mental, y a su intimidad, y se protegen los datos de carácter personal que le conciernen, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, así como con la normativa europea vigente en la materia.
- e) El ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos del ensayo y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante.
- f) La atención sanitaria que se dispensa y las decisiones médicas que se adoptan sobre las personas son responsabilidad de un médico, de un odontólogo debidamente cualificado o de otro profesional sanitario, siempre en orden a sus competencias para ofrecer los cuidados necesarios.
- g) Se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad.
- h) No se ha ejercido en los sujetos del ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo.
- i) Se ha contratado el seguro o garantía financiera equivalente que cubra los daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo, al mismo tiempo que las responsabilidades en que pudieran incurrir el promotor, el investigador principal y sus colaboradores, o se dispone de la cobertura prevista para los «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención».



En la práctica, para no olvidarse de los aspectos más relevantes a evaluar, es recomendable la utilización de listas-guía que sirven de recordatorio de todos los elementos o apartados que deberían configurar un ensayo clínico modélico. Un ejemplo de lista-guía es el publicado por Sacristán, Soto y Galende en 1993 (17) y que, a pesar de los años transcurridos, es plenamente vigente.

Además de estas funciones relacionadas con la evaluación de los protocolos de estudios clínicos con medicamentos y productos sanitarios, el CEIm también se debe ocupar de la evaluación de todos los proyectos de investigación en humanos o con muestras humanas, como está contemplado en la Declaración de Helsinki (1), y como le encarga la Ley 14/2007 de Investigación biomédica en calidad de CEI (11). Entre estos estudios se incluyen ensayos clínicos con productos alimenticios o procedimientos quirúrgicos, estudios observacionales en los que no están implicados fármacos y otros tipos de estudios de investigación como los estudios farmacoeconómicos o farmacogenéticos o proyectos de investigación con muestras humanas. Por lo tanto, en el CEIm se evalúan tres tipos de estudios: ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios regulados por el Real Decreto 1090/2015 (10), estudios post-autorización de tipo observacional regulados por la orden Orden SAS/3470/2009 (18), y otros proyectos de investigación en seres humanos o con muestras humanas regulados por la Ley 14/2007 (11).

Para el desempeño adecuado de sus funciones, resulta indispensable la independencia de los CEIm, y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica en su forma de actuar. Solamente los miembros del CEIm que sean independientes del investigador y del patrocinador del estudio podrán votar u opinar sobre el estudio. Habitualmente, las personas más motivadas por la investigación en un centro forman parte del CEIm y a la vez son investigadores de algunos ensayos clínicos que este CEIm tiene que evaluar. En este caso, es importante tener en cuenta que el investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité (10), por lo que deberán ausentarse durante la evaluación del mismo y esto debe quedar claramente reflejado en el acta de la reunión.

Cuando el CEIm no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico debe buscar el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. Por ejemplo, cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas, productos sanitarios o terapias avanzadas, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento

o tecnología que se vaya a evaluar; o cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a sujetos con especial vulnerabilidad, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo y en el tratamiento de la enfermedad (10).

El CEIm se debe reunir con cierta frecuencia y regularidad (al menos una vez al mes pero en muchos casos se pueden requerir reuniones quincenales o semanales) para evitar retrasos innecesarios en la toma de decisiones. Para poder cumplir con los plazos de evaluación se podrán celebrar reuniones no presenciales mediante multi-conferencia telefónica, videoconferencia o cualquier otro sistema análogo, siempre y cuando se asegure la comunicación entre los miembros del CEIm en tiempo real y, por tanto, la unidad de acto (10).

La rapidez en la evaluación de los protocolos de investigación clínica puede ser crucial, sobre todo en ensayos clínicos multicéntricos internacionales. La necesidad que tienen las compañías farmacéuticas de completar rápidamente el desarrollo de nuevas moléculas les obliga de forma creciente a transferir a otro país la participación de los centros de aquel cuyo proceso de aprobación de los protocolos sea más lento que el del resto. Para que España siga siendo considerada como un país donde merece la pena invertir en el desarrollo de nuevos fármacos, es indispensable que el proceso de revisión ético-científica y administrativa sea lo más rápido posible. Por lo tanto, los CEIm deben trabajar eficientemente de forma que faciliten la realización de investigación de calidad y debemos tener en cuenta que los retrasos injustificados en la evaluación del protocolo se pueden considerar faltos de ética (19).

Los CEIm también deberían involucrarse en la educación y el entrenamiento de los investigadores clínicos y en el establecimiento de unos estándares éticos de la propia institución, lo que ayudaría a mejorar el rendimiento científico de ésta.

## **FUNCIONAMIENTO ACTUAL DE LOS CEIm EN ESPAÑA**

Las normas generales de funcionamiento de un CEIm están recogidas en el Real Decreto 1090/2015 (10).

El CEIm debe elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que, como mínimo, se deben referir a (10):

- a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
- b) La periodicidad de las reuniones presenciales y no presenciales que como mínimo deberán asegurar el cumplimiento de los plazos de evaluación del Real Decreto 1090/2015. Los CEIm harán públicos los calendarios de sus reuniones con información sobre su disponibilidad para la evaluación de nuevos estudios clínicos en cada una de ellas.
- c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
- d) Los aspectos relativos al funcionamiento administrativo.
- e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un estudio clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos, entre los que se encuentran los «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención».
- f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los estudios.
- g) Los mecanismos de toma de decisiones ordinarias y extraordinarias que deberán incluir un procedimiento escrito para la adopción de decisiones.
- h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
- i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los estudios clínicos evaluados.
- j) Un procedimiento para declarar una incompatibilidad sobrevenida sobre un miembro del CEIm y las garantías para asegurar la confidencialidad en su funcionamiento interno.

Cada reunión del CEIm quedará recogida en el acta correspondiente en la que se detallarán, como mínimo, los miembros, presenciales o no, y asesores asistentes. También se indicará que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en la normativa aplicable y se recogerá la decisión adoptada sobre cada estudio.

Los Procedimientos Normalizados de Trabajo deben ser de conocimiento público para que los promotores puedan saber con facilidad cómo actuar y a quien dirigirse. Las normas de buena práctica clínica amplían más los contenidos de estos procedimientos (ver tabla 3) (2).

**Tabla 3:** Aspectos que deben incluir los Procedimientos Normalizados de Trabajo de un comité de ética de la investigación de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (2).

- Determinación de su composición (nombres y formación o competencia de los miembros) y la autoridad bajo la cual está establecido.
- Programación, notificación a los miembros y realización de las reuniones.
- Realización de la revisión inicial y del seguimiento de los estudios.
- Determinación de la frecuencia de la revisión de seguimiento de los estudios.
- Proporcionar, de acuerdo a los requisitos regulatorios aplicables, una revisión y aprobación/opinión favorable rápida de pequeños cambios en los estudios que están en marcha y que cuenten con la aprobación/opinión favorable del comité de ética.
- Especificación de que ningún sujeto debe ser incluido en un estudio antes de que el comité de ética emita la aprobación/opinión favorable por escrito del estudio.
- Especificación de que no se debe realizar ninguna desviación o cambios al protocolo sin previa autorización/opinión favorable escrita del comité de ética, excepto cuando sea necesario para evitar riesgos inmediatos a los sujetos o cuando los cambios solo afecten a aspectos logísticos o administrativos del estudio (por ejemplo, cambio de monitores o números telefónicos)
- Especificación de que el investigador debe informar de inmediato al comité de ética de lo siguiente:
  - (a) Desviaciones o cambios del protocolo para evitar riesgos inmediatos a los sujetos del estudio.
  - (b) Cambios que incrementan el riesgo para los sujetos y/o que afectan significativamente al desarrollo del estudio.
  - (c) Todas las reacciones adversas medicamentosas que sean graves e inesperadas.
  - (d) Nueva información que pueda afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o al desarrollo del estudio.
- Asegurar que el comité de ética notificará rápidamente por escrito al investigador/institución lo relativo a:
  - (a) Sus decisiones/opiniones relacionadas con el estudio.
  - (b) Los motivos de sus decisiones/opiniones.
  - (c) Procedimientos para apelar sus decisiones/opiniones.

De acuerdo a las normas de buena práctica clínica, el promotor debe conservar una lista de los miembros del comité de ética y de su formación y competencia, pero no es necesario que se indique qué miembros estaban presentes en las reuniones en las que se evaluó un protocolo, aunque esta información sí que debe constar en las actas del CEIm.

Ni el CEIm ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo (10). No obstante, el promotor debe pagar una única tasa por la evaluación de un ensayo clínico, cuya cuantía debe ser fijada en la legislación vigente de forma transparente. Se debe abonar a la AEMPS que será encargada de transferir al CEIm la parte correspondiente a su evaluación (10). Los estudios clínicos que se correspondan con la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial» se beneficiarán de las exenciones de tasas o tasas reducidas. Por otro lado, los centros pueden acordar con el promotor el abono de unos gastos administrativos relacionados con la gestión de un ensayo clínico, que deben quedar recogidos en el contrato y que no pueden estar relacionados con el cumplimiento de las funciones atribuidas al CEIm (10, 16).

Para que las decisiones del CEIm sean válidas es necesario que exista un quórum suficiente, que debe quedar reflejado en los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm; habitualmente se suele considerar quórum suficiente la asistencia de al menos la mitad más uno de los miembros que forman el CEIm, pero las normas de buena práctica clínica permiten establecer un quórum diferente para algunas decisiones a tomar, como la revisión abreviada de cambios menores. Así, se puede nombrar un subcomité ejecutivo cuyas funciones y composición queden recogidas en los Procedimientos Normalizados de Trabajo, y cuyas decisiones no tengan que ser ratificadas por el CEIm al completo (19).

La AEMPS ha publicado un memorando de colaboración entre CEIm y AEMPS que establece los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información en materia de estudios clínicos con medicamentos (20). Este documento pretende identificar las responsabilidades de los CEIm y de la AEMPS en el proceso de evaluación, generar criterios comunes en aquellos temas que requieren desarrollo o criterio adicional, y delimitar el procedimiento para garantizar la mayor eficiencia. Esta coordinación con los CEIm se hace efectiva a través del Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (GCEC) que reúne a los CEIm acreditados y a la AEMPS para elaborar y modificar el memorando, así como hacer un seguimiento de su aplicación (16).

Un segundo instrumento muy útil para entender el funcionamiento de los CEIm es el documento de instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España también publicado por la AEMPS (21).

## PLAZOS DE EVALUACIÓN Y DICTAMEN DEL CEIm

La documentación del protocolo a evaluar se debe enviar simultáneamente al CEIm y la AEMPS a través de un único portal europeo, pero hasta que esté operativo (posiblemente octubre de 2018) se seguirá utilizando el portal de ensayos clínicos con medicamentos (ECM) de la AEMPS activo hasta ahora (<https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do>), con lo que las evaluaciones del CEIm y de la AEMPS están integradas en un mismo proceso. Ya no es necesario enviar la documentación en papel y tampoco CD, sino que todo el dossier de documentación se ha de enviar de forma electrónica a través del portal ECM de la AEMPS (21).

En las instrucciones se indica qué documentos recibe el CEIm, cuales la AEMPS y cuales los dos, de acuerdo a los aspectos que evalúa cada uno de ellos (ver tabla 4).

**Tabla 4.** Documentos que deben presentarse para solicitar la autorización de un ensayo clínico (21).

<b>Documentos de la Parte I para enviar a la AEMPS y al CEIm*</b>
<p>1. Carta de presentación.</p> <p>Debe indicarse si considera que el ensayo es de bajo nivel de intervención, incluir una lista completa de los medicamentos auxiliares, indicar donde se describe el procedimiento de selección de los sujetos y la gestión de las muestras biológicas obtenidas en el ensayo, y comprometerse a cumplir con la legislación vigente de protección de datos.</p> <p>2. Formulario de solicitud.*</p> <p>3. Autorización del promotor al solicitante, si procede.</p> <p>4. Protocolo.</p> <p>Se recomienda que tenga referencias cruzadas al manual del investigador en vez de reproducir la información del manual del investigador.</p> <p>5. Resumen del protocolo.*</p> <p>6. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación.</p> <p>7. Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos auxiliares (no investigados), si procede.</p> <p>8. Asesoramiento científico y plan de investigación pediátrica, si procede.</p> <p>9. Justificación del carácter de bajo nivel de intervención para el ensayo (si no se incluye en la carta de presentación)</p>
<b>Documentos de la parte I para enviar solo a la AEMPS*</b>
<p>10. Autorización del promotor del ensayo clínico previo o fabricante del producto en caso de referencia cruzada a un PEI (producto en fase de investigación clínica).</p> <p>11. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación, cuando proceda.</p>

12. Expediente de medicamento en investigación parte de calidad (IMPD Q), cuando proceda.
13. Expediente de medicamento en investigación, cuando proceda.
14. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento no investigado (auxiliar), cuando proceda.
15. Expediente de medicamento no investigado (auxiliar) parte de calidad (NIMPD Q), cuando proceda.
16. Expediente de medicamento no investigado (NIMPD), cuando proceda.
17. Etiquetado del medicamento.\*
18. Justificante de pago de la tasa a la AEMPS.

**Documentos de la parte II para enviar solo al CEIm\*\***

19. Documentos en relación a los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos.

Se debe incluir un documento con los procedimientos de inclusión de los sujetos de ensayo y proporcionar una indicación clara de cuál es el primer acto de selección. Los materiales de reclutamiento incluyen cartas, llamadas telefónicas, folletos publicitarios, pósters, anuncios y sucedáneos, independientemente del medio utilizado para su uso (internet, radio, diarios, TV, etc). Debe indicarse cómo y dónde se usará cada uno de los materiales de reclutamiento presentados.

20. Documentos de hoja de información y consentimiento informado.\*\*

Deben remitirse todas las hojas informativas para participantes y formularios de consentimiento, tanto referidas al estudio en general como a sub-estudios que existan.

21. Documento de idoneidad de investigadores.

22. Documentos a aportar para cada centro

- (a) Curriculum vitae abreviado del investigador principal en dicho centro

Debe acreditarse su formación en los principios de buena práctica clínica, su experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes, y cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores si es que existe (intereses personales, intereses institucionales o coincidencia temporal y competencia de estudios con los mismos criterios de selección).

- (b) Idoneidad de las instalaciones.

23. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera

24. Memoria económica

25. Prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda

\*Todos los documentos de la parte I podrán presentarse en inglés, salvo el formulario de solicitud (como alimenta el registro español de estudios clínicos, debe contener la información en los campos de texto libre en español e inglés), el resumen del protocolo y el etiquetado, que deben presentarse en español, aunque son admisibles los etiquetados multilingües.

\*\* Los documentos de la parte II dirigidos al sujeto de ensayo deben constar únicamente en castellano. No obstante, cuando se solicite, el promotor es responsable de proporcionar la traducción fidedigna de dicha información a otras lenguas. Estas traducciones no tienen que enviarse al CEIm.

En estas instrucciones se han establecido unos modelos normalizados de los principales documentos. Parte de los documentos se pueden remitir en inglés, lo que es muy útil en estudios internacionales (20-21).

Con la nueva normativa, los documentos del ensayo siguen siendo esencialmente los mismos que hasta ahora, aunque se han clasificado en parte I y parte II. Para facilitar la validación y agilizar los plazos, es necesario que el nombre de los documentos electrónicos enviados refleje claramente su contenido y fecha de versión. Es muy importante identificar el tipo de documento de forma correcta cuando los documentos se cargan en el Portal ECM, para que la solicitud pueda considerarse válida (20-21).

El Real Decreto 1090/2015 atribuye a la AEMPS la responsabilidad de autorizar los ensayos clínicos con medicamentos, determinando que la evaluación de la parte I del ensayo corresponderá de forma conjunta a la AEMPS y al CEIm y asignando a este último la responsabilidad de la evaluación de la parte II (10).

El Reglamento 536/2014 (9) establece procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en toda Europa fijando un procedimiento de evaluación coordinada dirigida por el Estado miembro notificante y en el que tanto éste como los Estados implicados disponen de plazos muy tasados para compartir su evaluación, con el fin de llegar a una posición única europea sobre la parte I. Dadas las peculiaridades de los ensayos clínicos con medicamentos y los procesos impuestos en el nuevo reglamento, la AEMPS se encarga de la coordinación de la decisión única para los ensayos clínicos con medicamentos, así como de la supervisión de los CEIm acreditados para la evaluación de estudios con medicamentos (20).

La parte I, que será evaluada por el Estado miembro notificante a nivel europeo, comprende los siguientes documentos o aspectos: protocolo, manual del investigador, expediente del medicamento en investigación/auxiliar, cumplimiento de normas de correcta fabricación, cumplimiento de requisitos de etiquetado, asesoramiento científico emitido por una autoridad competente e información sobre el plan de investigación pediátrico (cuando exista) (20).

Como norma general, el informe de evaluación de la parte I respecto a los datos clínicos y no clínicos se preparará de acuerdo a las siguientes directrices (20):



- La AEMPS prepara el borrador del informe de evaluación de los ensayos clínicos fase I, y ensayos clínicos que incluyan fase I, el de los ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada y de los ensayos clínicos con alérgenos.
- El CEIm prepara el borrador del informe en el resto de los ensayos clínicos.

Para cada ensayo clínico, a excepción de los que sean fase IV y los de bajo nivel de intervención que serán evaluados solamente por el CEIm, el reparto de responsabilidades entre AEMPS y CEIm en la evaluación de los diferentes aspectos de la parte I, queda reflejado en la tabla 5 (20).

**Tabla 5.** Reparto de responsabilidades entre AEMPS y CEIm en la evaluación de la parte I para cada ensayo clínico, a excepción de los ensayos clínicos de fase IV y los de bajo nivel de intervención que serán evaluados solamente por el CEIm (20).

Reparto de responsabilidades en la evaluación de la parte I	CEIm	AEMPS
DATOS RELATIVOS A LA CALIDAD		X(a)
DATOS NO CLÍNICOS, FARMACOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS		X
DATOS CLÍNICOS		
Calificación ensayo clínico de bajo nivel de intervención	X	(b)
Justificación y pertinencia del ensayo clínico	X	(c)
Diseño del ensayo clínico	X	(d)
Tratamiento	X	(e)
Características de la población	X	
Medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal	X	(e)
Identificación de riesgos y medidas para minimizar daños	X	(f)
Criterios de interrupción del tratamiento y retirada de un sujeto	X	
Enmascaramiento y rotura del ciego	X	
Comité de monitorización de datos de seguridad		X
Definición de fin de ensayo		X
Criterios de finalización anticipada del ensayo clínico	X	
Aspectos estadísticos		X
Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (BPC)		X

Valoración global de las cargas para los sujetos del ensayo	X	
Accesibilidad al tratamiento una vez terminado el ensayo	X	
Valoración global beneficio/riesgo	X	X

(a) La AEMPS evaluará la calidad de los medicamentos y de los productos sanitarios sin marcado CE que puedan utilizarse en el ensayo.

(b) La AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.

(c) La AEMPS evaluará si el ensayo clínico ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previo o si forma parte de un plan de investigación pediátrica y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO).

(d) La AEMPS valorará la categoría y fase del ensayo.

(e) La AEMPS evaluará si hay coherencia con los datos no clínicos.

(f) La AEMPS evaluará los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia.

La parte II, que será evaluada por cada Estado miembro implicado, a nivel nacional, comprende los siguientes documentos o aspectos: hoja de información para el paciente y consentimiento informado, compensaciones y pagos para los pacientes, material y procedimientos de reclutamiento, cumplimiento de la legislación de protección de datos personales, idoneidad de los investigadores y de los centros donde se realice el ensayo, mecanismos de indemnización por daños y perjuicios, y cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo (20).

Es importante recalcar que no es obligatorio que las evaluaciones de la parte I y de la parte II de una solicitud coincidan en el tiempo, con lo que cabe la posibilidad de que un CEIm tenga que evaluar los diversos aspectos de un ensayo en diferentes momentos. Cada Estado comunicará al promotor, a través del portal de la UE, si un ensayo clínico se autoriza o no en su país. Por tanto, mientras que la evaluación de la parte I del informe de evaluación es coordinada por el Estado miembro notificante, la autorización del ensayo se realiza a nivel nacional, después de que cada Estado miembro implicado haya evaluado de forma satisfactoria la parte II. La autorización del ensayo caducará si en el plazo de 2 años no se ha incluido ningún sujeto (20).

En España se prevé que la evaluación de ensayos de bajo nivel de intervención recaiga de forma íntegra en el CEIm, que tendrá la responsabilidad de determinar qué datos son lo suficientemente relevantes para aceptar el uso de medicamentos autorizados fuera de indicación, y qué pruebas o procedimientos extraordinarios se

considera que no suponen un riesgo o carga superior al mínimo. Sería conveniente que los CEIm trabajaran con criterios comunes sobre estos dos aspectos, criterios que deberían ser además coherentes a nivel europeo (20).

Un solo CEIm evaluará el ensayo y comunicará al promotor si la parte II de la solicitud es válida y cual es el dictamen sobre la parte II. La AEMPS será quien comunique al promotor si la parte I de la solicitud es válida y el calendario de evaluación, así como el resultado de la evaluación sobre la parte I que reflejará la valoración tanto de la AEMPS como del CEIm integrada en una posición única. También la AEMPS adoptará la decisión sobre el ensayo que podrá expresarse como una autorización, una autorización con condiciones o una denegación. Para que la decisión sea que el ensayo es autorizable o autorizable con condiciones, ésta debe ser la conclusión sobre la parte I y en el dictamen del CEIm sobre la parte II (20).

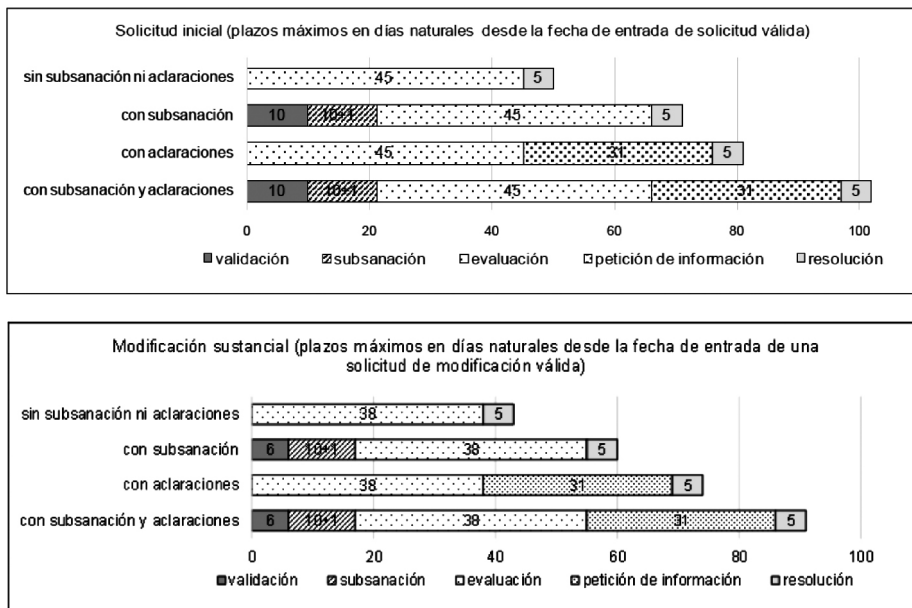
En la figura 1 se pueden ver los plazos de evaluación de un protocolo de ensayo clínico y de una modificación sustancial. El CEIm validará la parte II y la AEMPS la parte I en un plazo máximo de 10 días naturales. En caso de ser necesario subsanar la solicitud el promotor dispondrá de 10 días naturales para presentar la información solicitada y la AEMPS (parte I) y el CEIm (parte II) de 5 días naturales para comunicar al promotor si la solicitud es válida o no (20-21).

El plazo máximo de evaluación será de 45 días naturales a partir de la fecha de solicitud válida. Tanto para la parte I como para la parte II se podrá solicitar información complementaria una sola vez, extendiendo en ese caso dicho plazo en 31 días naturales (12 días para que el promotor responda y 19 para evaluar la respuesta) (20-21).

En el caso de modificaciones sustanciales el procedimiento es similar, pero el plazo de validación se reduce a 6 días naturales y el plazo máximo de evaluación a 38 días naturales (20-21).

Entre el 23 de diciembre y el 7 de enero habrá una parada de reloj en todos los plazos aplicables durante ese periodo, salvo que previamente a la solicitud se haya pactado con la AEMPS y el CEIm que la evaluación pueda llevarse a cabo sin esa parada de reloj.

La evaluación de una solicitud inicial deberá haber concluido como máximo entre 45 y 96 días desde la fecha de entrada de la solicitud (figura 1).



**Figura 1. Plazos de evaluación de protocolos de ensayos clínicos y modificaciones sustanciales en España (20-21).**

La evaluación de una solicitud de modificación relevante deberá haber concluido como máximo entre 38 y 85 días naturales desde la fecha de entrada de la solicitud (figura 1). En caso de no haber sido necesarias ni una subsanación ni petición de aclaraciones este plazo será de 38 días. En caso de haber sido necesaria una subsanación y petición de aclaraciones será de 85 días. En caso de haber sido necesaria una subsanación pero no una petición de aclaraciones será de 54 días. En caso de no haber sido necesaria una subsanación pero sí una petición de aclaraciones será de 69 días (20).

La evaluación de la parte I y de la parte II discurrirá en paralelo, y el CEIm enviará sus conclusiones respecto a las dos partes a la AEMPS de forma simultánea. La AEMPS enviará al promotor las conclusiones sobre la parte I integradas en la resolución. El informe de la parte I expresará la posición tanto de la AEMPS como del CEIm (20).

El informe de evaluación de la parte II incluirá los comentarios que el CEIm considere relevantes, así como un apartado de valoración global que incluya la conclusión final y en su caso la posible lista de aclaraciones (petición de información) al promotor (20).

La conclusión en ambos casos podrá ser que la realización del ensayo clínico se considera aceptable, que se considera aceptable con condiciones, o que se considera no aceptable en cuyo caso se explicarán las razones. En el informe de la parte II constarán los centros que el CEIm considera aceptables para realizar el ensayo, indicando en cada caso el nombre del investigador principal (20).

Para que un ensayo pueda ser autorizado, las conclusiones de los informes de evaluación de la parte I y de la parte II deberán ser que el ensayo es aceptable o aceptable con condiciones y tanto la AEMPS como el CEIm deberán estar de acuerdo en dichas conclusiones (20).

La nueva legislación separa el procedimiento de autorización de un ensayo clínico con medicamentos del procedimiento para poder iniciarlo en un determinado centro. Para la autorización, la legislación remite a la evaluación científica y ética de las partes I y II del ensayo, al dictamen favorable emitido por un CEIm del territorio nacional que será único y vinculante, y a la resolución de autorización de la propia AEMPS. Para la realización del ensayo, es necesario disponer de la autorización y, además, de la conformidad de la dirección del centro participante que se expresará mediante la firma del contrato entre el promotor y el centro (16). Una vez que el ensayo clínico ha sido aprobado por un CEIm nacional, en este proceso de relación del promotor con el centro, no debe implicarse el CEIm del centro donde se quiere realizar el estudio. Aunque en algún caso las estructuras que forman parte del CEIm puedan actuar en nombre de la institución a la que el promotor se dirige para realizar un ensayo clínico, porque así esté organizado localmente, este CEIm no puede volver a hacer una evaluación del protocolo (16).

## **CONCLUSIONES**

El CEIm es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, que se encarga de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales, y el balance beneficio-riesgo de todos los protocolos de ensayos clínicos que se pretenden realizar dentro de un hospital o área determinada. Ningún ensayo clínico puede ser realizado sin el informe previo de un CEIm. El CEIm también debe realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final. Además, se debe ocupar de la evaluación de todos los proyectos de investigación que se vayan a realizar en humanos o con muestras humanas. Por lo tanto, el CEIm constituye una herramienta fundamental para asegurar el control de la

correcta realización de la investigación clínica y la protección de los sujetos participantes en dicha investigación.

Desde su implantación, los comités de ética de la investigación han actuado como catalizadores de un cambio positivo en la investigación clínica, contribuyendo a la educación y entrenamiento de los investigadores clínicos en los aspectos metodológicos y normativos del ensayo clínico y al establecimiento de estándares éticos en nuestros hospitales.

La evolución de la investigación clínica, con la aparición de nuevas estrategias terapéuticas (terapia génica, terapia celular, farmacogenética), plantea constantes y crecientes desafíos para los CEIm. De aquí la necesidad de una adecuada formación continuada de sus miembros. Estos nuevos desafíos se añaden a los problemas que arrastran los CEIm desde hace tiempo como la sobrecarga de trabajo, la escasez de recursos, la falta de uniformidad de procedimientos y la dificultad para realizar el seguimiento de los ensayos clínicos adecuadamente.

En definitiva, los CEIm desempeñan un papel de máxima relevancia y responsabilidad. Por lo tanto, no hay que olvidar que del buen y ágil funcionamiento de los CEIm sólo se pueden derivar beneficios para los enfermos, los investigadores y la sociedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
2. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH tripartite guideline. ICH Topic E6 Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra. ICH Secretariat, 1996. Versión en español disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf)
3. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE de 22 de diciembre de 1990; n° 306: 38228-46.

4. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE, 13 de mayo de 1993; nº 114: 14346-64.
5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE de 27 de julio de 2006; nº 178: 28122-65.
6. 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. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
7. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 7 de febrero de 2004; 33: 5429-43.
8. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001, 1529), 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. D.O.C.E., 1 de mayo de 2001; L121: 34-44.
9. Reglamento (UE) No 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. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2014/158/L00001-00076.pdf>
10. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>
11. Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE de 4 de julio de 2007; nº 159: 28826-48.
12. Decreto 39/1994, de 28 de abril, de Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos. B.O.C.M., 16 de mayo de 1994; nº114: 4-11.
13. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. BOE de 13 de febrero de 2007; nº 38: 6295-300.

14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Información relativa a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). [Consultado el 19-10-2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/ceicsca.do>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listado de Comités Éticos de Investigación Clínica que se han adherido al memorando de colaboración. [Consultado el 19-10-2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/listado-comites-investigacion-clinica.pdf>
16. Hernández García C. Implicaciones del nuevo real decreto de ensayos clínicos sobre los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. ICB Digital nº 95, marzo 2016. Disponible en: <http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb95.pdf>
17. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. Med Clin (Barc) 1993; 100: 780-7.
18. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE de 25 de diciembre de 2009; nº 310: 109761-75. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacovigilancia/rcl\\_2009\\_2577.pdf](https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacovigilancia/rcl_2009_2577.pdf)
19. Avendaño C. Casas A. Dal-Ré R. Gomis R. Gracia D. Moreno A. de los Reyes M. Grupo de Estudio del Dictamen Único en Ensayos Multicéntricos (GEDUEM). Comités éticos de investigación clínica y dictamen único de los ensayos clínicos multicéntricos. Med Clin (Barc) 2003; 120: 180-8.
20. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la AEMPS y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Versión 21 de junio de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>
21. Documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España. Versión 9 de mayo de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>



Capítulo **5** Buenas prácticas clínicas.

---

Marta Sáenz de Tejada López

*Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.*

*Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

*Vocal del comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)*

*Miembro Grupo Coordinador Ensayos Clínicos. SEFH.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Consideraciones generales
- Requisitos de un CEIm: composición, estructura e infraestructura
- Comité ético de investigación clínica con medicamentos
- Responsabilidades del promotor
- Responsabilidades del monitor
- Responsabilidades del investigador
- Verificación del cumplimiento de las normas de Buena Práctica clínica
- Protocolo y manual del investigador
- Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico
- Referencias bibliográficas
- Resumen de los cambios propuestos en la “Guideline for good clinical practice E6 (R2)”

## INTRODUCCIÓN

La **Buena Práctica Clínica** (BPC) engloba una serie de normas dirigidas a garantizar los derechos de los sujetos que participan en un ensayo clínico, asegurar la calidad de los datos y evitar errores en la investigación clínica.

En 1995 en la **Conferencia Internacional de Armonización** (International Conference on Harmonisation, ICH), la Unión Europea junto con Japón y Estados Unidos consiguió consensuar una guía común de normas de Buena Práctica Clínica que deben cumplir los ensayos clínicos que se presenten como base para la autorización de medicamentos. Este documento de consenso fue aprobado en 1996 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y entró en vigor en 1997.

El objetivo de esta guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización es proporcionar una norma única para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

Dado que la guía de incluye además los principios éticos y derechos conseguidos a lo largo de la historia (Código de Nuremberg-1947, Informe Belmont-1978, Declaración de Helsinki- primera versión en 1964, siendo la última en 2013), otro de sus objetivos es proteger a los sujetos que participan en un ensayo clínico, a los futuros sujetos que participarán en un ensayo y también a todas las personas que son tratadas con medicamentos, ya que su autorización se basa en los resultados obtenidos en los estudios realizados y presentados a las agencias reguladoras para el registro del medicamento.

Actualmente, la guía está en revisión, y previsiblemente la nueva versión esté disponible en no mucho tiempo. Entre los cambios previsibles podremos encontrar la actualización del glosario de términos, la mayor importancia en la supervisión de los procesos, modificaciones en el apartado de incumplimientos graves o del contenido mínimo del archivo (Anexo 1).

La Directiva Europea 2001/20/EC puso las bases legales y administrativas para la aplicación de las normas de BPC en los ensayos clínicos con medicamentos realizados en Europa. Esta Directiva se transpuso en España mediante el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Ambas normativas han sido derogadas recientemente por el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (que aunque no requiere trasposición a nuestro ordenamiento jurídico,

no será de plena de aplicación hasta que esté disponible el entorno informático necesario) y por el 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.

No se debe perder de vista que, en la realización de un ensayo clínico, se debe tener en cuenta no solo las normas de BPC sino también las directrices vigentes sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano adoptadas por el CHMP y publicadas por la EMA, así como las demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión Europea en los distintos volúmenes de las Normas sobre Medicamentos en la Unión Europea.

Las normas BPC son de obligado cumplimiento, ya que están recogidas en el capítulo IX del Real Decreto 1090/2015 y el Real Decreto Legislativo 1/2015 incluye el incumplimiento de la normativa en materia de ensayos clínicos como una infracción.

## CONSIDERACIONES GENERALES

La guía de BPC establece una serie de principios de la ICH que son:

- Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y deben ser coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente.
- Antes de iniciar un ensayo, se deben considerar los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad.
- Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo prevalecen sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación debe ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.
- Los ensayos clínicos deben estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado y el ensayo se debe realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEI/CEIm.
- El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre son siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado.
- Se debe obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.

- Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas.
- Se debe proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.
- Los medicamentos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.
- Se deben implantar sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

## COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS

El Comité de Ética de la Investigación (CEI) es un órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, de los pacientes o de las organizaciones de los pacientes.

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) es un CEI que además está acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

Las funciones, la composición, las normas generales de funcionamiento, y la acreditación están definidas en el Real Decreto 1090/2015.

También la guía de BPC, dedica uno de sus apartados a las responsabilidades de los comités.

El CEI/CEIm debe estar en posesión del protocolo del ensayo y sus modificaciones; del documento de consentimiento informado y sus actualizaciones, de los procedimientos de reclutamiento de sujetos (p.e. anuncios publicitarios); de la hoja de información para el sujeto; el Manual del Investigador, la información disponible sobre seguridad, la información referente a la remuneración e indemnizaciones previstas para los sujetos, el currículum vitae actualizado del investigador (para poder

determinar la idoneidad del investigador) y/u otra documentación que demuestre la cualificación del investigador así como cualquier otro documento que el CEI/CEIm pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

Otras funciones que recoge la guía de BPC son:

- Realizar el seguimiento de los ensayos con una periodicidad proporcional al riesgo al que se exponen los sujetos del estudio.
- Solicitar información adicional para el sujeto si considera que aumenta la protección de los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos.
- Si el protocolo indica que no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto de ensayo o de su representante legal el Comité debe determinar si el protocolo contempla adecuadamente las consideraciones éticas relevantes y cumplen la normativa vigente para tales ensayos.
- Revisar la compensación a los sujetos del ensayo a fin de asegurar que no existe coacción o influencia indebida sobre los mismos y asegurarse de que se informe a los sujetos en la hoja de información para el sujeto.
- Realizar sus funciones con arreglo a unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT), mantener registros por escrito de sus actividades y de las actas de sus reuniones así como seguir la guía de la BPC y la normativa vigente.
- Archivar todos los documentos relevantes durante un periodo de al menos 3 años después de la finalización del ensayo y tenerlos a disposición de las autoridades competentes.

## **RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR**

El promotor es el responsable de poner en marcha y mantener un sistema de control y garantía de calidad con procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos a fin de asegurar que los ensayos sean realizados y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, la BPC y la normativa vigente.

El promotor es el responsable de llegar a un acuerdo con todas las partes implicadas que asegure el acceso directo a todos los centros del ensayo, a todos los datos/documentos originales y a los informes necesarios para garantizar la monitorización

y auditoria por parte del promotor y las inspecciones por parte de las autoridades nacionales y extranjeras.

El promotor, o su representante legal, debe estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

El promotor y el investigador pueden ser la misma persona. También puede ocurrir que un ensayo clínico tenga más de un promotor. En este caso, todos los copromotores asumirán la responsabilidad del promotor, a menos que decidan otra cosa en un contrato que establezca sus responsabilidades respectivas. Si el contrato no especifica a qué copromotor se atribuye una determinada responsabilidad, esta recae en todos ellos.

El promotor firma las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al CEIm y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y firma junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones. Debe comunicar el inicio del ensayo y los incumplimientos graves al protocolo.

Es responsable también de la selección de los investigadores y las instituciones. Además, el promotor debe disponer de personal debidamente cualificado (p.e. bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos), cuando proceda, durante todos los estadios del ensayo, desde el diseño del protocolo del cuaderno de recogida de datos así como y del plan de análisis, hasta el análisis y la preparación de los informes intermedios y finales del ensayo clínico.

Respecto al producto en investigación, el promotor es responsable de:

- a) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.
- b) Asegurar que el medicamento en investigación (incluyendo el comparador y placebo, si procede) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del medicamento, es fabricado de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y está codificado y etiquetado de manera que no se rompe el enmascaramiento si lo hubiera. Además el etiquetado debe cumplir la legislación pertinente.
- c) Determinar para el medicamento en investigación, la temperatura adecuada de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (p.e. protección de la luz), el tiempo de almacenamiento, las soluciones necesarias para la reconstitución y procedimiento de la misma y los productos sanitarios necesarios para la

infusión del medicamento si los hubiera. El promotor debe informar a todas las partes implicadas (p.e. monitores, investigadores, farmacéuticos, jefes de almacén) de estas particularidades. También es responsable de la conservación de muestras.

- d) En los ensayos ciegos, el sistema de codificación del medicamento en investigación debe incluir un sistema de identificación rápida en caso de urgencia médica, pero que no permita la apertura indetectable del ciego.
- e) Suministrar de forma gratuita al investigador/institución el medicamento en investigación, de forma puntual, pero no antes de obtener toda la documentación necesaria (dictamen favorable del CEIm y autoridad reguladora).
- f) Asegurar que los procedimientos escritos incluyan las instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y almacenamiento del medicamento en investigación en el ensayo y sobre toda la documentación al respecto.
- g) Mantener registros de los documentos de envío, recepción, distribución, devolución y destrucción, retirada del medicamento en investigación.
- h) En los casos en los que el centro no disponga de un Servicio de Farmacia, acordar con el investigador, la dirección del centro y el CEIm modos de distribución alternativa.

El promotor debe asegurarse también de otra serie de aspectos, como son:

- a) Verificar que cada sujeto ha dado su consentimiento por escrito para permitir el acceso a los datos de su historia clínica para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CEIC e inspecciones sanitarias
- b) Asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supone para él un coste adicional al coste en el contexto de la práctica clínica habitual.
- c) Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas. Además, el promotor debe notificar rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades sanitarias cualquier información importante que pudiera afectar negativamente la seguridad de los sujetos, la realización del ensayo o modificar el dictamen favorable del CEIC.
- d) Cumplir con las obligaciones de indemnización por daños y perjuicios en los términos previstos en la normativa. Proporcionar al investigador cobertura



legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

- e) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar el informe final y los informes anuales del ensayo así como comunicarlos a quien corresponda.
- f) Disponer de un punto de contacto donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste.
- g) Cumplir con las obligaciones del Registro Español de estudios clínicos para la publicación de los ensayos

En cuanto a la documentación, se deben conservar los documentos esenciales específicos del promotor hasta al menos dos años después de la última aprobación de comercialización en una región ICH, y hasta que no haya solicitudes de comercialización pendientes ni en proyecto en una región ICH; o hasta que hayan pasado al menos 2 años desde la interrupción formal del desarrollo clínico del medicamento en investigación. Sin embargo, se deben guardar estos documentos durante un periodo de tiempo mayor si así lo requieren los requisitos legales pertinentes o si lo necesita el promotor.

El promotor debe informar por escrito a cada investigador/institución de la necesidad de guardar los documentos así como la fecha a partir de la cual ya no sea necesario guardar por más tiempo los documentos relacionados con el ensayo.

Otra obligación del promotor es la de publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados, manteniendo el anonimato de los sujetos, preferentemente, en revistas científicas antes de ser divulgados al público no sanitario, con independencia de las obligaciones de publicación del informe de los resultados en el Registro Español de estudios clínicos REec y de lo establecido al respecto en el Reglamento (UE) n.o 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

## **RESPONSABILIDADES DEL MONITOR**

El promotor debe asegurar que la monitorización de los ensayos sea adecuada. En general, es necesaria en el lugar del ensayo antes, durante y tras la finalización del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar

que la monitorización centralizada junto con otros procedimientos tales como la formación de los investigadores y reuniones con ellos y una guía detallada por escrito, puedan garantizar la realización adecuada del ensayo de acuerdo con la BPC.

El promotor de un ensayo clínico puede delegar la totalidad o una parte de sus tareas en un particular, organización de investigación por contrato (CRO), institución u organismo, que debe disponer de un sistema de garantía y control de calidad.

Las obligaciones del promotor establecidas en las normas de buena práctica clínica que se hayan delegado son de aplicación al particular, CRO, empresa, institución u organismo contratado pero el promotor sigue siendo el responsable de garantizar que la realización del ensayo clínico y los datos finales generados en dicho estudio se ajustan a lo dispuesto en la normativa vigente. Cualquier delegación de funciones del promotor en relación con un ensayo clínico debe quedar específicamente documentada en un contrato entre ambas partes.

Los objetivos de la monitorización de un ensayo son verificar que:

1. Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
2. Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
3. La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con la normativa vigente.

Los monitores deben ser nombrados por el promotor y no pueden formar parte, en ningún caso, del equipo investigador.

Deben estar debidamente formados y tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar el ensayo adecuadamente, además de estar familiarizados con el medicamento en investigación, el protocolo, la hoja de información escrita del consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los PNT del promotor, la BPC y la legislación vigente.

Son responsabilidades del monitor:

- a) Trabajar de acuerdo con los PNTs del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo, en función del tipo de estudio, para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
- b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.
- c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor, especialmente en materia de supervisión de la seguridad del ensayo.
- d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.
- e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado y que el medicamento en investigación solamente se suministra a los sujetos seleccionados para recibirlo y a las dosis especificadas en el protocolo.
- f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

La información en los informes de monitorización incluye la fecha, el centro, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otra persona con la que se contacte, resumen de los aspectos revisados y sus comentarios referentes a todos los hallazgos o hechos, desviaciones o deficiencias relevantes y las conclusiones, y acciones realizadas o a llevar a cabo y/o acciones recomendadas con el fin de garantizar el cumplimiento.

Otra función del monitor es verificar la exactitud e integridad de los datos incluidos en el CRD, con respecto a los documentos fuente y otros registros relacionados con el ensayo. En este sentido, debe informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los registros del CRD y asegurarse de que se han hecho las correcciones, adiciones o supresiones apropiadas y que constan la fecha, justificación (en caso necesario) e iniciales del investigador o de un miembro del personal del ensayo debidamente autorizado para realizar cambios en el CRD en nombre del investigador.

## RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un determinado ámbito.

Solamente puede ser investigador un médico o una persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. Cada investigador debe disponer de los recursos adecuados para realizar correctamente el ensayo para el que ha sido seleccionado tal y como está especificado en el protocolo.

Las responsabilidades del investigador son:

- a) Firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- c) Garantizar que el consentimiento informado se recoge antes de realizar cualquier procedimiento del ensayo clínico.
- d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- e) Seguir las instrucciones respecto a la comunicación de acontecimientos adversos establecidas en el protocolo.
- f) Comunicar inmediatamente al promotor los incumplimientos graves al protocolo.
- g) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- h) Informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo.
- i) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

El investigador principal puede delegar tareas en los miembros del equipo de investigadores aunque no exime al investigador de ser responsable de la realización del ensayo conforme a la legislación vigente. En la hoja de delegación de responsabilidades del investigador de cada ensayo clínico deben constar no solo el personal participante sino también los investigadores colaboradores a los que haya delegado el desarrollo de alguna función, así como sus funciones y responsabilidades. Si hay cambios, deben quedar reflejados.

El investigador debe garantizar que cada persona que participe en la realización de un ensayo está capacitada por su titulación, formación y experiencia para ejecutar sus tareas y que sus colaboradores estén informados sobre el protocolo, sobre los medicamentos en investigación y acerca de sus funciones en el estudio.

Respecto a los medicamentos en investigación, la contabilidad de éstos es responsabilidad del investigador, pero la custodia, conservación y dispensación corresponderá exclusivamente a los Servicios de Farmacia de los hospitales o de las estructuras de Atención Primaria, tal y como recoge el Real Decreto Legislativo 1/2015., para lo cual, el investigador puede asignar las responsabilidades relacionadas con la contabilidad a un farmacéutico.

El investigador, debe garantizar que los medicamentos en investigación sólo se utilizarán de acuerdo con el protocolo aprobado y que se explica el uso correcto de los medicamentos a cada sujeto.

## **VERIFICACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA**

La AEMPS y las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas, deben verificar la aplicación de la normativa, de las normas de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación en los ensayos clínicos que se realicen en España, a través de inspecciones, cumpliéndose los requisitos en cuanto a la protección de los datos de carácter personal, establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Las inspecciones se realizan de conformidad con las directrices elaboradas a nivel europeo para apoyar el reconocimiento mutuo de las conclusiones de las inspecciones dentro de la Unión Europea.

La AEMPS informa a la Agencia Europea de Medicamentos de las inspecciones efectuadas en España y de sus resultados. Para ello, las comunidades autónomas envían a la AEMPS la información de las inspecciones que realicen en el formato acordado en el Comité Técnico de Inspección.

Las inspecciones son llevadas a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos. Es decir, que pueden realizarse, entre otros, en el centro o centros en los que se lleve a cabo el ensayo, en el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico, en

el CEIm, así como en las instalaciones del promotor y/o de las organizaciones o empresas de investigación implicadas por contrato en la realización del ensayo.

Tras cada inspección los inspectores levantan un acta de inspección reglamentaria, firmada por el inspector o inspectores actuantes, y por los inspeccionados. En ella constan los hechos y hallazgos más relevantes de las actuaciones inspectoras.

Posteriormente, los inspectores redactan un informe sobre el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y de los requisitos establecidos en la normativa.

El informe debe ponerse a disposición de las partes inspeccionadas, de las autoridades competentes en España y del promotor, salvaguardando los aspectos confidenciales. Previa solicitud motivada, el informe puede ponerse a disposición del CEIm correspondiente, si no hubiere sido objeto directo de la inspección, así como de las autoridades sanitarias de la Unión Europea, de la Agencia Europea de Medicamentos y de las autoridades sanitarias con las que existan acuerdos.

En el caso de que en la inspección se hayan encontrado incumplimientos graves, según se define en el Reglamento (UE) n.o 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, o haya dado lugar a la adopción de las medidas cautelares contempladas en el artículo 109 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la autoridad sanitaria que adoptó la medida cautelar debe informar de modo inmediato de la misma al promotor, al CEIm y a las otras autoridades sanitarias en función de sus competencias.

## PROTOCOLO Y MANUAL DEL INVESTIGADOR

El **protocolo** es el documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.

La guía de BPC recoge los apartados que debe incluir el protocolo, que pueden resumirse en:

1. Información general: los datos de identificación del protocolo y del promotor, así como de los investigadores responsables de la realización del ensayo.

2. Justificación: resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos relevantes, resumen de los beneficios y riesgos conocidos y potenciales, descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento. Se debe señalar la población a estudiar y las referencias de la literatura. Debe indicarse que la realización del ensayo será conforme al protocolo, la BPC y la normativa pertinente.
3. Objetivo y finalidad del ensayo.
4. Diseño del ensayo: variables principales y secundarias, descripción del diseño con un diagrama esquemático de éste, procedimientos, periodos, descripción de las medidas para reducir sesgos como la aleatorización o el enmascaramiento. Se deben describir los tratamientos del ensayo, dosis y pauta del tratamiento del medicamento en investigación, así como una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado. En el diseño se debe incluir la duración esperada de la participación de los sujetos, los criterios de finalización y de interrupción, mantenimiento de los códigos de aleatorización, los procedimientos para la contabilidad del medicamento y los datos que deben recogerse en el CRD.
5. Selección y retirada de sujetos: en este apartado deben especificarse los criterios de inclusión y exclusión, así como los criterios de retirada.
6. Tratamiento de los sujetos: descripción de los tratamientos que se administrarán, la dosis, el esquema de dosificación, la vía de administración, y los periodos de tratamiento de cada grupo de sujetos, así como los periodos de seguimiento. En este apartado se incluyen los medicamentos prohibidos y permitidos y los procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto.
7. Valoración de la eficacia y la seguridad: se especifican los parámetros de eficacia y seguridad y los métodos y calendario para su evaluación, registro y análisis. Se deben especificar los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos, su registro y comunicación, así como el tipo y duración del seguimiento de los sujetos tras los acontecimientos adversos.
8. Estadística: descripción de los métodos estadísticos, número previsto de sujetos que se incluirán por cada centro, con la justificación del tamaño muestral. Se especifica el nivel de significación, los criterios de finalización, el procedimiento para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos.

9. Acceso directo a los datos y documentos fuente: se especifica que el investigador o la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la monitorización, auditorías, revisión por el CEIm o las inspecciones.
10. Control y garantía de calidad.
11. Ética.
12. Manejo de datos y archivo de los registros.
13. Financiación y seguros, en caso de no estar reflejado en un contrato aparte.
14. Política de publicaciones si no se indica en contrato aparte.

El **manual del investigador** (MI) contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para el estudio de los medicamentos en investigación en el ser humano. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, información que permita comprender la razón de ser y el motivo de los aspectos claves del protocolo, tales como las dosis e intervalo y forma de administración, y procedimientos para monitorizar la seguridad. El MI también orienta adecuadamente el manejo clínico de los sujetos del estudio durante la realización del ensayo clínico. La información debe presentarse de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, que permita a los clínicos o posibles investigadores realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto.

La guía de BPC define la información mínima que debe incluir un MI y proporciona sugerencias sobre su formato. El tipo y extensión de la información disponible puede variar con la fase del desarrollo del medicamento en investigación. Si el medicamento en investigación está comercializado y su farmacología es ampliamente conocida por los médicos puede no ser necesario un MI extenso. Cuando la legislación permita, puede empelarse la ficha técnica, siempre que se garantice que incluye información actualizada, clara y detallada de todos los aspectos necesarios del medicamento en investigación

La información del MI se señala en el siguiente esquema:



- Página de título.
- Declaración de Confidencialidad (opcional)
- Página de firmas (opcional)
- 1. Índice
- 2. Resumen
- 3. Introducción
- 4. Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas, y Formulaciones
- 5. Estudios no clínicos
  - 5.1 Farmacología No Clínica
  - 5.2 Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en animales
  - 5.3 Toxicología
- 6. Efectos en Humanos
  - 6.1 Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en humanos
  - 6.2 Seguridad y Eficacia
  - 6.3 Experiencia durante la fase de comercialización
- 7. Resumen de datos y guía para el Investigador

## **DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN EC**

Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de la Buena Práctica Clínica y con todos los requisitos legales pertinentes.

El archivo oportuno de los documentos esenciales en los centros del investigador/institución y del promotor puede ayudar en la realización de un ensayo con éxito por parte del investigador, promotor y monitor. Estos documentos son también los que habitualmente son auditados en una auditoria independiente del promotor y son inspeccionados por las autoridades reguladoras como parte del proceso de

confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos.

La lista mínima de documentos esenciales aparece en la guía de BPC, agrupados en tres secciones de acuerdo con la fase del ensayo durante la cual son normalmente generados: 1) antes de comenzar la fase clínica del ensayo 2) durante la realización clínica del ensayo, y 3) después de completar o finalizar el ensayo. Se describe el propósito de cada documento y se especifica si debe ser archivado en el archivo del investigador/institución, o en el del promotor o en ambos.

Los archivos maestros del ensayo deben establecerse al principio del ensayo, tanto en el centro del investigador/institución como en el centro del promotor. Solo se puede hacer el cierre final del ensayo cuando el monitor haya revisado los archivos del investigador/institución y los del promotor y haya confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos apropiados.

El promotor y el investigador disponen de un archivo maestro del ensayo clínico con los documentos esenciales relacionados con dicho ensayo clínico que permitan verificar la realización de un ensayo clínico y la calidad de los datos obtenidos teniendo en cuenta todas las características de dicho ensayo, y en particular si se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención. Dicho archivo debe estar fácilmente disponible para las autoridades competentes en caso de que lo soliciten.

La conservación del contenido del archivo maestro, tanto por el promotor y el investigador es de al menos 25 años a partir de la finalización del ensayo clínico aunque, las historias clínicas de los sujetos se archivarán de conformidad con el Derecho nacional. Se conservará de tal forma que pueda ponerse fácilmente a disposición de las autoridades competentes y que estas puedan acceder a él cuando lo soliciten.

Los soportes utilizados para conservar el contenido del archivo maestro deben permitir mantenerlo completo y legible a lo largo del plazo de conservación.

Debe poderse trazar cualquier alteración del contenido del archivo maestro del ensayo clínico permitiendo conocer el dato inicial y el corregido, así como la fecha y la firma del autor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Inspección de Buena práctica Clínica. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/home.htm>

Normas de Buena Práctica Clínica. Guía Tripartita armonizada de la ICH.

(CPMP/ICH/135/95). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf)

REGLAMENTO (UE) N° 536/2014 4 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

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.

Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/1995. Committee for Human Medicinal Products Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/08/WC500191488.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191488.pdf)

## ANEXO 1.

# Resumen de los cambios propuestos en la “Guideline for good clinical practice E6 (R2)”.

### PRINCIPIOS DE LAS BPC

Al principio fundamental de que toda la información de un ensayo clínico debe ser recogida, gestionada y almacenada de forma que permita incluirla en informes de forma precisa, interpretarla y verificarla, añade que este principio aplica a todos los registros, ya sean en papel o electrónicos, que se mencionan en las GCP.

### DEFINICIONES

- Copia certificada: copia (electrónica o en papel) que ha sido verificada (por ejemplo mediante firma y fecha manuscrita) o que ha sido generada por un proceso validado que produce una copia exacta (en contenido y en atributos) del original.
- Plan de monitorización: documento que recoge y describe los métodos, las responsabilidades y requerimientos de la monitorización del ensayo.
- Validación de un Sistema Informatizado: proceso que permite establecer y documentar que los requerimientos del sistema se cumplen consistentemente. La validación debe asegurar la precisión, fiabilidad y rendimiento previsto, desde el diseño hasta su puesta en marcha en el mundo real, o bien, durante la transición de un sistema a otro.

Se modifica la definición de Informe de Monitorización, ya que menciona que los resultados de la monitorización centralizada también deben ser incluidos en un informe.

### INVESTIGADOR

Se incluyen explícitamente tres obligaciones para el investigador:

- Supervisar a los individuos, o a terceros, en los que ha delegado tareas del estudio llevadas a cabo en el centro.

- Asegurarse de que los terceros disponen de la cualificación necesaria para desempeñarlas.
- Mantener los documentos fuente de forma adecuada y precisa, así como los registros y documentos propios del ensayo clínico. Se menciona la responsabilidad del investigador respecto a la trazabilidad de los cambios en datos fuente.

Los documentos fuentes pasan de ser ALCOA (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original and Accurate) a ALCOAC (se añade Complete).

## **PROMOTOR**

Debe implementar un sistema de gestión de la calidad que abarque todo el ciclo de vida del ensayo clínico, desde su diseño hasta su informe y archivo definitivo, manteniendo la protección de los sujetos y fiabilidad de los resultados, con un enfoque basado en riesgos, mediante la identificación de procesos y datos críticos, la identificación, evaluación y control de los riesgos y la comunicación, revisión e información de los riesgos.

## **PROMOTOR-CRO**

La responsabilidad última sobre la calidad e integridad de los datos del ensayo clínico siempre recae en el promotor, independientemente de que determinadas tareas o funciones estuvieran delegadas en una CRO, pero el promotor debe garantizar la supervisión de dichas tareas o funciones.

El documento de la lista de tareas y/o funciones debe estar detallada por escrito y debe estar aprobado.

## **SISTEMAS INFORMÁTICOS**

Respecto a los sistemas informáticos utilizados deben existir PNTs de configuración, instalación y uso del sistema y deben cubrir y describir procesos como validación, pruebas, gestión de datos, mantenimiento, medidas de seguridad, control de cambios, copias de seguridad, plan de recuperación y de contingencia, del sistema.

Las responsabilidades del promotor, del investigador y de otros con respecto al sistema informático deberán estar claramente definidas y todo usuario deberá haber recibido la correspondiente formación en su uso.

Se añaden requisitos relativos al aseguramiento de la integridad, de los datos y también de la información sobre contexto, contenido y estructura (metadatos) y manejo de copias certificadas de datos fuente.

## **MONITORIZACION**

Se incorpora el enfoque basado en riesgos de la monitorización que debe desarrollar el promotor del estudio. Para ello, se debe considerar una combinación óptima de monitorización presencial en el centro y centralizada, y documentar la estrategia escogida en el Plan de Monitorización u otro documento similar.

## **INFORME DE MONITORIZACIÓN**

Los resultados de la monitorización deben quedar reflejados en el correspondiente Informe de Monitorización en los plazos establecidos para revisión y seguimiento por parte del promotor.

Los informes de monitorización deben contener el suficiente detalle para que se pueda evaluar el grado de cumplimiento de la monitorización llevada a cabo frente al Plan de Monitorización aprobado.

## **PLAN DE MONITORIZACIÓN**

El promotor es responsable de desarrollar y/o aprobar un Plan de Monitorización que describa la estrategia a seguir, las responsabilidades de los implicados, y los métodos y herramientas utilizados. Debe incluir el detalle de los procesos y datos considerados como críticos.

## **DESVIACIONES O INCUMPLIMIENTOS**

Se menciona explícitamente que ante el descubrimiento de un incumplimiento significativo, el promotor debe llevar a cabo un análisis de las causas (root cause analysis) e implementar las apropiadas acciones correctivas y preventivas (CAPA Corrective Actions and Preventive Actions). Si es un requisito legal o regulatorio, el promotor deberá informar a las Autoridades regulatorias del incumplimiento grave.



## **DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE**

Es obligatorio mantener un registro de los documentos esenciales (y otros) que incluya detalle de su localización, tanto en el promotor como en el investigador o centro. El investigador es responsable del control de los documentos esenciales del archivo del investigador y de aquellos generados durante todo el ensayo clínico

Si se incluyen más documentos que los esenciales en el archivo del promotor o del investigador, deben hacer mención expresa a ellos en la lista de documentos.

El promotor es responsable de asegurar que el investigador tiene el control y el acceso sobre sus CRDs, y en ningún caso que sea el promotor el que tiene el control exclusivo sobre ellos.

En el caso de utilizarse copias de documentos fuente, éstas deben seguir los requerimientos para ser copias certificadas.





Capítulo **6** Documentación necesaria  
para el desarrollo  
de un ensayo clínico

---

Ignacio Galicia de Pedro

*Director Investigación Clínica.*

*Instituto Fundación Teófilo Hernando.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Protocolo de ensayo clínico
- Hoja de información y consentimiento informado del sujeto participante
- Cuaderno de recogido de datos
- Informe final del estudio
- Requisitos documentales exigidos por el CEIm y AEMPS para iniciar un ensayo clínico

## INTRODUCCIÓN

Durante la realización de un ensayo clínico se genera una gran cantidad de documentación tanto por parte del promotor del ensayo clínico como del investigador. Estos documentos permiten evaluar como es la realización del estudio, la calidad de los datos obtenidos y sirven para demostrar el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y de los requisitos legales aplicables por parte del investigador, promotor y monitor.

La **Buena Práctica Clínica** (BPC) es un término acuñado en Estados Unidos (“Good Clinical Practice”) que reúne una serie de normas encaminadas a garantizar los derechos de los sujetos participantes en un ensayo clínico, asegurar la calidad de los datos y evitar errores en la investigación clínica. A través de la Conferencia Internacional de Armonización (“International Conference on Harmonisation”, ICH) se estableció un documento de consenso titulado **Normas de Buena Práctica Clínica** (“Note for guidance on Good Clinical Practice”, CPMP/ICH/135/95)<sup>1</sup> que se define como una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, registro y redacción de informes de los ensayos clínicos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio y asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

De acuerdo a las normas de BPC<sup>1</sup>, la documentación de un ensayo clínico la podemos definir como todos registro, cualquiera que sea su formato (incluyendo, entre otros, los registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos, los escáneres, radiografías y los electrocardiogramas), que describan o registren los métodos, la realización y/o los resultados de un ensayo, así como los factores que pueden afectarlo y las acciones realizadas. Asimismo, es importante resaltar dos tipos de documentación propia de un ensayo clínico, los documentos esenciales y los documentos fuente. Los **documentos esenciales** son aquellos documentos que individual o colectivamente, permiten la evaluación de la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos. Los **documentos fuente** son los documentos originales, datos y registros (p.e. historias clínicas, gráficas clínicas y administrativas, informes de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos informatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, radiografías, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos medico-técnicos implicados en el ensayo clínico).

El propósito de este capítulo es facilitar el conocimiento sobre el tipo de documentación necesaria según la etapa de desarrollo del ensayo clínico en la que nos encontremos, aquella que se considera esencial de acuerdo a las normas de BPC, la que es necesaria para iniciar un ensayo clínico en España con arreglo al nuevo Real Decreto 1090/2015<sup>2</sup> que entró en vigor el 13 de enero de 2016, atendiendo los requisitos de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y, en particular, y con mayor profundidad, los documentos fundamentales de un ensayo clínico: protocolo del ensayo clínico, hoja de información al sujeto participante, cuaderno de recogida de datos e informe final del estudio.

## PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

El documento más importante en cualquier ensayo clínico es el protocolo puesto que es el documento que proporciona la justificación y el marco de un estudio planificado y describe cómo debe llevarse a cabo.

El protocolo permite garantizar el control de calidad de un ensayo clínico. Es también el documento que permite las comunicaciones entre los centros participantes, el personal de investigación, tal como, investigadores clínicos, enfermeras, farmacéuticos, y otros participantes de un ensayo clínico. El protocolo del ensayo clínico es requerido para la evaluación interna y externa del estudio. La evaluación interna implica a un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y la evaluación externa estaría representada por las autoridades reguladoras, en el caso de España, la AEMPS. Además, el protocolo es un documento legal que especifica el marco jurídico de responsabilidades de todas las partes que participan en el ensayo clínico. Por último, aunque un ensayo clínico es un plan de investigación para llevar a cabo una investigación científica, sus unidades experimentales son seres humanos y, por lo tanto, las obligaciones éticas de todo el personal involucrado en un ensayo clínico deben estar indicadas en el protocolo. En resumen, el protocolo de un ensayo clínico es un plan que debe satisfacer los requisitos científicos y éticos y, por lo tanto, cumplir BPC<sup>3</sup>.

El protocolo se define como el documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, los criterios estadísticos, análisis de resultados, así como las condiciones bajo las que se desarrollará el ensayo clínico. Mediante el término protocolo se especifica el documento original, sus sucesivas versiones y sus modificaciones. Las características y procedimientos de un ensayo clínico estarán claramente de-

finidas en un protocolo y la realización del ensayo se ajustará a la legislación vigente y a las Normas de Buena Práctica Clínica.

El protocolo de un ensayo clínico debe tener una estructura estándar formada por una serie de apartados (tabla 1); a continuación se describen los aspectos más relevantes de estos apartados<sup>4</sup>.

Tabla 1. Apartados del protocolo de un Ensayo Clínico.
1. Resumen
2. Índice
3. Información general
4. Justificación
5. Objetivo y Finalidad del Ensayo
6. Diseño del ensayo
7. Selección y retirada de sujetos
8. Tratamiento de los sujetos
9. Evaluación de la eficacia
10. Evaluación de la seguridad
11. Estadística
12. Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente
13. Control y Garantía de Calidad
14. Ética
15. Manejo de los Datos y Archivo de los Registros
16. Financiación y Seguros
17. Política de Publicación

## **1. Resumen**

Debe aparecer al inicio del protocolo y su contenido incluirá el tipo de solicitud, identificación del promotor, título del ensayo, código de protocolo, investigador principal y centro de trabajo, centros donde se prevé realizar el ensayo, CEIm implicado en la evaluación del ensayo, responsable de la monitorización del estudio,

fármaco experimental y control (dosis, forma farmacéutica, vía de administración y otros), fase del ensayo, objetivos (eficacia, seguridad, farmacocinética, etcétera), diseño (aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, etc.), enfermedad o trastorno del estudio, variable principal de valoración, población del estudio y tamaño muestral, duración del tratamiento y calendario del ensayo.

Es aconsejable seguir el modelo de resumen incluido en los documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC por el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica<sup>5</sup>.

## **2. Índice.**

Lista ordenada de los apartados contenidos en el protocolo de ensayo clínico, con indicación del lugar donde aparecen.

## **3. Información general.**

Este punto consta de varios apartados:

- a) Identificación del ensayo. Cada ensayo clínico debe identificarse con dos códigos invariables que figurarán en toda la documentación del ensayo: el código de protocolo del promotor y el número EudraCT (identificación única para cualquier ensayo clínico realizado en un centro ubicado en la Comunidad europea). El número EudraCT se otorga de forma centralizada en <http://eudract.emea.europa.eu/>.
- b) Tipo de ensayo clínico. Debe especificarse si la solicitud se corresponde con un producto en fase de investigación clínica (PEI), una nueva indicación de un fármaco contenido en una especialidad farmacéutica, otras condiciones de uso diferentes a las autorizadas o si se refiere a una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.
- c) Nombre y dirección del promotor, monitor, investigador(es), centro(s) y laboratorios clínicos y departamentos médicos o técnicos o instituciones implicadas.

## **4. Justificación.**

La realización del ensayo clínico se justificará en base a toda la información relevante y específica de la que se disponga. Deben resumirse los hallazgos de los

estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual así como los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos.

### **5. Objetivo y finalidad del ensayo.**

Descripción detallada de los objetivos y finalidades del ensayo. En base a la justificación del ensayo se debe(n) concretar el(los) objetivos del estudio diferenciando, cuando proceda, el principal de los secundarios.

### **6. Diseño del ensayo.**

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependerán del diseño del ensayo. Por lo tanto, la descripción del diseño del ensayo deberá incluir:

- Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.
- Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se realizará (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.
- Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como, aleatorización y enmascaramiento.
- Una descripción de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del medicamento(s) en investigación. Además, deberá incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del medicamento(s) en investigación.
- La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.
- Una descripción de los “criterios de finalización” y de los “criterios de interrupción” en parte o durante todo el estudio o de los sujetos.
- Los procedimientos para contabilizar (reconciliar) el medicamento en investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.

- El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos.

### **7. Selección y retirada de sujetos.**

Deben fijarse los criterios de elegibilidad de la población de estudio con el establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, deben reflejarse los criterios y procedimientos de retirada de los sujetos (es decir, la finalización del tratamiento del ensayo); cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación, el tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados, si van a ser reemplazados los sujetos y cómo se realizará y, el seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.

### **8. Tratamiento de los sujetos.**

Aquí se incluyen los tratamientos que se administrarán, con el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo. Los medicamentos o tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes de y/o durante el ensayo, así como los procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto.

### **9. Valoración de la eficacia.**

La especificación de los parámetros de eficacia, los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.

### **10. Valoración de la seguridad.**

La especificación de los parámetros de seguridad, los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad. Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos. El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.



### **11. Estadística.**

Deben describirse los métodos estadísticos a emplear, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados y el número previsto de sujetos a incluir. En los estudios multicéntricos, se debe definir el número previsto de sujetos a incluir en cada centro donde se realizará el ensayo.

Por otro lado, hay que justificar el tamaño muestral, incluyendo la explicación (o cálculo) del poder del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño, además del nivel de significación que será utilizado.

También debe definirse el procedimiento utilizado para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos, así como los sujetos que se van a incluir en cada análisis.

En el caso de que se produjeran desviaciones del plan estadístico original, existirá un procedimiento de comunicación de todas las desviaciones y éstas deberán ser descritas y justificadas en el protocolo y/o en el informe final, si fuera necesario.

### **12. Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente.**

El promotor garantizará, especificándolo en el protocolo o mediante acuerdo por escrito, que el investigador o la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIm, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.

### **13. Control y Garantía de Calidad.**

Se establecerán las instrucciones y consideraciones prácticas del control de calidad.

### **14. Ética.**

Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente. En este apartado se incluirán normas generales y particulares para los investigadores, aspectos sobre el consentimiento informado, dispositivos de seguridad y confidencialidad y la póliza del seguro.

### **15. Manejo de los Datos y Archivo de los Registros.**

Se explicitarán los procedimientos para la entrada y manejo de los datos así como la forma de archivo de la documentación y condiciones de almacenamiento y acceso a los mismos.

### **16. Financiación y Seguros.**

Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico deben reflejarse en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Esta documentación se pondrá a disposición del CEIm correspondiente.

Las Administraciones sanitarias competentes para cada Servicio de Salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

### **17. Política de Publicación.**

Si no se especifica en un contrato independiente, promotor e investigador deberán acordar las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.

## **HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO PARTICIPANTE**

Antes del comienzo de cualquier procedimiento relacionado con el ensayo clínico, se debe informar de forma verbal y por escrito de los diferentes aspectos, procedimientos y objetivos del estudio a las personas interesadas en participar en el mismo.

La hoja de información al paciente es un documento que debe estar identificado con una fecha y número de versión.

Deberá tener en cuenta lo especificado en la guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12\\_ec\\_guideline\\_20060216\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf)<sup>6</sup>.

El anexo VII del Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España versión de 10, de noviembre de 2016, establece la información que debe proporcionarse al posible participante en el ensayo clínico antes de obtener su consentimiento informado.<sup>7</sup>

### Hoja de información

La Hoja de Información debe incluir, por lo menos, los siguientes aspectos:

**Nota aclaratoria: este documento no deberá exceder las 15 páginas (incluidos los CI) y debe estar redactado en Arial o Times New Roman, de mínimo 11 puntos, con un espaciado interlineal mínimo 1,5, sin reducir los márgenes del documento. Para cada apartado se indica el contenido mínimo indispensable en negro a modo de recomendación, en cursiva y entrecomillado el texto propuesto y en negrita aquello que no es aceptable.**

TÍTULO DEL ESTUDIO	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	
PROMOTOR	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	dejar espacio para rellenar en cada centro
CENTRO	dejar espacio para rellenar en cada centro

1. Introducción.
2. Participación voluntaria
3. Objetivo del estudio
4. Descripción del estudio

5. Actividades del estudio
6. Riesgos y molestias derivadas de su participación en el estudio
7. Posibles beneficios
8. Advertencias relativas al embarazo
9. Tratamientos alternativos
10. Seguro
11. Protección de datos personales
12. Gastos y compensación económica
13. Otra información relevante
14. ¿Qué tratamiento recibiré cuando finalice el estudio?
15. Contacto en caso de dudas
16. Estudios clínicos en menores de Edad

Para los estudios que se realicen en población pediátrica

17. Obtención y utilización de muestras biológicas

En el caso de almacenamiento de muestras de ensayo clínico, una vez terminado el ensayo clínico

En la redacción de la hoja de información al paciente debe utilizarse un lenguaje práctico y comprensible, además de especificar que el paciente puede llevarse la hoja de información a su casa para meditarla con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual. Una copia de la hoja de información al paciente y el formulario de consentimiento informado debe quedar en poder del paciente.

Si el paciente ha accedido a participar en el estudio será necesario que firme, feche y ponga su nombre en el Documento de Consentimiento Informado que acompaña a la Hoja de Información y firme cada una de las hojas que componen la información del estudio. El investigador firmará, fechará y pondrá su nombre en el Documento de Consentimiento y firmará cada una de las hojas de información sobre el estudio.

### **Consentimiento informado.**

Es el proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su decisión de participar en un ensayo determinado después de haber sido informado debidamente de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión de participar del su-

jeto. El consentimiento informado está documentado por medio del correspondiente documento escrito firmado y fechado.

El consentimiento será diseñado siguiendo las recomendaciones del Real Decreto de ensayos clínicos y debe ser aprobado por el CEIm<sup>8</sup>.

El original debe ser guardado por el investigador con copia al paciente firmado y fechado personalmente por el sujeto y el investigador/persona delegada.

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

El cuaderno de recogida de datos (CRD) o *Case Report Form (CRF)*, si se mantiene la nomenclatura inglesa, es el documento impreso, óptico o electrónico diseñado especialmente para recoger los datos relacionados con el paciente durante el transcurso de un ensayo clínico.

El CRD es un documento oficial del ensayo tanto para el promotor como para las autoridades regulatorias y, junto con los documentos fuente y el Archivo del Investigador, constituyen los principales elementos a examinar en profundidad durante la monitorización del estudio, así como en caso de auditorías e inspecciones. Los datos recogidos del CRD son, por lo tanto, la base fundamental para la realización del informe final del estudio y de cualquier publicación.

El CRD debe ser diseñado específicamente en función del tipo ensayo clínico que se pretenda realizar. Debe permitir el registro de todos los datos requeridos por el protocolo, debiendo ser fiel reflejo de la documentación clínica del paciente (historia clínica, análisis de laboratorio y otras exploraciones). Su diseño debe facilitar la reproducción de los datos obtenidos, el tratamiento estadístico, la realización del informe final del ensayo clínico así como servir de base para la prescripción médica del nuevo fármaco o producto sanitario.

El acceso al CRD sólo estará permitido al personal relacionado con la investigación y en él sólo podrán escribir las personas con firma autorizada. Puede tener la consideración de documento fuente, siempre que haya sido especificado antes del comienzo del estudio.

Existe una serie de apartados básicos comunes a todos los CRD. Entre estos destacamos los siguientes:

1. Conjunto de datos que establecen el estado inicial de cada participante en el ensayo clínico: Identificación del sujeto (sin aparecer el nombre del paciente o

voluntario sano o sus iniciales); Número de screening (número asignado a los participantes en determinados estudios al realizarle ciertas pruebas para determinar su elegibilidad); Código de aleatorización (número aleatorio asignado al participante en el ensayo y que establece el brazo de tratamiento al que va a ser sometido); Identificación del centro (código numérico, en la mayoría de los casos, relacionada con el código de aleatorización); Datos demográficos (Edad, peso, altura, sexo, raza, etc); Signos vitales (Presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, temperatura y otros); Criterios de selección (de inclusión y de exclusión; deben cumplirse todos criterios de inclusión y no cumplirse ninguno de los criterios de exclusión).

2. Conjunto de datos relacionados con el seguimiento del estudio: fecha de las visitas, fecha de aleatorización (si el tratamiento se asigna de forma aleatoria), dosis de la medicación, calendario de tratamiento, Visitas no programadas, evolución del paciente y hoja de finalización (registro del motivo por el que finaliza el estudio un paciente determinado, es decir, por abandono, por acontecimiento adverso, por falta de eficacia terapéutica, por motivos no médicos, porque el estudio se haya completado o por otras causas).

Por otro lado, existen una serie de instrucciones muy útiles para una adecuada cumplimentación del CRD, tales como:

1. Consultar siempre el protocolo de ensayo clínico antes de completar los CRDs.
2. Garantizar que los datos son consistentes con los documentos fuente (por lo general, las historias clínicas). Cualquier discrepancia entre los datos del CRD y los documentos fuente debe ser explicado y su importancia reflejada en el CRD y/o historia clínica del participante.
3. Los datos debe ser transcritos en el CRD tan pronto como sea posible. El CRD debe mantenerse siempre y estar al día.
4. En cada hoja del CRD debe figurar el título del proyecto, identificación del paciente y fecha de obtención de datos.
5. Siempre debe usarse bolígrafo de tinta negra.
6. Siempre debe escribirse claramente para garantizar que los datos son legibles para los demás.
7. Evite las abreviaturas y siglas, a menos que sean abreviaturas médicas aceptables por estar estandarizadas o ser conocidas.

8. Asegurarse de rellenar la información del encabezamiento de cada página de forma sistemática.
9. Procurar usar variables dicotómicas (1: SI, 2: NO, evitar el 0 para no confundir resultados o datos ausentes).
10. Hay que rellenar siempre cada campo de cada página del CRD (salvo que se indique lo contrario). Si los datos no están disponibles, debe anotarse, por ejemplo, “no conocido”, “ausente” o “prueba no realizada” según corresponda pero debieran evitarse términos ambiguos como “no disponible”.
11. No escribir fuera de los espacios indicados. Escribir comentarios breves en la página de comentarios si existiera.
12. Si se comete un error, nunca destruir o sobrescribir el dato erróneo. Las correcciones deberán hacerse de la siguiente manera:
  - a. Tache el dato incorrecto con una sola línea para que el dato incorrecto sea legible. Nunca use líquido corrector.
  - b. Introduzca los datos correctos.
  - c. Iniciales/firma de la persona que ha realizado la corrección y fecha de la misma.

JUN 09

Fecha visita    

2	1	<del>M</del>	<del>A</del>	<del>Y</del>	<del>0</del>	<del>8</del>
D	D	M	M	M	A	A

    IGP 21/06/2009

13. En la parte inferior de cada una de las hojas del CRD deben figurar las firmas del investigador y monitor responsables del ensayo con la fecha en la que se realiza la revisión de la hoja.

## INFORME FINAL DEL ESTUDIO

El informe final del ensayo clínico no es más que la descripción escrita del estudio donde la descripción estadística y clínica, las exposiciones y las evaluaciones se encuentran integradas. Es aconsejable que el Informe Final de un Ensayo se estructure atendiendo a las recomendaciones de la guía de la ICH sobre la estructura y contenido de los informes clínicos de un estudio (ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports)<sup>9</sup>. A continuación se describen sus apartados y anexos.

1. Página de títulos. Deben incluirse: título del estudio, fármaco en estudio, indicación estudiada, diseño del estudio (paralelo, cruzado...), comparación (placebo...), aleatorización, duración, población a estudiar, nombre del promotor, código del protocolo, Eudra-CT, fase del estudio, fecha de aprobación por el CEIm, fecha de aprobación por la AEMPS, fecha de inicio del estudio (primer paciente reclutado u otra definición válida), fecha de finalización del estudio (si finalización temprana indicar motivo), Investigador Principal/Coordinador del Estudio (nombre y filiación), monitor del estudio (datos de contacto), fecha del Informe Final y Versión y, referencia de que el estudio se ha realizado según las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC).
2. Resumen. Debe proporcionarse siempre una síntesis breve (por lo general limitada a 3 páginas) que resuma el estudio. Este resumen debe incluir los datos numéricos para ilustrar los resultados.
3. Tabla de contenidos. Debe incluir un índice general y un índice de tablas, figuras o gráficos y anexos.
4. Glosario (abreviaturas y definiciones).
5. Compromisos éticos. Debe señalarse que el estudio ha sido revisado y recibido informe favorable por parte del CEIm, que se atiene a los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y se desarrolló de acuerdo con los procedimientos del Centro donde se realizó el estudio y con la legislación española en materia de Ensayos Clínicos en seres humanos. Debe describirse como y cuando se obtuvo el consentimiento informado.
6. Equipo investigador y estructura administrativa. Deben describirse brevemente los datos relativos al el investigador principal, investigador coordinador, comité de dirección, administración, comités de monitorización y evaluación, centros, estadístico, laboratorio, organización de investigación por contrato (CRO), etc.
7. Introducción. Habitualmente se toma como referencia la introducción del Protocolo del estudio. Todas las directrices que se hayan seguido en la elaboración del protocolo, o cualquier otro acuerdo o reunión entre el promotor/empresa y las autoridades reguladoras que sean relevantes para el estudio en particular, deben ser identificadas o descritas.



8. **Objetivos.** Se describirán, uno por uno, y en apartados distintos, el objetivo principal y los objetivos secundarios del estudio. Este apartado se toma, directamente, del protocolo del Ensayo.
9. **Metodología (plan de investigación).** El plan general del estudio y la configuración de su diseño deben describirse brevemente pero con claridad, utilizando cuadros y diagramas, si son necesarios. Cualquier información proveniente de fuentes distintas al protocolo debe ser identificada. La información en este apartado debe incluir lo siguiente:
  - Diseño y descripción del estudio, incluyendo la elección del grupo comparador.
  - Criterios de selección de los participantes (se enumerarán, en dos apartados diferentes, los criterios de inclusión y exclusión, y causas de retirada del estudio, según se describan en el Protocolo del Ensayo).
  - Tratamientos: describir las medicaciones del estudio, los métodos de asignación de los pacientes, las dosis y vía de administración, las determinaciones plasmáticas, los procedimientos de enmascaramiento, el tipo de tratamiento previo y concomitante y el cumplimiento de la medicación.
  - Variables de eficacia y seguridad. Deben describirse las características de las variables de eficacia y seguridad establecidas, su horario, métodos de medición, personas responsables de las mediciones, etc. Deben especificarse claramente la variable principal de valoración y las secundarias.
  - Garantía de la calidad de los datos. Debe describirse brevemente la garantía de calidad y sistemas de control de calidad implementados para asegurar la calidad de los datos.
  - Plan estadístico y determinación del tamaño muestral. Debe detallarse el plan estadístico y los métodos de análisis y la determinación del tamaño muestral.
  - Cambios en la marcha del estudio o de los análisis planeados. Cualquier cambio en el desarrollo del estudio o de los análisis previstos (por ejemplo, cambio de los criterios de selección, de la dosis del medicamento, reajuste del tamaño muestral, etc.) acaecido después del inicio del estudio debe ser descrito.

10. Pacientes del estudio. Se detallarán aspectos relacionados con la disposición de los pacientes, las desviaciones del protocolo, las poblaciones de análisis y las características demográficas y otras características basales de interés.
11. Evaluación de la eficacia. En esta apartado se describirán todos los aspectos relacionados con el análisis de las variables de eficacia que incluirán entre otros, la descripción del conjunto de datos analizados, las características demográficas y basales, la medida del cumplimiento terapéutico, los resultados de eficacia y la tabulación de los datos de cada paciente (análisis de eficacia, pruebas estadísticas, tabulación de los datos de respuesta de cada participante, dosis y concentraciones plasmáticas del fármaco y su relación con la respuesta, etc.).
12. Evaluación de la seguridad. Incluirá una descripción tabulada de los acontecimientos adversos registrados, la recogida e interpretación de los acontecimientos adversos (mortales, graves y otros acontecimientos adversos significativos), evaluación de los datos anómalos de laboratorio y de los signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad.
13. Discusión y conclusiones generales. En la elaboración de la discusión es donde se espera la mayor participación personal del redactor del informe, ya que la mayoría de los otros apartados estaban en parte ya incluidos en el protocolo o bien son tablas que hay que rellenar con los datos recogidos en los CRD. De forma muy breve, y a ser posible en una sola página, se enumerarán las conclusiones del ensayo en el mismo orden que los objetivos a los que se refieran.
14. Referencias. Las referencias bibliográficas incluyen tanto las empleadas para redactar el Protocolo, como todas aquellas que hayan tenido que ser consultadas durante la redacción del informe final.
15. Anexos. Los Anexos no forman parte propiamente dicha del informe y, por tanto, se escriben aparte y se pagan como documentos independientes, de forma que las modificaciones y revisiones que se realicen sobre el texto del informe no obliguen a repaginar todos los anexos. Los anexos a incluir son los siguientes:

Anexo 1.1	Protocolo y enmiendas
Anexo 1.2	Modelo de Cuaderno de Recogida de Datos
Anexo 1.3	Listado de CEICs y Hoja de información al sujeto
Anexo 1.4	Currículum vitae de Investigadores
Anexo 1.5	Hoja de Firmas
Anexo 1.6	Listado de Pacientes por lote de fármacos
Anexo 1.7	Tabla de asignación aleatoria
Anexo 1.8	Certificado de Auditorías
Anexo 1.9	Documentación de los métodos estadísticos
Anexo 1.10	Documentación de los métodos de laboratorio
Anexo 2.1	Listado de pérdidas y abandonos de participantes
Anexo 2.2	Desviaciones del protocolo
Anexo 2.3	Listado de participantes excluidos del análisis de eficacia
Anexo 2.4	Datos demográficos y características basales de los participantes
Anexo 2.5	Cumplimiento del tratamiento. Concentraciones individuales del fármaco
Anexo 2.6	Análisis farmacocinético y estadístico
Anexo 2.7	Listado individual de acontecimientos adversos
Anexo 2.8	Listado individual de datos de laboratorio
Anexo 3.0	CRDs
Anexo 3.1	CRDs de acontecimientos adversos mortales, graves y aquellos que obligan a la retirada
Anexo 3.2	Otros CRDs

## **REQUISITOS DOCUMENTALES EXIGIDOS POR EL CEIm Y LA AEMPS PARA INICIAR UN ENSAYO CLÍNICO**

Cuando un investigador se plantea la realización de un ensayo clínico aparte de las cuestiones científicas inherentes del proyecto es necesario adaptarse a los requerimientos metodológicos, éticos y legislativos que regula el desarrollo en nuestro país de los ensayos clínicos.

Desde un punto de vista documental, la puesta en marcha de un ensayo clínico obliga a disponer de una serie de documentos requeridos por el CEIm y por la AEMPS, sin cuya existencia no es posible iniciar dicho ensayo. Desde la entrada en vigor del nuevo real decreto (enero de 2016) que regula los ensayos clínicos (RD

1090/2015<sup>2</sup>) en nuestro país una solicitud de ensayo clínico debe hacerse a través del Portal ECM y debe hacerse de forma simultánea en la AEMPS y el CEIm (como actualmente el Portal ECM no lo permite, la presentación debe ser consecutiva, primero al CEIm e inmediatamente después a la AEMPS). De una manera sucinta, en la documentación del ensayo clínico se diferencian dos partes, parte I (documentos para enviar a la AEMPS y al CEIm y documentos para enviar sólo a la AEMPS) y parte II (documentos a enviar solo al CEIm); estos documentos se detallan a continuación<sup>10</sup>.

### **Documentos de la Parte I para enviar a la AEMPS y al CEIm.**

1. Carta de presentación.
2. Formulario de solicitud.
3. Autorización del promotor al solicitante, si procede.
4. Protocolo.
5. Resumen del protocolo.
6. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación.
7. Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos auxiliares (no investigados), si procede.
8. Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica, si procede.
9. Justificación del carácter de bajo nivel de intervención para el ensayo (si no se incluye en la carta de presentación).

### **Documentos de la parte I para enviar solo a la AEMPS**

1. Autorización del promotor del ensayo clínico previo o fabricante del producto en caso de referencia cruzada a un PEI.
2. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación, cuando proceda.
3. Expediente de medicamento en investigación parte de calidad (IMPD Q), cuando proceda.
4. Expediente de medicamento en investigación, cuando proceda.
5. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento no investigado (auxiliar), cuando proceda.

6. Expediente de medicamento no investigado (auxiliar) parte de calidad (NIM-PD Q), cuando proceda.
7. Expediente de medicamento no investigado (NIMPD), cuando proceda.
8. Etiquetado del medicamento.
9. Justificante de pago de la tasa a la AEMPS.

### **Documentos de la parte II para enviar solo al CEIm**

1. Documentos en relación a los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos.
2. Documentos de hoja de información y consentimiento informado.
3. Documento de idoneidad de investigadores.
4. Documentos a aportar para cada centro.
  - a. Curriculum vitae abreviado del investigador principal en dicho centro.
  - b. Idoneidad de las instalaciones.
5. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera.
6. Memoria económica.
7. Prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda.

Para poder iniciar un ensayo clínico en un centro participante, el promotor deberá disponer del dictamen favorable a la realización del ensayo clínico en dicho centro emitido por el CEIm, la resolución de autorización de la AEMPS y el contrato firmado con la dirección de dicho centro. Además, debe haber activado el centro para el ensayo en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec).

### **Documentos de una modificación sustancial**

Tanto la AEMPS como el CEIm solamente recibirán las modificaciones sobre los documentos que les corresponda evaluar.

1. Carta de presentación.
2. Formulario de solicitud de modificación relevante.

3. Resumen y justificación de los cambios.
4. Tabla comparativa texto previo-texto nuevo.
5. Nueva versión de los documentos que se modifiquen, incluido el formulario de solicitud inicial revisado cuando proceda, identificados con una nueva fecha.
6. Nuevos documentos (ej. se enviará solamente al CEIm cuando se añadan centros, los correspondientes a los nuevos centros), cuando proceda.
7. Documentos que avalen los cambios, cuando proceda (ej. una publicación).
8. Las consecuencias de la modificación:
9. Prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda.

Todos los documentos de la parte I podrán presentarse en inglés. Sin embargo:

- El formulario de solicitud dado que alimenta el registro español de estudios clínicos, deberá contener la información en los campos de texto libre en español e inglés.
- El resumen del protocolo deberá presentarse en español.
- El etiquetado generalmente deberá constar en español, siendo admisibles los etiquetados multilingües. Podrá valorarse la disponibilidad del etiquetado en otra lengua, siempre y cuando el promotor justifique la dificultad de disponer del etiquetado en español, y que el etiquetado en otra lengua no causará confusión en la distribución y administración del medicamento.
- Los documentos de la parte II dirigidos al sujeto de ensayo dirigidos al CEIm deberán constar únicamente en castellano. No obstante, cuando se solicite, el promotor es responsable de proporcionar la traducción fidedigna de dicha información a otras lenguas. Estas traducciones no tienen que enviarse al CEIm.

## **DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO**

Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de la BPC y con todos los requisitos legales pertinentes; asimismo, facilita la realización de un ensayo con éxito por parte del

investigador, promotor y monitor y son los documentos habitualmente auditados en una auditoría independiente del promotor y los inspeccionados por las autoridades reguladoras como parte del proceso de confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos.

Los documentos esenciales se encuadran en tres secciones, en función de la fase del estudio (antes del inicio del ensayo clínico, durante la realización del mismo y, después de completar o finalizar el ensayo). Todos estos documentos deberán estar disponibles para ser auditados por el auditor del promotor y para ser inspeccionados por las autoridades reguladoras.

De acuerdo a las normas de BPC<sup>1</sup>, los documentos esenciales son los siguientes:

1. **Antes de iniciar la Fase Clínica del ensayo clínico.** Durante esta fase de planificación, deberán crearse los siguientes documentos y guardarse en el archivo antes de que, formalmente, se inicie el estudio. La relación de documentos se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Documentación necesaria antes del inicio de un ensayo clínico.			
Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Manual del investigador.	Documentar que se ha facilitado al investigador la información científica relevante y actualizada referente al medicamento en investigación.	X	X
Protocolo firmado y sus modificaciones si las hubiera, y un modelo de CRD.	Documentar el acuerdo del investigador y promotor respecto al protocolo y sus modificaciones, así como al CRD.	X	X
Información proporcionada al sujeto del ensayo:			
- Hoja de consentimiento informado (CI) (con todas las traducciones oportunas).	Documentar el consentimiento informado.	X	X
- Toda información escrita.	Documentar que se facilitará a los sujetos la información escrita apropiada (contenido y términos) que facilite su capacidad de dar un consentimiento plenamente informado.	X	X

**Tabla 2. Documentación necesaria antes del inicio de un ensayo clínico.**

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
- Anuncio para el reclutamiento del sujeto (si se emplea).	Documentar que las medidas de reclutamiento son apropiadas y no coercitivas.	X	X
Aspectos financieros del ensayo.	Documentar el acuerdo financiero para el ensayo entre el IP/centro y el promotor.	X	X
Certificado del seguro (en caso necesario).	Documentar la existencia de indemnización para los sujetos en caso de daños relacionados con el ensayo.	X	X
Contrato firmado entre las partes implicadas, p.e.:			
- IP/centro y promotor.	Documentar los acuerdos.	X	X
- IP/centro y CRO.		X	X
- Promotor y CRO.			X
- IP/centro y autoridades.		X	X
Dictamen favorable documentado y fechado del CEIm, referido a:			
- Protocolo y cualquier modificación.			
- CRD (si procede).			
- Documento de CI.			
- Toda información escrita que se proporcione a los sujetos.			
- Anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza).			
- Compensación para los sujetos (si la hay).			
- Cualquier otro documento al que se haya dado una opinión favorable.		X	X
Composición del CEIm.	Documentar que la composición del Comité está de acuerdo con la BPC.	X	X



**Tabla 2. Documentación necesaria antes del inicio de un ensayo clínico.**

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Autorización del protocolo por la autoridad reguladora.	Documentar que se ha obtenido la autorización apropiada de las autoridades reguladoras antes del inicio del ensayo de acuerdo con los requisitos legales pertinentes.	X	X
Curriculum vitae y otros documentos relevantes que evidencien la cualificación de los investigadores y co-investigadores.	Documentar las cualificaciones e idoneidad para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los sujetos.	X	X
Valores/rangos normales de los procedimientos médicos/de laboratorio/técnicos y/o pruebas incluidas en el protocolo.	Documentar los valores y/o rangos normales de las pruebas.	X	X
Procedimientos médicos/de laboratorio/técnicos/pruebas.			
- certificación o.			
- acreditación o.			
- control de calidad establecido y/o valoración de calidad externa u.			
- otra validación (cuando proceda).	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados.	X	X
Modelo de las etiquetas de los envases de los medicamentos en investigación.	Documentar que la etiqueta cumple la legislación vigente referente al etiquetado y que las instrucciones facilitadas a los sujetos son correctas.		X

**Tabla 2. Documentación necesaria antes del inicio de un ensayo clínico.**

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Instrucciones para el manejo de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo (cuando no estén incluidos en el protocolo o el manual del investigador).	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un correcto almacenamiento, envasado, dispensación y disponibilidad de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo.	X	X
Registro de los envíos de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo.	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo. Permite la trazabilidad del lote de producción, la revisión de las condiciones de envío y la contabilidad (reconciliación).	X	X
Certificados del análisis de los medicamentos en investigación enviados.	Documentar la identidad, pureza y dosis de los medicamentos en investigación que serán usados en el ensayo.		X
Procedimiento de decodificación de los ensayos enmascarados.	Documentar, en caso de urgencia, el modo de develar la identidad del medicamento en investigación sin romper el ciego para los restantes tratamientos de los sujetos.	X	X
Lista maestra de aleatorización.	Documentar el método de aleatorización de la población del ensayo.		X
Informe de monitorización previo al ensayo.	Documentar que el centro es adecuado para el ensayo.		X
Informe de monitorización del inicio del ensayo.	Documentar que los procedimientos del ensayo fueron revisados con el investigador y el personal del investigador que participa en el ensayo.	X	X

2. **Durante la realización clínica del ensayo.** Además de tener archivados los documentos anteriores, deberán añadirse a los archivos correspondientes, los siguientes documentos durante el ensayo como prueba de que toda la información nueva relevante se documenta en cuanto está disponible. La relación de documentos se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Documentación necesaria durante la realización del ensayo clínico.**

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Actualizaciones del manual del investigador.	Documentar que el investigador recibe oportunamente la información relevante a medida que esté disponible.	X	X
Cualquier revisión a:			
- protocolo/modificaciones y CRD.			
- documento del consentimiento informado.			
- toda información escrita facilitada a los sujetos.			
- anuncio para el reclutamiento de sujeto (si se utiliza).	Documentar el acuerdo del investigador y promotor respecto al protocolo y sus modificaciones, así como al CRD.	X	X
Dictamen favorable del CEIm documentado y fechado referente a:			
- modificación(es) al protocolo.			
- revisión(es) de:			
- formulario de CI.			
- cualquier otra información escrita que se facilite a los sujetos.			
- anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza).			
- cualquier otro documento incluido en el dictamen favorable.			
- revisión continuada del ensayo (cuando proceda).	Documentar las modificaciones y/o revisiones que han sido evaluadas por el CEIm y, han recibido un dictamen favorable. Identificar el número de versión y fecha de los documentos.	X	X

**Tabla 3. Documentación necesaria durante la realización del ensayo clínico.**

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Autorización de la agencia reguladora de las modificaciones del protocolo y otros documentos.	Documentar el cumplimiento de los requisitos legales pertinentes (cuando proceda).	X	X
Currículum vitae de nuevos investigadores y co-investigadores.	Documentar las cualificaciones e idoneidad para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los sujetos.	X	X
Actualizaciones de los valores/rangos normales para los procedimientos/pruebas clínicas/ analíticas/técnicas incluidos en el protocolo.	Documentar los valores y rangos normales que se revisan durante el ensayo.	X	X
Actualizaciones de los procedimientos/pruebas clínicas/ analíticas/técnicas: certificación o acreditación o control de calidad establecido y/o valoración externa de calidad u otra valoración (cuando proceda).	Documentar que las pruebas siguen siendo adecuadas a lo largo del periodo del ensayo.	X	X
Documentación de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo.	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo. Permite la trazabilidad del lote de producción, la revisión de las condiciones de envío y la contabilidad (reconciliación).	X	X
Certificados del análisis de los nuevos lotes de medicamentos en investigación enviados.	Documentar la identidad, pureza y dosis de los medicamentos en investigación que serán usados en el ensayo.		X
Informes de las visitas de monitorización.	Documentar las visitas a los centros realizadas por el monitor y los hallazgos encontrados.	X	X

**Tabla 3. Documentación necesaria durante la realización del ensayo clínico.**

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Comunicaciones relevantes diferentes a las visitas a los centros: cartas, actas de reuniones, informes llamadas telefónicas.	Documentar cualquier acuerdo o discusión relevante referente a la gestión del ensayo, las desviaciones del protocolo, la realización del ensayo, notificación de acontecimientos adversos.	X	X
Consentimientos informados firmados.	Documentar la obtención del CI de acuerdo con BPC y el protocolo, y que ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el ensayo. Además, documentar el permiso del sujeto acceder a sus datos.	X	
Documentos fuente.	Documentar la existencia del sujeto y la integridad de los datos recogidos en el ensayo. Incluir los documentos originales relacionados con el ensayo, el tratamiento médico y la historia clínica del sujeto.	X	
CRD completos, firmados y fechados.	Documentar que el investigador o un miembro autorizado del equipo del investigador confirma los datos registrados.	X	
(Copia).	X		
(Original).			
Documentación de las correcciones en los CRD.	Documentar todos los cambios/adiciones o correcciones echas en el CRD de los datos inicialmente registrados.	X	
(Copia).	X		
(Original).			
Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y los informes relacionados.	Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y de los informes relacionados.	X	X
Notificación del promotor y/o investigador a la autoridad reguladora y los CEIm de las reacciones adversas graves e inesperadas y de otra información de seguridad.	Notificación por el promotor y/o investigador, cuando proceda, a las autoridades reguladoras y los CEIm de las reacciones adversas (cuando proceda) graves e inesperadas al fármaco y de toda información sobre seguridad.	X	X

<b>Tabla 3. Documentación necesaria durante la realización del ensayo clínico.</b>			
<b>Nombre del Documento</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Localizado en el archivo del:</b>	
		<b>IP/Centro</b>	<b>Promotor</b>
Notificación del promotor a los investigadores de información de seguridad.	Notificación por el promotor al/a los investigadores de la información sobre seguridad.	X	X
Informes intermedios o anuales al CEIm y autoridad reguladora.	Informes intermedios o anuales facilitados al CEIm y a las autoridades.	X	X
Registro de selección de sujetos.	Documentar la identificación de los sujetos que entraron en la selección previa al ensayo.	X	X
Lista de códigos de identificación de sujetos.	Documentar que el investigador/centro guarda una lista confidencial de los nombres de todos los sujetos asignados con los números de inclusión al ensayo. Permite al investigador/centro revelar la identidad de los sujetos.	X	
Registro de inclusión de sujetos.	Documentar la inclusión cronológica de los sujetos por el número asignado en el ensayo.	X	
Contabilización de los medicamentos en investigación en el centro del ensayo.	Documentar que los medicamentos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo	X	X
Hoja de firmas.	Documentar las firmas e iniciales de todas las personas autorizadas a realizar entradas y/o correcciones en los CRD.	X	X
Registro de muestras de fluidos corporales/tejidos (si los hay).	Documentar la ubicación e identificación de las muestras guardadas por si es necesario repetir los análisis.	X	X

3. **Después de completar o finalizar el ensayo.** Además de los documentos ya señalados, se deben incorporar los siguientes documentos (tabla 4).

**Tabla 4. Documentación necesaria tras completar o finalizar el ensayo clínico.**

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Contabilización de los medicamentos en investigación en el centro.	Documentar que los medicamentos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo. Documentar la contabilización final de los medicamentos en investigación recibidos en el centro del ensayo, dispensados a los sujetos, devueltos por ellos y los devueltos al promotor.	X	X
Documentación de la destrucción del medicamento en investigación.	Documentar la destrucción por el promotor o en el centro del ensayo de los medicamentos en investigación no utilizados.	X	
(si se destruye en el centro).	X		
Lista completa de los códigos de identificación de los sujetos.	Permitir la identificación de todos los sujetos incluidos en el ensayo en el caso de que se requiera un seguimiento. Debe guardarse la lista, de forma confidencial, durante el periodo de tiempo acordado.	X	
Certificado de auditoría.	Documentar que se realizó una auditoría.		X
Informe de monitorización final al cierre del ensayo.	Documentar que se han completado todas las actividades requeridas para el cierre del ensayo, y que las copias de los documentos esenciales están guardadas en los archivos apropiados.		X
Documentación de la asignación del tratamiento y decodificación.	Se devuelve al promotor para documentar cualquier decodificación que pueda haber ocurrido.		X
Informe final del investigador al CEIm y a la autoridad reguladora.	Documentar la finalización del ensayo.	X	
Informe del estudio clínico.	Documentar los resultados e interpretaciones del ensayo.	X	X

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Normas de Buena Práctica Clínica: versión en español. Inspección de Buena Práctica Clínica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspec->

[cionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](#)

2. 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). Disponible en: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=-BOE-A-2015-14082](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=-BOE-A-2015-14082)
3. Preparation and implementation of a clinical protocol. En: Chow S-Ch, Liu, J-P, autores. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. 2nd Edition. Hoboken, New Jersey. 2004. p.602-27.
4. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión núm.6, de mayo 2008). Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/invClinica/docs/aclaraciones-normativaEC-mayo08.pdf>
5. Resumen del protocolo. Documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIm. Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Farmacia. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/resumenECDIC05.pdf>
6. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI). Anexo VII. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo7-Ins-AEMPS-EC.pdf>
7. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (revision 1 of February 2006). EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12\\_ec\\_guideline\\_20060216\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf)
8. Modelo de obtención del consentimiento informado para sujetos participantes. Documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC. Centro Coordinador de CEICs. Farmacia. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: [http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/consentimientos\\_informado.pdf](http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/consentimientos_informado.pdf)





9. ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. July 1996. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013795en.pdf>
  
10. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España (Versión de 10 de noviembre de 2016). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>



Capítulo

# 7

## Contratos. Financiación de Estudios

---

Jesús Cubero Herranz

*Secretario General. AESTE*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Contratos de los ensayos clínicos
- Financiación de los ensayos clínicos
- Consideraciones finales
- Referencias bibliográficas

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha surgido en la Comisión Europea una tendencia que pretendía garantizar una mayor defensa de derechos de los pacientes, pero sin que eso supusiera perder de vista la competitividad de los países miembros de la UE frente a nuevos centros receptores de investigación clínica fuera de nuestras fronteras. Con este doble objetivo y para evitar diferencias en la aplicación normativa entre los países miembros, se optó por la fórmula de un reglamento frente a una directiva europea que debiera ser posteriormente traspuesta. De esta forma se conseguía la armonización deseada en la búsqueda de la competitividad que nos convirtiera en centro receptor de investigación clínica. Todo este proceso europeo culmina en nuestro país con la redacción de 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. Este Real Decreto, junto con las instrucciones redactadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios van a marcar el nuevo rumbo de la investigación clínica española. Veamos los aspectos más importantes que se han modificado y que regirán en el futuro para la firma de contratos y la financiación de los nuevos ensayos clínicos.

Según los datos de Farmaindustria publicados en su página web, el nivel de inversión de la industria farmacéutica se ha mantenido constante a pesar de la crisis en el período 2008-2015. Si bien se observó una disminución de dicha inversión en el período que va desde el año 2011 al 2014 (donde la inversión se situó por debajo de los 1.000 millones de euros) podemos decir que en el año 2015 se hizo visible la recuperación económica industrial de nuestro país con un crecimiento de la inversión del 5,7 %, traduciéndose en una cifra de gasto en I+D de 1.004 millones de euros (frente a los 1.010 millones del año 2008). De esos 1.004 millones invertidos, el 49 % del gasto se produjo en la realización de ensayos clínicos, el 14 % en estudios post-autorización, farmacoeconómicos o epidemiológicos, el 11 % en investigación galénica y preclínica, y el 13 % en investigación básica. Analizando la aplicación de los 1.004 millones invertidos, comprobamos un ligero retroceso de la cuantía intramuros aplicada, quedándose la misma en 588 millones de euros. De ese gasto en I+D, el 47,1 % ha sido realizado en la Comunidad de Madrid y el 40,6 % se ha realizado en Cataluña. Es decir, de nuevo hemos observado una polarización del gasto en I+D a las comunidades autónomas más ágiles, con mayores apoyos a la investigación y mejores infraestructuras para desarrollar la investigación clínica. Estas dos comunidades autónomas se han repartido el 87,7 % del total del gasto I+D intramuros realizado por la industria farmacéutica.

Los pequeños impulsos dados por estas dos comunidades autónomas han facilitado a su vez que el mercado de trabajo se reactive en el área de la investigación con el empleo de 4.258 personas en tareas de I+D de la industria farmacéutica (frente a la cifra de 4.786 personas que estaban trabajando en el año 2008), y que ha supuesto que de nuevo en 2015 se produjera un crecimiento tras cinco años de caídas en los índices de empleo. Esta recuperación no sólo ha provocado una mayor generación de empleos, sino que además estos empleos creados se corresponden con el personal más cualificado, ya que el 86 % de estos los empleos de I+D de la industria farmacéutica son de titulados superiores (licenciados y doctores). Basta significar que en el período que va desde el año 2005 al 2015, el porcentaje de titulados superiores se ha visto incrementado en un 16,4 %.

Analizando los gastos extramuros de la I+D farmacéutica, nos encontramos con que de los 58 millones de euros invertidos en el extranjero, el 24 % de la inversión se ha producido en UK, el 18 % en EEUU, el 12 % en Alemania, el 10,2 % en Luxemburgo y el 8,4 % en Irlanda, dejando repartida en el resto del mundo la inversión restante. Con estos datos sobre la mesa, resulta fácil deducir que mientras que en el caso de UK, EEUU y Alemania, las razones que han generado la inversión han sido eminentemente industriales y de infraestructuras, en los casos de Irlanda y Luxemburgo quizás correspondan más a los estímulos fiscales que al verdadero desarrollo de la I+D farmacéutica.

De los 495 millones de euros que se invirtieron en 2015 en investigación clínica, el 13,1 % fue destinado a los ensayos clínicos fase I (frente al 8,9 % del año 2005) y el 23,4 % para los fase II (frente al 16,7 % del año 2005); es decir, en esos 10 años de evolución de la investigación clínica en nuestro país, hemos crecido casi un 11 % en el desarrollo de fases tempranas, y el volumen global de la inversión en investigación clínica ha pasado de 324 millones de euros en 2005 hasta los 495 millones de euros en 2015 (la inversión ha crecido un 52,8 % en estos 10 años).

En cuanto a evaluación de los CEICs, podemos constatar que de los 85 Comités de Ética que han evaluado los 2.715 estudios clínicos de la base de datos recogida por Farmaindustria, 19 de esos CEICs copaban más del 80 % de los estudios evaluados, y 8 de esos Comités habían participado en la evaluación de más del 50 % de los estudios.

Por último, analizando la tipología de los estudios que se ha realizado en nuestro país, de los 795 centros de investigación que han participado en total, 27 de los centros ha participado en más del 50 % de los estudios. De dichos estudios la gran mayoría son multicéntricos (91,2 %) y la mayoría son estudios comerciales, habiendo

contado con la participación de una CRO en el 17,4 % de los mismos. Por patologías, el principal grupo son los ensayos de oncología, seguidos a gran distancia por los del área cardiovascular, antiinfecciosas, neurociencias, hematología, reumatología y aparato respiratorio.

Los avances y mejoras que se han conseguido con el desarrollo normativo, y los esfuerzos de la industria farmacéutica por reconducir las BPC de los centros de investigación, han conseguido reducir sensiblemente los tiempos de puesta en marcha de los ensayos clínicos. Así, hemos pasado de un tiempo global de inicio del estudio de 225 días en el año 2005 a 189 días en el 2016.

Tan sólo un dato para la reflexión: en España, el tiempo de firma de un contrato ha pasado de 152 días en el año 2005 a los 114 días en 2016, o dicho de otra forma... para la firma de un contrato en un centro de investigación español se requieren 4 meses. O cambiamos de actitud y somos proactivos en ofrecer soluciones a los promotores, o perderemos competitividad de forma inminente ante otros países donde se ofrezcan las mismas garantías de calidad y una mayor celeridad en la puesta en marcha y reclutamiento de los estudios. Analizar estos aspectos, la financiación de los estudios y los cambios normativos en materia de contratos es parte del contenido de este capítulo.

## **CONTRATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

El 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, vino a modificar el pionero RD223/2004. Esta nueva normativa nace con un doble objetivo: por un lado el de asegurar los derechos de los pacientes y avanzar en la garantía de los mismos, y por otro lado agilizar la realización de los ensayos clínicos mediante nuevos procedimientos de evaluación y puesta en marcha de dichos estudios.

En el artículo 17 de este nuevo Real Decreto se indica que para que se pueda iniciar un estudio clínico con medicamentos, debe contar con el dictamen favorable de un CEIm del territorio nacional, con la resolución de autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y como novedad se elimina la necesidad de contar con la conformidad de la Dirección del centro participante. El sentido común indica, y así lo recoge este RD, que con la firma del contrato entre el promotor y el centro participante ya se otorga de forma tácita la autorización para la realización del estudio. De hecho, se hace constar en el texto legal que el contrato puede firmarse en cualquier momento y que sólo será efectivo cuando el promotor cuente con los

otros dos requisitos necesarios para la puesta en marcha del ensayo. De esta forma se está autorizando al Centro a firmar el contrato en las fases iniciales de la gestión documental sin tener que esperar a la aprobación por parte del CEIm. Tan sólo recoge la norma una situación en la que se solicita expresamente la conformidad del Centro de forma adicional al contrato, y es en aquellos casos en que el promotor/investigador pertenezca al Centro y no se requiera la firma de contrato.

Si ya hemos conseguido que no sea preceptiva la firma de una conformidad del Centro y que el contrato de un ensayo clínico se pueda firmar en la fase inicial de gestión documental... ¿no parecería lógico disponer de un modelo de contrato unificado en todo el territorio nacional para facilitar la labor de los promotores, ganar agilidad en la gestión, que los departamentos jurídicos de los grandes laboratorios conocieran al dedillo el “modelo de contrato español” y no perdiéramos tiempo en traducciones, correcciones y negociaciones de cláusulas innecesarias? A ojos de cualquier gestor, la respuesta es obvia: Sí, parecería lógico. Pero en este crisol de lenguas, ideología y sensibilidades que siempre ha sido España, cada autonomía quiere tener su modelo de contrato y seguimos esperando que la AEMPS fije un modelo único. En su último documento de instrucciones (versión de mayo 2016), la AEMPS seguía remitiendo a los modelos autonómicos hasta que fijase un modelo único en todo el territorio patrio.

Los principales apartados que nos encontramos en el contrato de investigación de cualquier comunidad autónoma, son:

- 1.- *Partes intervinientes*
- 2.- *Definición del objeto del contrato*
- 3.- *Fecha de inicio y duración del contrato*
- 4.- *Normativa que resulta aplicable al estudio (europea, nacional y regional)*
- 5.- *Obligaciones de las partes intervinientes*
- 6.- *Aspectos económicos del ensayo*
- 7.- *Seguro del ensayo clínico*
- 8.- *Protección de datos de carácter personal y confidencialidad*
- 9.- *Inclusión de pacientes*
- 10.- *Suspensión, modificación o cancelación del contrato*
- 11.- *Publicaciones y propiedad de los resultados*
- 12.- *Jurisdicción y fueros*
- 13.- *Anexo I: Memoria económica*



A continuación desglosaremos los principales aspectos de interés en cada una de estos apartados, tomando en consideración los cambios normativos y explicando cómo les afectan:

1.- Partes intervinientes. La definición de quién puede firmar el contrato por parte del Centro de Investigación (el director del Centro o el representante de la Consejería de Sanidad) y por parte del promotor (si puede ser el propio promotor o puede ser una CRO) ha generado no pocas dudas en el pasado. El nuevo RD 1090/2015 indica que el contrato se firmará entre el promotor y cada uno de los centros participantes, si bien en su artículo 39, punto 4 también indica que “el promotor de un ensayo clínico podrá delegar la totalidad o una parte de sus tareas en un particular, organización de investigación por contrato (CRO), institución y organismo, que deberá disponer de un sistema de garantía y control de calidad”. Puede entenderse que la firma del contrato corresponde en exclusividad al promotor y que la delegación de tareas aquí indicada se refiere a los aspectos clínicos, gestión documental y control de calidad del ensayo, pero en sentido estricto... se deja la puerta abierta a la delegación de la totalidad de tareas en una CRO.

2.- Definición del objeto del contrato. Como puede entenderse, el objeto del contrato es la realización del ensayo clínico en el Centro en cuestión, identificando correctamente el estudio mediante su título, número EudraCT, fecha de aprobación del estudio y versión del protocolo aprobado.

3.- Fecha de inicio y duración del contrato. En ningún caso podrá comenzar el estudio sin la aprobación de un Comité y sin la preceptiva autorización de la AEMPS. Si el contrato se firma con anterioridad a la evaluación del estudio, se debe indicar que la fecha de inicio no podrá bajo ningún concepto ser previa a la consecución de los documentos requeridos anteriormente. En caso de que se prolongue la duración del ensayo clínico por no haberse reclutado los pacientes necesarios, se contempla la firma de una adenda que refleje la situación real del ensayo.

4.- Normativa que resulta aplicable al estudio (europea, nacional y regional). Con este nuevo RD 1090/2015, *junto a los Documentos de Instrucciones de la AEMPS y el futuro desarrollo normativo regional que pueda producirse, delimitan todo lo tocante a la realización de ensayos clínicos en nuestro país.*

5.- Obligaciones de las partes intervinientes. Las partes se obligan a la completa ejecución de lo previsto en el contrato en cuestión, de conformidad con lo previsto en el protocolo aprobado por el CEIm. Las obligaciones de cada una de las partes son:

### *5.a) Obligaciones del promotor/CRO*

Vienen recogidas en el punto 3 del artículo 39 del RD 1090/2015, en donde se manifiesta de forma expresa la capacidad del promotor de delegar todas o una parte de sus tareas en una CRO. Cabe destacar la obligatoriedad del promotor de suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación y garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación. Cualquier delegación de funciones que el promotor realice en una CRO, deben quedar específicamente documentadas en un contrato entre ambas partes. En el caso de que un ensayo clínico tenga más de un promotor, todos los copromotores asumirán la responsabilidad del promotor, a menos que decidan otra cosa en un contrato entre ellos.

### *5.b) Obligaciones del Centro de Investigación*

Se facilitará la completa ejecución del ensayo clínico, poniendo todos los medios previstos en el Protocolo a disposición de su buen desarrollo. Se garantiza la idoneidad de las instalaciones, así como del equipo investigador, al tiempo que se garantiza la gestión económica del ensayo. Se debe facturar de una forma centralizada todos los aspectos relativos al ensayo clínico, siendo el hospital / fundación quien posteriormente distribuirá los fondos al investigador, equipo colaborador o Servicio Regional de Salud.

### *5.c) Obligaciones del Investigador Principal*

El investigador principal de un estudio es el responsable de la correcta ejecución del mismo conforme las normas de BPC, las cuales vienen recogidas en el artículo 41 del RD 1090/2015. Un aspecto importante es que el investigador principal podrá delegar tareas en los miembros del equipo de investigadores, pero sin que ello le exima de su responsabilidad legal del ensayo conforme a la legislación vigente. El personal contratado para la realización de un estudio clínico debe ser autorizado por la Dirección del Centro, especificando si tiene o no acceso a la historia clínica y datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el ensayo.

6.- Aspectos económicos del ensayo. No se han producido cambios, por lo que el presupuesto global del estudio debe ser desglosado en la Memoria Económica fijada en el Anexo I. En los aspectos económicos puede fijarse la periodicidad con que debe producirse la facturación (trimestral, semestral o anual), y de acuerdo a la normativa

fiscal vigente todas las facturas deben llevar incorporado su correspondiente IVA, así como realizar las posteriores declaraciones a la Agencia Tributaria. Como novedad, se recoge que de forma general no podrán requerirse por parte de los Centros importes adicionales a los previstos en la memoria económica que se haya presentado al CEIm. Deberán determinarse en los aspectos económicos los costes indirectos que aplicará el Centro, así como los costes directos derivados de la realización del ensayo clínico.

7.- Seguro del ensayo clínico. La cuantía que debe estar cubierta por la póliza de seguro suscrita por el promotor del estudio, debe ser como mínimo de 250.000 € por persona participante en el ensayo clínico, o asegurar un importe máximo por ensayo clínico y año de 2.500.000 €. Se presume que los daños que afecten a la salud de un sujeto participante en un ensayo clínico durante su realización y en el año siguiente a la finalización del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez que haya pasado ese año de margen, la carga de la prueba se invierte y debe ser el sujeto quien demuestre la relación entre el daño producido y el estudio clínico.

8.- Protección de datos de carácter personal y confidencialidad. En este apartado, ambas partes quedan sujetas a la más estricta observancia de la normativa vigente en cuanto a protección de datos se refiere, adoptando como marco general la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999 de 13 de diciembre. Este apartado hace las veces de contrato de confidencialidad entre el promotor y el hospital/fundación, aunque además de este acuerdo sea muy común la firma de otro documento de confidencialidad mucho más detallado entre el promotor y el investigador principal. En el caso de España es importante garantizar que el nivel de protección que se aplique a los datos de carácter personal sea el mismo del que disponemos en la Unión Europea. De esta manera evitamos que se puedan enviar los datos a países donde la legislación sea menos restrictiva y hacer un uso de los mismos distinto al previsto inicialmente.

9.- Inclusión de pacientes. A pesar de que se recomienda fijar el período temporal de inclusión de pacientes en el estudio clínico, es susceptible de ser modificado previa autorización de la AEMPS. Es potestad del promotor la interrupción del reclutamiento de pacientes si se hubiera alcanzado el número de pacientes necesario a nivel global cuando se trate de ensayos competitivos multicéntricos.

10.- Suspensión, modificación o cancelación del contrato. Aquí es donde se recogen las situaciones que pueden provocar la finalización de la vida del contrato y las conse-

cuencias legales de dicha finalización. Normalmente se suelen cancelar los contratos por la aparición de indicios de falta de seguridad en el fármaco investigado, o por un acuerdo entre ambas partes. Cuando se finaliza el contrato, se procede a regularizar la situación económica del contrato y al pago por parte del promotor de las cantidades acordadas.

11.- Publicaciones y propiedad de los resultados. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto negativos como positivos. Dicha publicación se realizará de forma preferente en revistas científicas antes de ser divulgados al público no sanitario, debiendo hacerse constar los fondos obtenidos por el autor para su realización y la fuente de financiación.

12.- Jurisdicción y fueros. Es importante para cada una de las partes la fijación de la jurisdicción y fueros aplicables a cualquier litigio derivado del contrato de ensayo clínico, así como la versión predominante (inglesa o española) en los casos de contratos en dos idiomas.

13.- Anexo I: Memoria económica.

Se debe presentar al CEIm una memoria económica única por ensayo que deberá incluir todos los aspectos del contrato de todos los centros participantes.

Puede presentarse un único documento, o bien puede presentarse el conjunto de las memorias económicas de cada uno de los centros participantes.

En cualquier caso, la memoria económica única por ensayo, debe contener la siguiente información:

- Costes de las pruebas complementarias e importe por visita y paciente reclutado, con el compromiso del promotor de que el importe a abonar cubre los gastos generados por el estudio en cada centro, especificando que dichos importes pueden variar según el centro.
- Costes indirectos y costes administrativos.
- Una nota indicando que el promotor se compromete a aportar gratuitamente los medicamentos en investigación y garantiza que la participación de un sujeto en el ensayo no supondrá un coste para él adicional.
- Compensaciones previstas a los participantes.

La memoria económica básicamente contempla tres conceptos:

*a) Costes Directos*

Se incluyen los gastos directos extraordinarios que se hayan producido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo clínico, como pueden ser los análisis y exploraciones complementarias añadidas, los cambios en la duración de la atención a los enfermos, los reembolsos por gastos a los pacientes, la adquisición de aparatos, y cualquier otra responsabilidad subsidiaria pactada entre las partes (colaboración de Servicios auxiliares en el estudio).

*b) Costes Indirectos*

Se contempla aquí el “beneficio industrial” del Centro de investigación por el desarrollo del ensayo clínico en el Centro. Es una compensación por la utilización privada de las instalaciones, por el tiempo dedicado por los facultativos (en tiempo ya sufragado por el Centro), la compensación del personal administrativo dedicado a la gestión del ensayo. Se suele aceptar como tipo medio de overhead el 25% del total del ensayo clínico, y dichos fondos se suelen reinvertir por parte del Centro en financiar proyectos de investigación o líneas huérfanas de financiación.

*c) Pago equipo investigador*

Se contempla la cuantía fijada para compensar económicamente al investigador principal y a su equipo de colaboradores en el ensayo clínico. Los pagos del promotor al Centro de Investigación por este concepto deben ser liberatorios para el promotor, cayendo en el Centro la responsabilidad de trasladar dichos pagos al investigador.

## **DOCUMENTACIÓN PARA INICIAR EL CONTRATO**

La documentación mínima para iniciar la negociación del contrato con un centro de investigación se encuentra especificada en el anexo VIII v. 10 de noviembre de 2016,

Se incluye el acuerdo alcanzado el 6 de octubre de 2016 entre la AEMPS y los representantes de las comunidades autónomas implicados en aspectos de gestión de los ensayos clínicos, respecto a la documentación mínima necesaria para solicitar la

gestión del contrato para la realización de ensayos clínicos entre el promotor y los centros de investigación, así como para solicitar el documento de idoneidad de las instalaciones.

## FINANCIACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Atendiendo al origen de la financiación de los ensayos clínicos podemos hablar de la existencia de ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica o de ensayos clínicos “independientes”.

Podemos clasificar entonces:

a) *Ensayos clínicos “comerciales”*.

b) Ensayos clínicos clasificados como “Investigación clínica sin ánimo comercial”.

a) Ensayos clínicos “comerciales”.

Son aquellos estudios clínicos que son promovidos por un laboratorio farmacéutico. Podemos englobar en este grupo a la mayoría de los ensayos clínicos que se desarrollan en nuestro país. Alrededor del 78% de la investigación clínica en España se realiza mediante estudios promovidos por la industria farmacéutica. Son ensayos clínicos que persiguen el desarrollo de un nuevo fármaco con interés comercial y gran potencial de actuación. Suelen desarrollarse en especialidades con un gran número de pacientes, o con fármacos que tengan una actividad terapéutica muy amplia. Requieren un gran esfuerzo de financiación y una muy buena infraestructura de puesta en marcha, seguimiento y monitorización, cumplimiento de normativa y publicación de resultados. Conllevan una memoria económica con importantes cuantías asociadas a la correcta ejecución del ensayo clínico.

b) Ensayos clínicos clasificados como “Investigación clínica sin ánimo comercial”.

Vienen definidos como la investigación realizada por una organización sin ánimo de lucro (universidad, hospital, organización científica, organización de pacientes) en los que la propiedad de los datos pertenece al promotor desde el

comienzo del estudio, en los que no hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el uso de datos para aspectos regulatorios o que generen una propiedad industrial, donde el promotor controla desde el inicio todos los aspectos del estudio (diseño, reclutamiento, recogida de datos y comunicación de resultados) y donde estos estudios no forman parte de un programa de desarrollo para una autorización comercial de un producto. Son ensayos clínicos que suelen partir de una observación o de una hipótesis clínica y que tras un proceso de debate interno dentro del Servicio Clínico, se decide estudiar más a fondo. En la gran mayoría de los casos son estudios que provienen de la investigación básica y que generan la verdadera investigación traslacional. Son estudios que suelen tener problemas económicos en su desarrollo, por el alto coste que conlleva la correcta puesta en marcha, seguro y monitorización de los mismos. En buena medida se financian con fondos procedentes de los ensayos clínicos “comerciales” que se realizan en los hospitales públicos. Suelen tener una memoria económica “cero”, es decir, los investigadores no cobran por realizar estos proyectos de investigación. Los estudios clínicos considerados como investigación clínica no comercial, se beneficiarán también de las exenciones de tasas o tasas reducidas por su evaluación.

## **CONSIDERACIONES FINALES**

En lo que referente a los orígenes de la financiación de los ensayos clínicos en nuestro país, hemos visto que se ha producido una especialización de diversos Centros sanitarios en la realización de estudios clínicos, en los cuales se ha gestionado con agilidad la evaluación de los estudios por parte de sus CEICs (ahora transformados en los CEIm), se ha dotado a los principales equipos investigadores de los medios necesarios, y se ha acelerado de forma notable el trámite de negociación de contrato y gestión de firma del mismo. Estos tres hechos han polarizado, aún más si cabe en estos últimos diez años, la investigación hacia Madrid y Cataluña, consiguiendo más inversión la primera, y pero superándola en porcentajes de reclutamiento de pacientes (y por tanto de eficacia) la segunda.

Estamos seguros de que en cuanto la AEMPS obtenga el visto bueno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud para contar con un modelo único de contrato en todo el territorio nacional, ganaremos de nuevo competitividad y quizás los procesos de firma en los centros se agilicen, ganando cuota de mercado frente a otros países europeos, y redistribuyendo en todas las comunidades autónomas de

una manera más equitativa las inversiones de investigación clínica realizadas por la industria farmacéutica.

De nuevo contamos ante nosotros con un escenario abierto: el telón se acaba de levantar con las herramientas de gestión que nos proporciona el RD 1090/2015, el momento económico es bueno para atraer nuevas inversiones en materia de investigación clínica a nuestro país, el empleo generado en nuestro sector en los últimos años es un empleo de calidad –estable y de grados superiores- y llevamos ya un rodaje importante aplicando las BPC en la investigación clínica. Por tanto, tan sólo de nosotros depende que continuemos avanzando en la dirección adecuada para que nuestros pacientes obtengan los mejores y más avanzados tratamientos al tiempo que generamos riqueza económica (patentes, empleo e inversiones) y riqueza intelectual (publicaciones, sesiones y jornadas científicas, y nuevas preguntas que originen estudios básicos que puedan dar paso a nuevos estudios clínicos).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- 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.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España.
- Proyecto Best. Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores. Situación de la base de datos Metrics a 30 de junio de 2016.
- Peralta, V. Ensayos Clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. V.28 n.1 Pamplona, ene-abril 2005.
- Paz-Ares, T. y Darna P. Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos. Cuadernos de Derecho Farmacéutico. Madrid, 2006.



Capítulo

# 8

## La Monitorización del ensayo clínico

---

**Isabel Sánchez Magro**

*Directora Médico. Departamento Médico Merck S.L.U.*

**Ana Belén Rivas Paterna**

*Gestor de Proyectos. Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos.*

*Prof. Asociada. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- El monitor de ensayos clínicos
- Organizaciones de investigación por contrato
- Responsabilidades del monitor
- Desviaciones y violaciones de protocolo
- Informes de monitorización
- Procedimientos Normalizados de Trabajo
- Referencias bibliográficas

## INTRODUCCIÓN

Se entiende por ensayo clínico “toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación, con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”. El Real Decreto (RD) 1090/2015, del 4 de diciembre complementa esta definición con: “Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.
2. La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.
3. Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual”.

La legislación que enmarca los ensayos clínicos en España y las normas de buena práctica clínica (BPC), recogidas en la Guía de Buena Práctica Clínica de la International Conference on Harmonization (ICH), tienen como fin último asegurar la validez, calidad y ética de la investigación experimental con seres humanos. Para ello establecen los requisitos de calidad éticos y científicos del diseño, el desarrollo, la monitorización, la auditoría, el registro, el análisis y los informes de los ensayos clínicos que garanticen la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, así como la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico. Dicho marco regulatorio establece la necesidad de que el promotor realice una monitorización adecuada de la realización de un ensayo clínico para garantizar el cumplimiento con el protocolo, la fiabilidad y la solidez de los resultados. La monitorización también contribuye a la seguridad de los sujetos de ensayo puesto que vela porque se respeten sus derechos fundamentales.

El promotor, considerando las características del ensayo clínico, efectuará una monitorización adecuada de la realización de dicho ensayo con el fin de verificar que se protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, que los datos notificados son fiables y sólidos, y que el ensayo clínico se realiza en cumplimiento con el protocolo y los requisitos que establece la legislación vigente.

Por lo tanto, podemos entender de manera global que la monitorización es el “acto de vigilar el desarrollo de un ensayo clínico para evitar y detectar posibles anomalías, garantizando que es realizado, archivado y publicado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo, las guías de la buena práctica clínica, así como siguiendo la normativa vigente”.

El promotor determinará el alcance y la naturaleza de la monitorización basándose en una evaluación que tenga en cuenta todas las características del ensayo clínico. El monitor, por medio de su implementación, verificará que el ensayo clínico cuenta con los estándares de calidad científica y ética.

El promotor se asegurará que la monitorización del ensayo sea adecuada, y para ello especificará su alcance y naturaleza. Cómo se lleve a cabo la monitorización de cada ensayo variará en función de características como: objetivo, propósito, diseño, complejidad, enmascaramiento, tamaño muestral, variables y procedimientos específicos del ensayo. Por ejemplo, ensayos clínicos de Fase I requieren un alto grado de monitorización mientras que ensayos clínicos considerados de baja intervención pueden tener descrita una monitorización más laxa.

La legislación vigente establece que para que se pueda llevar a cabo una correcta monitorización deben cumplirse las siguientes condiciones:

- La información generada en un ensayo clínico debe registrarse, tratarse y almacenarse adecuadamente.
- Debe existir un archivo maestro del ensayo con la documentación que permita una supervisión eficaz (monitorización por el promotor e inspección por los Estados miembros) y éste debe conservarse de modo que permita la supervisión tras la finalización del ensayo clínico.
- El protocolo de ensayo clínico debe contener una descripción de las disposiciones de monitorización, de la realización del ensayo clínico y declaración del promotor en la que confirme que los investigadores y las instituciones participantes en el ensayo clínico van a permitir la monitorización, las auditorías y las inspecciones reglamentarias relacionadas con el ensayo clínico, incluido el acceso directo a los datos y los documentos fuente.

## EL MONITOR DE ENSAYOS CLÍNICOS

El monitor es una figura imprescindible en un ensayo clínico ya que es el responsable de verificar que los procedimientos establecidos por el promotor para la realización de un ensayo concreto, y que todas las medidas establecidas para asegurar la validez y calidad del ensayo, se están implementando de modo adecuado. Esta figura requiere de alta cualificación, preparación y experiencia, donde la rigurosidad debe estar presente en el día a día del trabajo de un monitor.

El Real Decreto 1090/2015, define al monitor como el “Profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona”. Y especifica que “en ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador”.

Así se establecen los objetivos de la monitorización de un ensayo que son verificar que:

- a) Los derechos y el bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
- b) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
- c) La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con la normativa vigente.

Para poder conseguir estos objetivos, el monitor se nutre del protocolo del estudio, de los procedimientos normalizados de trabajo y de las medidas dirigidas a velar por la seguridad y el bienestar de los participantes.

Por lo tanto, para monitorizar un ensayo adecuadamente, el monitor debe tener:

- Conocimiento científico y/o clínico (suelen ser adecuados titulados en Ciencias de la Salud).
- Formación en BPC.
- Formación específica en monitorización de ensayos clínicos, que debe ser concebida como continuada a lo largo de todo su desarrollo profesional en este campo.
- Conocimiento sobre:
  - o Legislación vigente sobre ensayos clínicos.

- Farmacovigilancia y notificación de acontecimientos adversos.
- Patología objeto del estudio.
- Medicamentos en investigación y auxiliares utilizados.
- Protocolo y procedimientos del estudio.
- Herramientas de gestión.
- Procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que apliquen al promotor y al ensayo.
- Cuaderno de recogida de datos (CRD).

Es necesario que la cualificación del monitor esté documentada y, a ser posible, certificada.

A continuación planteamos algunas cuestiones que son necesarias clarificar. Por un lado, “todo” en un ensayo clínico se debe monitorizar. Y por otro es quién debe realizar esa monitorización. Esta puede ser realizada por el promotor del estudio o por una persona contratada para ello por este, una CRO (Contract Research Organization). Esta labor nunca se puede hacer por el equipo investigador (art 40, RD1090/2015).

## **ORGANIZACIONES DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO**

Lo conocido comúnmente como CRO es una entidad denominada “Organización de Investigación por Contrato” y definida como “la persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico”.

Dichas empresas (o personas) proporcionan servicio y soporte a los promotores de ensayos clínicos en las funciones sobre las que estos poseen responsabilidades. Cuentan en su plantilla con personal cualificado en actividades de investigación clínica que, por medio de una subcontratación, pueden llegar a realizar todas las funciones que en ellos delegue el promotor.

Un promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a una CRO, pero la última responsabilidad sobre la calidad e integridad de los datos del ensayo siempre recae en el promotor. Una de las actividades que más subcontrata el promotor a alguien externo a su equipo es la actividad de monitorización.

Es importante que se documenten por escrito las tareas que el promotor delega en la CRO y la CRO está obligada a implementar la garantía y control de calidad de éstas.

## **RESPONSABILIDADES DEL MONITOR**

Según el Real Decreto 1090/2015 son responsabilidades del monitor de ensayos clínicos:

- a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo, en función del tipo de estudio, para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
- b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.
- c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente, y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor, especialmente en materia de supervisión de la seguridad del ensayo.
- d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.
- e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.
- f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

Para cumplir con sus responsabilidades, el monitor realiza una serie de actividades que tienen lugar a lo largo de toda la vida del proyecto. Estas actividades variarán de un ensayo clínico a otro dependiendo de sus características, por lo que es recomendable que se encuentren recogidas (con anterioridad al inicio) en un documento que cuente con, al menos, el visto bueno del promotor, ya que según BPC el promotor deberá determinar el alcance y naturaleza apropiados de la monitorización. La determinación del alcance y la naturaleza de la monitorización deberán basarse en consi-

deraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, enmascaramiento, tamaño y variables principales del ensayo. Al documento que recoge las actividades y la temporalidad con que se prevé realizar las actividades de monitorización se le denomina Plan de Monitorización. Este Plan es específico de cada ensayo y establece qué parámetros deben monitorizarse, en qué porcentaje, con qué frecuencia y de qué modo. En función de los datos que se vayan generando y según las tendencias que estos datos muestren, el plan podrá ser revisado y modificado. En general, es necesaria la monitorización del ensayo antes, durante y tras la finalización del mismo.

A continuación se van a describir las actividades que lleva a cabo un monitor de ensayos clínicos. En primer lugar y antes de comenzar cualquier actividad debemos asegurar la formación del monitor en el protocolo, en la patología y el fármaco motivo de estudio. Una vez el ensayo está listo desde el punto de vista administrativo para comenzar, el monitor tiene una tarea muy importante durante la visita de inicio asegurando que el equipo investigador tiene conocimiento de sus responsabilidades, los requisitos regulatorios y BPC a cumplir. Además tiene listo el archivo del investigador y en condiciones idóneas todos los recursos necesarios (incluida la medicación). Y finalmente conoce y sabe aplicar todos los procedimientos implicados en el estudio.

#### ¿Cómo lo hará el monitor?

- Se revisará con el equipo investigador el reclutamiento planeado, el protocolo del estudio y resto de procedimientos del ensayo, el consentimiento informado, el medicamento en investigación (características, trazabilidad y manejo), el procedimiento de farmacovigilancia y de recogida de datos y monitorización.
- Se verificará que el equipo investigador cuenta con la formación profesional y en BPC, que tiene los medios y que puede cumplir con los plazos pactados.
- Se verificará la idoneidad de las instalaciones y del archivo del centro (es importante que los documentos que acreditan que el ensayo está autorizado para empezar estén incluidos).
- Se realizará una visita a farmacia (o lugar donde se manejen los medicamentos) donde se verificará para el medicamento en investigación:
  - a. Tiempo y las condiciones de almacenamiento son aceptables y que los suministros serán suficientes durante el ensayo.
  - b. El medicamento solamente se suministrará a los sujetos seleccionados y a las dosis especificadas en el protocolo.



- c. Se proporciona a los sujetos las instrucciones necesarias para el uso y manejo correcto, almacenamiento y devolución del medicamento en investigación.
- d. La recepción, utilización y devolución del medicamento en investigación de los centros esté adecuadamente controlada y documentada.
- e. El destino del medicamento en investigación no utilizado en los centros del ensayo cumple con los requisitos legales pertinentes y sigue los procedimientos del promotor.

Otro grueso que nos lleva la mayor parte en el proceso de monitorización de un ensayo es la realización de las visitas de monitorización. Durante la duración de la parte clínica del ensayo se realizarán visitas de seguimiento a los centros participantes para verificar que:

- Los derechos y bienestar de los participantes están protegidos.
- Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
- La realización del ensayo está de acuerdo con protocolo, enmiendas aprobadas, BPC y normativa vigente.
- El medicamento en investigación se está utilizando según lo establecido.

Todo esto supone que:

- El investigador mantiene los documentos esenciales y que los documentos fuente y los demás registros del ensayo son precisos, completos, actualizados y están correctamente archivados. Se verificará la exactitud e integridad de los datos incluidos en el CRD, con respecto a los documentos fuente y otros registros relacionados con el ensayo.
- Se informará al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los registros del CRD. El monitor se asegurará de que se han hecho las correcciones, adiciones o supresiones apropiadas y que constan la fecha, justificación (en caso necesario) e iniciales del investigador o de un miembro del personal del ensayo debidamente autorizado para realizar cambios en el CRD en nombre del investigador (autorización documentada).
- Se verificará que el investigador sigue el protocolo aprobado, recluta solamente a sujetos que cumplen los criterios de selección y que el consentimiento

informado escrito fue obtenido antes de la participación de cada sujeto en el ensayo.

- Se verificará que el investigador y su personal del ensayo realizan las funciones específicas del ensayo de acuerdo con el protocolo y cualquier otro acuerdo escrito entre el promotor y el investigador/institución, y que no han delegado estas funciones a personas no autorizadas.
- Se verificará que el investigador realiza todos los informes, notificaciones, peticiones y solicitudes, y que estos documentos son exactos, completos, legibles, y están dentro del plazo de tiempo estipulado, están fechados e identifican al ensayo pertinente.
- Se determinará si se han comunicado todos los acontecimientos adversos de forma adecuada, dentro de los plazos contemplados y a los entes implicados según normativa aplicable.
- Se realizarán visitas periódicas al servicio de farmacia para comprobar que las condiciones de almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación continúan siendo adecuadas. Se revisará que la medicación disponible es suficiente hasta el siguiente envío y que la trazabilidad del fármaco (envíos de medicación confirmados, registros de la medicación recibida, dispensada y devuelta...) se está documentando. Además, si el ensayo clínico tiene entre sus objetivos valorar el cumplimiento terapéutico de cada paciente, se deberá hacer contaje de la medicación dispensada y devuelta.

Una vez se completa la fase de participación de cada centro, se realiza la visita de cierre. Su objetivo es documentar que todo ha acontecido según lo previsto y que todo quede adecuadamente archivado para cumplir con la normativa vigente.

Será indispensable en este momento verificar que:

- Todas las desviaciones del protocolo han sido documentadas y notificadas (si era preciso).
- Todos los consentimientos informados se encuentran archivados de modo adecuado.
- Todos los acontecimientos adversos están documentados, registrados y notificados (si aplicaba).

- Todos los CRDs están completos, firmados, fechados y archivados de forma correcta. Así como, que todas las discrepancias están resueltas.
- Todos los documentos fuente del ensayo están correctamente archivados.
- Toda la documentación relativa al manejo y trazabilidad del medicamento en investigación está completa.
- El archivo del centro está completo y se archivará según lo establecido en la legislación vigente.
- El conteo de la medicación es correcto y toda la medicación sobrante (la devuelta por los pacientes y la no usada) ha sido devuelta al promotor o destruida (según se especifique en el protocolo). Cualquier devolución o destrucción de medicación deberá quedar documentada.

Durante toda la duración del estudio el monitor servirá de punto de contacto entre el equipo investigador y el promotor. Toda la información relevante surgida a lo largo del estudio será comunicada a todos los implicados en el estudio y el monitor representa una figura clave como interlocutor entre ambos y puede verificar que esto ha sido así. El monitor comunicará al promotor todas las discrepancias, problemas detectados en las visitas o entre éstas, las medidas tomadas para solventarlos y el resultado final así como cualquier información que el promotor considere adecuada.

Tras las visitas a los centros el monitor será el encargado de actualizar el estado del estudio al promotor y a los investigadores implicados. El monitor, además, mantiene actualizado el estado del estudio por medio del envío de comunicaciones periódicas a todos los implicados en él.

Cualquier problema que el monitor considere grave debe notificarlo de modo urgente al promotor, investigador, comité de ética y entes regulatorios, si aplica. El monitor como se ha expuesto antes es una figura clave y principal vía de comunicación de todas las actividades del estudio.

Además de las responsabilidades propias del monitor, el promotor puede delegar en él otras actividades como:

- Selección de centros: Antes de iniciar un ensayo clínico, es preciso asegurarse que los centros que potencialmente podrían participar reúnen las características ideales para desarrollar el estudio. En este momento se revisa que cumplan con los requisitos adecuados relativos a personal, potencial de pacientes, instalaciones, disponibilidad de equipos necesarios y de tiempo estimado para su realización. Tras explicar con detalle el estudio y los procedimientos que

implica, se solicita información acerca de cómo han planeado la logística del ensayo, experiencia previa en investigación y en la patología objeto de estudio, el volumen de pacientes en el centro con esa patología y ensayos que espera realizar. Con esto no solo se asegura la viabilidad en cuanto a recursos, personal, sino también se identifican otros estudios que puedan competir en plazos de realización o en pacientes. De este modo se asegura que el equipo investigador dispone del tiempo y los recursos necesarios para incluir los pacientes requeridos. Tras recopilar toda esta información, el monitor preparará un informe que se utilizará para la selección final de los centros participantes por parte del promotor.

- Realizar y mantener el archivo de los documentos esenciales de ensayo clínico. Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con BPC y con todos los requisitos legales pertinentes. Estos documentos son los que habitualmente son auditados e inspeccionados como parte del proceso de confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos. El monitor puede, si se le delega, preparar los archivos correspondientes, al inicio del estudio, para guardar la documentación que se vaya generando a lo largo del mismo y que debe conservarse hasta 25 años después de finalizado el estudio según establece la legislación vigente.

El archivo maestro de un ensayo está compuesto por dos partes:

- Archivo promotor: documentación propia del promotor, incluirá toda la documentación del ensayo necesaria para la aprobación, seguimiento y finalización del ensayo.
- Archivo investigador: documentación del centro donde se lleva a cabo el reclutamiento y tratamiento de los pacientes. Este archivo incluye el archivo de farmacia y la documentación que aplica al centro en concreto y al equipo investigador de éste, además de la documentación general del ensayo que aplica.

Ambas partes pueden unificarse en un solo archivo en el caso de que el investigador y el promotor coincidan en la misma persona

El monitor deberá actualizar estos archivos a medida que se vayan generando documentos durante el ensayo y los revisará periódicamente para asegurarse de que están completos y correctamente archivados.

El monitor prepara el archivo al inicio del estudio y le proporciona su parte al equipo investigador en la visita de inicio, explicándoles la documentación incluida y la importancia de conservar los documentos en un lugar seguro a lo largo del estudio. Posteriormente, en cada visita al centro lo revisará y actualizará. Una vez finalizado el estudio, se revisará para asegurarse de que está completo y preparará su archivo definitivo.

En la norma BPC, vienen detallados los documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico antes, durante y después de completar la fase clínica del ensayo.

- Farmacovigilancia: al inicio del estudio el monitor forma al equipo investigador para la identificación de eventos adversos y cómo registrarlos, documentarlos y notificarlos (en caso de que sea preciso). Generalmente, queda delegada en el monitor, durante la duración del ensayo, el seguimiento de los eventos adversos y su notificación al promotor y a las autoridades competentes.

## **DESVIACIONES Y VIOLACIONES DE PROTOCOLO**

Todos los participantes en un ensayo clínico están obligados a cumplir el protocolo sin ninguna desviación a lo que éste especifica. Las desviaciones o violaciones de protocolo se definen como un incumplimiento con el protocolo. Si se producen desviaciones éstas siempre deberán ser justificadas.

Según su magnitud y el modo en que afecte a la validez de los datos, la seguridad del paciente o la calidad del ensayo éstas pueden considerarse leves, mayores o graves y críticas o muy graves, de acuerdo a las siguientes definiciones:

- Leves: no afecta adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos.
- Mayores o graves: Desviaciones que pudieran afectar/haber afectado adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos.

- Críticas o muy graves: Desviaciones que afectan/hayan afectado adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos. Este tipo de desviaciones también se denominan violaciones de protocolo, por considerarse el resultado de una violación de los principios éticos.

Las desviaciones leves serán comunicadas por el monitor al promotor por medio de los informes que realizará tras cada visita. En el caso de desviaciones mayores o críticas, además de documentarlas en los informes de monitorización, deberá informar inmediatamente por escrito al promotor para que establezca las acciones correctoras a emprender y cómo proceder, incluida la notificación expeditiva a entes regulatorios si fuese preciso. Cualquier medida a adoptar o decisión, deberá quedar documentada por escrito, así como el seguimiento hasta su finalización.

Aquellas desviaciones que pudieran afectar a la validez de los datos serán comunicadas al responsable de la gestión de datos y estadística del proyecto, para una evaluación adecuada que permita tomar la decisión de si incluir esos datos y cómo incluirlos.

El monitor deberá mantener actualizado un registro de todas las desviaciones. Las desviaciones mayores o críticas se listarán en los informes anuales y de cierre del ensayo. Este listado completo de las desviaciones acontecidas se detallará en el informe final del estudio.

El incumplimiento del protocolo conlleva consecuencias (generalmente la intervención por parte del promotor para asegurar su cumplimiento). Pero si se identifica un incumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/institución, además puede ocurrir que el promotor o la autoridad responsable decida:

- Finalizar la participación de dicho investigador/institución en el ensayo.
- Auditar o Inspeccionar el ensayo y/o el centro.
- Sancionar a los responsables.

## **INFORMES DE MONITORIZACIÓN**

El Informe de monitorización pertenece al conjunto de informes que se generan en un ensayo clínico. Así los Informes de Seguimiento, Informes Periódicos de Seguridad e Informes Finales, son el grupo de los documentos esenciales de un ensayo clínico. El Informe de Seguimiento es un resumen del estado del estudio que se presenta anualmente al Comité Ético, el Informe Periódico de Seguridad recoge

la información de seguridad del medicamento a nivel nacional e internacional y el Informe Final conlleva una descripción con las consideraciones estadísticas y clínicas de los resultados obtenidos.

En relación al Informe de Monitorización y siguiendo BPC el monitor deberá presentar un informe escrito al promotor después de cada visita al centro de investigación o después de cada comunicación relacionada con el ensayo.

Los informes deberán incluir:

- La fecha de visita e informe, códigos de estudio y centro, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otra persona con la que se contacte.
- Resumen de los aspectos revisados por el monitor y sus comentarios referentes a todos los hallazgos o hechos, desviaciones o deficiencias relevantes, así como las conclusiones, y acciones realizadas o a llevar a cabo y/o acciones recomendadas con el fin de garantizar el cumplimiento.

La revisión y seguimiento del informe de monitorización con el promotor deberá estar documentada por el representante designado por el promotor.

Por ello, cada visita o comunicación relevante con el centro suele documentarse y comunicarse al promotor en un plazo breve de tiempo. Con este fin, los monitores de ensayos clínicos redactan un Informe de Monitorización sobre cada visita que envían al promotor (o en quién este delegue) dentro de un plazo de tiempo que se habrá establecido previamente en el Plan de Monitorización.

El contenido de cada informe dependerá de los ítems revisados en cada visita. Suele ser recomendable el uso de modelos diseñados de manera previa al inicio de la monitorización del estudio. Estos modelos generalmente son aportados por el promotor que así asegura que todas las actividades necesarias estarán reflejadas.

Según las actividades previstas en el plan de monitorización para cada momento, podemos distinguir:

- Informe de Visita de Selección: dirigido a documentar las actividades que se realizan para evaluar o determinar si el investigador y su equipo (si se precisa), y el centro tienen las calificaciones, intereses y recursos necesarios para desarrollar la fase clínica del estudio con éxito.
- Informe de Visita de Inicio: en él se describirán las actividades que se llevan a cabo en la apertura del centro y las previas al inicio a apertura del reclutamiento en el centro. Será imprescindible documentar las acciones que se realizan

para capacitar y formar al investigador y todo el personal del centro (investigadores, coordinadores, farmacéuticos, técnicos, etc) en todos los aspectos necesarios, disponibilidad de todo el material y requisitos necesarios.

- Informes de Visitas de Monitorización: tras la inclusión del primer paciente y hasta el cierre de la base de datos tendrán lugar varias visitas al centro con el propósito de verificar el cumplimiento con el protocolo, BPC y la normativa vigente. Los informes que se realicen tras estas visitas contendrán la información suficiente para documentar al menos el consentimiento informado; los criterios de selección; seguimiento de seguridad; verificación de datos; posibles desviaciones y violaciones de protocolo; manejo de productos de investigación y mantenimiento del archivo. En este informe se especificarán las desviaciones encontradas en esa visita y las acciones tomadas en consecuencia, incluso si fuera necesario la reevaluación del equipo o formarles de nuevo. Se redactará un informe de monitorización por cada visita de monitorización que se realice.
- Informe de Visita de Cierre: su objetivo es documentar que el centro ha finalizado su participación en el estudio. Para ello se verificará que no queda ningún asunto pendiente ni ningún ítem digno de atención. Al menos se asegurará una conclusión ordenada y la conciliación de los documentos esenciales, el investigador debe comprometerse a guardar estos documentos en un lugar seguro durante el periodo establecido.
- Informes de contacto telefónico: se redactarán informes sobre cualquier contacto telefónico que se considere relevante con el equipo investigador.

Los Informes de Monitorización remitidos al promotor deben ser devueltos al monitor una vez revisados con el fin de asegurar el correcto seguimiento del estudio en general y, en particular, de cualquier desviación o problema identificado y la pertinencia de las acciones tomadas. Tras la revisión y aceptación por ambas partes los informes deberán ser firmados por el promotor o persona en quien este delegue.

### **PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO (PNTs).**

Los procedimientos normalizados de trabajo son instrucciones escritas y detalladas sobre cómo realizar una función con el fin de lograr la uniformidad en la realización de esta. Unificar el modo en que se lleva a cabo una función específica aumenta la homogeneidad de los datos que se recogen.



El promotor de ensayos clínicos es responsable de aportar los PNTs que aseguren que el ensayo sea realizado de acuerdo con el protocolo, BPC y la normativa vigente. Por tanto, la existencia de estos procedimientos también se convierte en un requisito que asegura la calidad del ensayo clínico.

El Real Decreto 1090/2015, recoge:

- la responsabilidad del promotor de “establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con PNTs escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, BPC y lo dispuesto en este Real Decreto”
- la responsabilidad del monitor de “trabajar de acuerdo a los procedimientos normalizados de trabajo del promotor”.

Son necesarios procedimientos normalizados escritos para la mayoría de las actividades relacionadas con un ensayo clínico, especialmente en ensayos clínicos multicéntricos, con el fin de garantizar que se realizan de forma uniforme y homogénea.

Todos los procedimientos constan, al menos, de los siguientes epígrafes:

- **Objetivo:** Define la actividad o función objeto del procedimiento.
- **Ámbito de aplicación:** Especifica los límites de aplicación del procedimiento.
- **Desarrollo:** Detalla cómo se deben desarrollar las actividades del procedimiento.
- **Responsabilidades:** Quién es el responsable de la ejecución de las acciones descritas en el procedimiento.

Los procedimientos se deben redactar de forma clara y concisa, de modo que sean fácilmente comprensibles por todas las partes implicadas en él y evitar dudas en la interpretación. El idioma utilizado será el común a todos los implicados en proceso (generalmente inglés en el caso de ensayos clínicos internacionales).

Los PNTs son de lectura y cumplimiento obligatorio para el personal que los va a aplicar. Pueden ser actualizados o modificados y el personal implicado está obligado a conocer y seguir la última versión aprobada, por lo que se debe fechar y versionar estos documentos.

Generalmente, el promotor de ensayos clínico dispone de sus propios PNTs, pero si esto no es así el promotor puede decidir utilizar los de la CRO contratada para el estudio.

Suelen existir procedimientos normalizados para las siguientes actividades:

- Selección de centros.
- Realización, revisión, aprobación y distribución de documentos.
- Inicio de Ensayo Clínico.
- Solicitud, manejo, dispensación, recuento y devolución de medicamentos en investigación.
- Manejo de muestras.
- Monitorización de centros.
- Manejo y gestión de datos.
- Farmacovigilancia.
- Cierre de ensayo clínico.

De manera adicional a los PNTs pueden elaborarse otros documentos para el ensayo con el objetivo que garantizar si se precisa aspectos que aplicaran de manera específica a ese estudio.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial.
- Normas de Buena Práctica Clínica – Guía Tripartita armonizada de la ICH (CPMP/ICH/135/95).
- 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 de 2015).
- Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.
- Reglamento (EU) N° 536/2014, de 16 de abril, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015).

# Capítulo 9 Medicación utilizada en un ensayo clínico

---

Concepción Martínez Nieto

*Adjunto Servicio de Farmacia.*

*Miembro del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).*

*Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.*

*Miembro Grupo Coordinador Ensayos Clínicos. SEFH.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Gestión del medicamento objeto del ensayo clínico
- Inicio del ensayo clínico
- Fabricación/importación del medicamento de ensayo
- Adquisición del medicamento
- Recepción de la medicación
- Custodia de la medicación
- Prescripción de muestras
- Dispensación de muestras
- Manipulación o elaboración de muestras
- Devolución de muestras
- Destrucción de muestras
- Monitorizaciones
- Cierre del ensayo clínico
- Archivo de documentación
- Sistema de alertas
- Referencias bibliográficas

## INTRODUCCIÓN

En el ámbito del medicamento, antes de aprobar un nuevo fármaco para su prescripción y empleo de la población general, debe haber ensayado su eficacia, comprobada su seguridad y ser comparado con las terapias disponibles.

La investigación con nuevos fármacos se inicia con estudios preclínicos, que proporcionen una base sólida para demostrar que un determinado fármaco proporciona beneficios terapéuticos que justifiquen la investigación en seres humanos y realizar ensayos clínicos (fase I,II,III) y una vez comercializado se puedan seguir realizando estudios clínicos para actualizar el perfil de seguridad del fármaco durante toda su vida (fase IV).

Los ensayos clínicos controlados son necesarios para la autorización de un medicamento, de acuerdo con la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (dedica su título III a los ensayos clínicos) y se desarrolla mediante el RD 1090/2015. Por su parte la CE ha venido publicando diferentes directivas para regular los ensayos clínicos hasta el actual reglamento 536/2014.

Se entiendo por ensayo clínico:

“Estudio clínico”: toda investigación relativa a personas destinada a:

- 1.º Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
- 2.º Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
- 3.º Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

“Ensayo clínico”: Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.
- 2.º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.
- 3.º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual

En la realización de un ensayo clínico intervienen:

1. Promotor, investigador principal, monitor.
2. Sujetos del ensayo clínico.
3. Medicamentos objetos del ensayo clínico.

Se pueden dar las siguientes situaciones:

- a) Principio activo no autorizado como especialidad farmacéutica en ningún país. Medicamento en investigación.
- b) Principio activo no autorizado como especialidad farmacéutica en España.
- c) Especialidad farmacéutica autorizada en España, pero que se pretende utilizar en condiciones de uso distintas de las autorizadas.

En los dos primeros casos, se necesita la autorización previa de la AEMPS. En el tercer caso, sólo se podrá realizar dentro de un ensayo clínico (Fase IV) para un conjunto de pacientes o si se utiliza para un paciente aislado, se tramitará según Real Decreto 1015/2009 de Medicamentos en situaciones especiales.

## Definiciones

**Medicamento en investigación:** el que se está sometiendo a pruebas o utilizado como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico.

**Medicamento auxiliar:** Medicamento utilizado para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo, pero no como medicamento en investigación

**Medicamento en investigación autorizado:** medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) 726/2004, o bien, en cualquier Estado miembro implicado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, con independencia del etiquetado que se utiliza como medicamento en investigación.

**Medicamento auxiliar autorizado:** medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) 726/2004, o bien, en cualquier Estado miembro implicado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, con independencia del etiquetado, que se utiliza como medicamento auxiliar.

## GESTIÓN DE MEDICAMENTOS OBJETOS DEL ENSAYO CLÍNICO

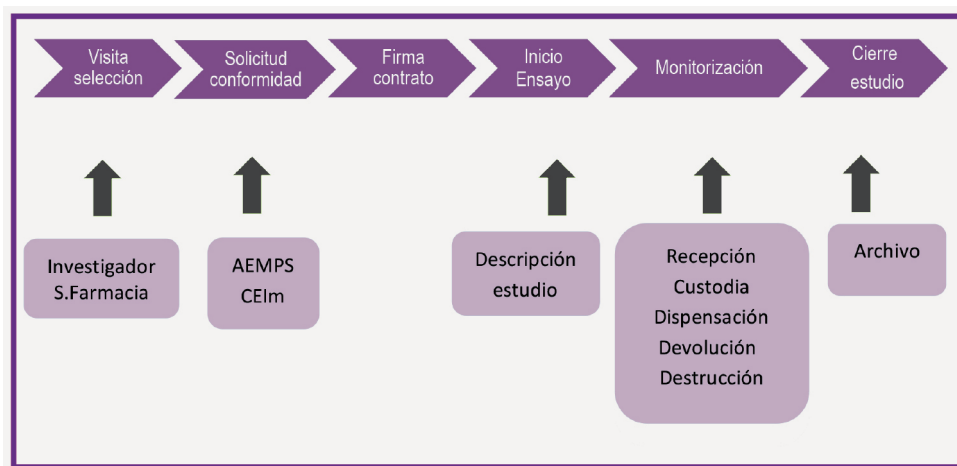
La investigación clínica exige la constitución de equipos interdisciplinarios que permitan conseguir un desarrollo más eficaz del ensayo clínico. El Servicio de Farmacia contribuye al desarrollo de los ensayos clínicos en el hospital a través de la gestión de las muestras para el ensayo, pero también proporcionando apoyo logístico a los investigadores y promotores garantizando la correcta utilización de los medicamentos del ensayo, colaborando en la monitorización de los estudios y dando soporte al CEIm en el seguimiento de los ensayos.

Asimismo, el servicio de farmacia puede asumir otras muchas funciones en la ejecución del ensayo clínico como el seguimiento y la información del ensayo, que puede contribuir a conseguir un mejor resultado.

Es necesario que el servicio de farmacia, disponga de unos procedimientos adecuados que garanticen la gestión, manejo, conservación y uso de las muestras objeto de estudio cumpliendo en todo momento las Buenas Prácticas Clínicas.

En este capítulo repasaremos todos los procesos relacionados con la gestión del medicamento en investigación, que pueden realizar los servicios de farmacia, englobando tanto las que están definidas en la legislación vigente (recepción, custodia y dispensación de ensayos), como las que puede llevar a cabo según el protocolo, previo acuerdo entre promotor y farmacia.

### Etapas en el desarrollo del ensayo clínico.



## INICIO DEL ENSAYO

Previo al comienzo del ensayo, se realiza una Visita de Inicio en el Servicio de Farmacia.

Esta visita tiene como objetivo el recoger la documentación que el promotor debe aportar para poder iniciar el ensayo clínico (EC), así como establecer los procedimientos y requisitos generales para el correcto desarrollo del estudio.

La documentación del estudio puede ser aportada por el monitor en el momento de la visita o haber sido enviada a la farmacia con anterioridad. Dicha documentación puede entregarse en papel o en formato digital.

El servicio de farmacia se asegurará de tener copia de los siguientes documentos:

1. Aportaciones necesarias:
  - a) El dictamen favorable emitido por un CEIm del territorio nacional que será único y vinculante.
  - b) La resolución de autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
  - c) La conformidad de la dirección del centro participante que se expresará mediante la firma del contrato entre el promotor y el centro. Este contrato podrá formalizarse en cualquier momento y será efectivo cuando el ensayo clínico sea autorizado por la AEMPS y disponga del dictamen favorable del CEIm para la realización del ensayo en dicho centro.
2. Otros documentos:
  - a) Protocolo en español (al menos el resumen)
  - b) Manual del investigador o ficha técnica si el fármaco está ya comercializado.

En la visita de inicio, el monitor dará a conocer y explicará una serie de datos:

1. Protocolo: el monitor explicará brevemente en qué consiste el estudio, cuál es su diseño, características del producto estudiado. Número previsto de pacientes a incluir, etc.
2. Datos del investigador principal (IP) y de los colaboradores que pueden prescribir los medicamentos del estudio.



3. Datos de contacto del monitor, nombre, teléfono y dirección de correo electrónico.
4. Manual de preparación de las muestras, en el caso de que deba hacerse en el servicio de farmacia.
5. Certificado de análisis de las muestras.
6. Clarificar la responsabilidad del servicio de farmacia y el monitor del estudio en cuanto a los aspectos que afecten a la medicación, solicitud de nuevos envíos de medicación, contabilidad para los reabastecimientos, asignación de medicación por pacientes, reetiquetado de muestras, control de caducidades, etc.
7. Información de utilidad para la farmacia referente a las muestras:
  - a. Aportación de la medicación. En los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico, o en aquellos en los que exista común acuerdo con la dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se podrán acordar con el centro otras formas de suministro, especialmente cuando el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el estudio. En ningún caso, deberá suponer un coste adicional para el paciente.
  - b. Circuito de dispensación.
  - c. Forma de notificar la recepción de la medicación.
  - d. Método de activación de la medicación.
  - e. Control de stock de medicación.
  - f. Requerimientos de conservación de las muestras y control de las condiciones de conservación.
  - g. Proceso de aleatorización y asignación de las muestras, se debe establecer quien realizará tanto la aleatorización del paciente a cada grupo de tratamiento.
  - h. Dispensación de muestras, puede realizarse directamente al paciente, al equipo investigador o a la unidad de mezclas intravenosas y citostáticos para su elaboración y posterior administración al paciente.
  - i. Manipulación de la medicación: precauciones para no romper el ciego en caso de medicamentos no enmascarados de estudios doble ciego, normas/

del manejo de medicamentos citostáticos, mantenimiento de la cadena de frío, etc.

- j. Procedimiento de devolución de las muestras al promotor al finalizar al ensayo.
- k. Procedimiento de destrucción de la medicación.

También se establece la forma de contacto (vía telefónica o correo electrónico) a lo largo del estudio.

En los formularios de delegación de tareas quedarán registrados los datos (nombre, firma, iniciales) del personal implicado en el ensayo clínico, así como las tareas delegadas por el IP.

## **FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN**

Según el RD 1090/2015 se entiende por “Fabricación”: la fabricación total o parcial, así como las operaciones de división, acondicionamiento y etiquetado (incluido el enmascaramiento).

La fabricación de muestras para investigación está regulada por la siguiente legislación:

- Anexo VI. Etiquetado de los medicamentos en investigación y de los medicamentos auxiliares. Reglamento 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

Mientras no sea de plena aplicación el citado reglamento, en España sigue siendo aceptable la aplicación del anexo 13 “Fabricación de medicamentos en investigación” de las Normas de Correcta Fabricación.

- Art. 34. RD 1090/2015. Fabricación e importación de los medicamentos en investigación o medicamentos auxiliares.
- Título IV. Directiva 2001/83/CE del parlamento europeo y del consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Los fabricantes e importadores que fabriquen e importen los medicamentos en investigación deberán contar con la autorización para su realización según el RD 824/2010, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de

principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.

El titular de la autorización deberá cumplir los siguientes requisitos:

- Disponer de los medios personales, materiales y técnicos necesarios según el RD 1564/1992 de 18 de diciembre.
- Disponer de los medicamentos en investigación o autorizados.
- Permitir el acceso a sus instalaciones a los inspectores.
- Permitir que la persona cualificada o el director técnico pueda cumplir con las funciones establecidas en función de su cargo.
- Respetar los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de medicamentos previstos en la normativa europea.

Dicha autorización no se exigirá para el reetiquetado o el reacondicionamiento, en caso que se realice en un servicio de farmacia autorizado de un centro participante, siempre que los medicamentos en investigación se utilicen en los hospitales, centros de salud o clínicas que participen en el estudio.

En caso de que un promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un servicio de farmacia autorizado de un centro participante desee realizar una autorización de fabricación distinta de las descritas anteriormente, deberá solicitar una autorización previa a la AEMPS y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto y deberá aportar la siguiente documentación:

1. **ESCRITO DE SOLICITUD de autorización de fabricación** en el que conste: el título del ensayo, el nº EudraCT, el servicio de Farmacia y los medicamentos a los que se refiere. La solicitud ha de ir firmada por PROMOTOR y el responsable del SERVICIO DE FARMACIA.
2. **PROTOCOLO (o resumen del protocolo):** Incluirá información completa sobre las operaciones de fabricación a realizar en el Servicio de Farmacia, o bien se hará referencia al documento del ensayo en que conste dicha información. Este documento sólo debe remitirse una vez con la solicitud del ensayo.

3. **DOCUMENTO EQUIVALENTE A LA PARTE DE CALIDAD DEL EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN** donde conste:
  - **Las operaciones de fabricación** de que se trate: tipos de placebo y enmascaramiento que se pretenden realizar, indicando los medicamentos y formas farmacéuticas a los que se refiere.
  - El **proceso de fabricación y control**, con la documentación correspondiente.
  - La **identificación** del lugar de fabricación, especificando los locales, el equipo técnico y los medios de control.
4. **CONFORMIDAD Y ACEPTACIÓN del Director del Centro** donde se van a realizar las operaciones de fabricación. (anexo 1B)
5. **PNT de distribución de los medicamentos en investigación**, cuando el servicio de Farmacia vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo.

**Información mínima que debe contener el documento de calidad del expediente del medicamento en investigación:**

- Breve descripción de la medicación del ensayo.
- Descripción de las operaciones de fabricación, indicando:
  - Medicamentos y formas farmacéuticas de partida (o materias primas si procede).
  - Excipientes utilizados si procede.
  - Descripción del material e instalaciones.
  - Indumentaria e higiene del personal.
  - Proceso de fabricación.
  - Composición del producto final, indicando principio activo y excipientes.
- Descripción del proceso de acondicionamiento, incluyendo muestras de las etiquetas que se utilizarán.
- Descripción de los controles de calidad durante y al final del proceso.
- Tiempo de conservación de la documentación y muestras de referencia, así como número de unidades de cada lote que se tomarán como muestra de referencia.

- Personal dedicado a la fabricación del medicamento en investigación y sus responsabilidades. Formación del personal, especificando que se han impartido sesiones formativas sobre las Normas de Correcta Fabricación.
- Procedimiento de tratamiento de reclamaciones.
- Procedimiento de tratamiento de devoluciones y retiradas.

### **Información mínima que debe contener el PNT de distribución del medicamento en investigación**

- Descripción del método de distribución utilizado, detallando los medios que se utilizan para mantener y garantizar la cadena del frío, en aquellos medicamentos que lo requieran.
- Modelo del documento que se utilizará para la solicitud del medicamento en investigación.
- Documentación utilizada para el registro de los envíos de medicación.
- Procedimiento de tratamiento de reclamaciones.
- Procedimiento de tratamiento de devoluciones y retirada.

## **ADQUISICIÓN**

El promotor podrá adquirir los medicamentos incluidos en el ensayo a través de los almacenes mayoristas y los laboratorios farmacéuticos previa presentación de la autorización de la AEMPS.

Los medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares comercializados en España, una vez finalizado el ensayo, se podrán usar en la práctica clínica habitual, en las condiciones estipuladas en su autorización de comercialización, aquellos envases sobrantes inalterados, con la autorización previa del promotor.

## **RECEPCIÓN**

El proceso de recepción comprende los procedimientos de verificación, confirmación del envío, registro de la entrada y archivo.

### **Verificación del envío**

Durante el proceso de verificación se validará que el envío de las muestras coincide con el albarán de entrega. Se identificará el código del ensayo, el centro, las unidades enviadas, el número de kits, el lote y la fecha de caducidad.

También se comprobará la integración física de las muestras y las condiciones de conservación durante el transporte, fundamental en muestras termolábiles. Los envíos deberán contener un registrador de temperatura, que se leerá en el centro para comprobar que la temperatura ha sido correcta.

Existen varios tipos de dispositivos, algunos contienen en su interior un rollo de papel térmico en el que se va anotando con una plumilla un gráfico continuo de temperatura. Cuando se recibe, hay que cortar el precinto, abrir el dispositivo, desenrollar el papel, fotocopiar el registro para enviarlo al promotor como prueba de que se ha mantenido la cadena de frío. Otros, los más comunes, son sistemas electrónicos que registran la temperatura durante todo el transporte. A la llegada del envío al centro, se deberán parar apretando un botón para detener el registro en el momento de la recepción y comprobar si aparece un símbolo de alarma (cadena de frío rota) o un símbolo "OK" (temperatura correcta, medicación apta para su uso). Algunos tienen un USB que permite descargar e imprimir la gráfica de temperatura durante el transporte. En el caso de que haya sufrido una desviación de temperatura se pondrá la medicación en cuarentena y se contactará con el monitor del estudio.

### **Comprobación del etiquetado**

En el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de los medicamentos en investigación o auxiliares no autorizados deberá aparecer la siguiente información:

- a) La que permita identificar a las personas de contacto o implicadas en el ensayo clínico.
- b) La que permita identificar el ensayo clínico.
- c) La que permita identificar el medicamento.
- d) La relativa a la utilización del medicamento.

El etiquetado debe cumplir los requisitos de la Directiva 2003/94/CE que establece los principios y directrices de las prácticas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano, el

artículo 15 se refiere al etiquetado de las muestras, dice: “el etiquetado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación”. En el Anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación, se establece que información debe constar en el etiquetado tanto en el envase primario como en el embalaje exterior. La información debe ser claramente legible.

La información deberá figurar al menos en la lengua oficial del Estado (art.35. RD 1090/2015).

### **Confirmación del envío**

Una vez verificado el envío, y habiendo firmado y fechado el albarán, deberá confirmarse la recepción. El promotor nos indicará el modo de confirmación. Estos pueden ser:

**1. Correo ordinario.** Enviar una copia del acuse de recibo por correo ordinario, al monitor del estudio. Esta práctica apenas se realiza.

**2. Fax.** Enviar el acuse de recibo por fax al monitor

**3. Sistema IVRS.** Llamar a un sistema telefónico automático. Se trata de realizar una llamada a un teléfono gratuito, accediendo a través de un número de identificación y contraseña, de manera que se van eligiendo diferentes opciones dentro de un menú, hasta teclear en el teléfono o decir de viva voz el número de envío, o los números de kits enviados, puntualizando los que se han recibido correctamente y los que no.

**4. Sistema IWRS.** Realizar el acuse de recibo a través de una página web, también se utiliza un número de identificación y una contraseña. Es mucho más rápido que la llamada telefónica y más gráfico.

Estos dos últimos sistemas tiene la ventaja de automatizar los envíos de medicación, de manera que no hay que estar pendiente de solicitar nueva medicación.

El inconveniente es que el acceso a estos sistemas es unipersonal e intransferible y sólo pueden llamar o entrar en el sistema las personas autorizadas, entrenadas con sus claves personales.

Normalmente, el sistema automático reenvía por fax o un e-mail confirmando la correcta recepción del acuse de recibo.

### **Registro de la entrada y archivo**

Para poder llevar la trazabilidad del proceso, se dará entrada en el programa informático o en su defecto se hará un registro manual especificando la fecha de recepción, descripción de las muestras, cantidad, números de kits, lote y fecha de caducidad.

Se archivará el albarán y los certificados de análisis (si los hay) junto con el resto de documentación del ensayo. No es necesario enviar certificados de análisis de las muestras en medicamentos autorizados, reetiquetados como muestras de investigación.

### **CUSTODIA DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN**

La legislación actual establece que los servicios de farmacia del hospital donde se realizan los ensayos clínicos con medicamentos, se encargarán de la recepción, custodia y dispensación de la medicación.

Las muestras de ensayos clínicos, deben localizarse en un área específica para este fin, que cumpla las condiciones de seguridad, con acceso restringido y que se encuentren separadas del resto de la medicación del servicio de farmacia.

Las muestras se ubicarán según sus condiciones de estabilidad:

- zona de almacenamiento a Temperatura ambiente (15-25°C)
- zona de almacenamiento de termolábiles (neveras 2-8°C)
- zona de congeladores. Normalmente de (-20°C, -40 °C o -70 °C)

La ubicación de las muestras se puede ordenar por código de ensayo, por promotor, por servicio o sin ningún orden, según se disponga de espacio libre en el área.

Es importante disponer de un sistema que facilite la localización de las muestras. Lo más común suelen ser listados con los ensayos activos donde se refleje la ubicación o estar incluida en el programa informático que se utiliza para la gestión de las muestras. El sistema informático nos indicará donde está la muestra cuando la vayamos a dispensar o ubicar tras una recepción.

Existen diferentes sistemas de almacenamiento de los medicamentos de ensayo clínico, desde simples estanterías a sistemas automatizados o robotizados. Los sistemas automatizados pueden disminuir los errores de la dispensación al ser necesaria la introducción de un código. Además permiten el control del stock y de la fecha de caducidad de las muestras.



### **Control de caducidades**

Deberemos tener un sistema de control de caducidades, de forma que se garantice que no se van a dispensar medicamentos caducados o con fecha de caducidad muy próxima a la dispensación.

- En el caso de estudios abiertos la medicación se almacenará por lotes de forma que se dispense antes la más próxima a caducar
- En el caso de medicación doble ciego, se almacenará de forma que se facilite la localización de ese determinado kit a la hora de dispensar.

Las muestras caducadas, deberán identificarse y separarse del resto, para su posterior devolución al promotor o destrucción según los casos.

### **Reetiquetado**

En ocasiones el promotor realiza reetiquetado de muestras cuya fecha de análisis ha finalizado. El promotor realiza periódicamente reanálisis de las muestras que aseguran un periodo de caducidad mayor.

El reanálisis puede ser llevado a cabo por el monitor o delegar en el farmacéutico, en cualquier caso, el promotor deberá suministrar las etiquetas con la nueva fecha de caducidad.

El reetiquetado se realizará siguiendo las normas de BPC. Se adherirá la etiqueta en un lugar visible, lo más cercano a la fecha anterior, tachando, sin ocultar la fecha anterior. El monitor deberá facilitar el nuevo certificado de análisis que se archivará con el resto de documentación del ensayo. Se dejará constancia por escrito del proceso, anotando las etiquetas recibidas, las utilizadas y las que han sobrado. El documento que certifique el proceso de reetiquetado será firmado por el monitor y el farmacéutico. Se guardará copia en el archivo del ensayo.

### **Control de temperatura**

Para asegurar que las muestras se mantienen a temperatura correcta y que no se producen desviaciones, se utilizan distintos sistemas de control en todos los almacenes (temperatura ambiente, neveras y congeladores)

Existen distintos métodos:

- Termómetros de máximos y mínimos, ya en desuso. Se registra manual y diariamente la temperatura máxima y mínima alcanzada y se apunta y firma en una hoja de registro.
- Discos automáticos conectados a las neveras, que registran temperatura con una plumilla, durante un determinado periodo de tiempo, habitualmente una semana, transcurrido el cual se reemplaza por uno nuevo y se guarda como registro.
- Dispositivos que hacen registros cada determinado tiempo y que se descargan posteriormente en el ordenador mediante USB. Cuando se descargan se realiza una copia desde el último registro.
- Sistemas automatizados que funcionan por ondas de radiofrecuencia y se compone de un emisor por cada equipo en que medimos la temperatura (ambiente, neveras, congelador) y un receptor conectado a un ordenador donde se vierten automáticamente los registros, pudiendo sacar gráficas de la temperatura alcanzada en un determinado equipo en el periodo que se desee. (Figura 1).



Figura 1.

Estos sistemas disponen de una alerta visual, que permite desde el ordenador ver si hay alguna desviación de la temperatura en alguno de los equipos, por un cambio de color.

También disponen de sistemas de alerta por correo electrónico y por SMS que se pueden programar para que envíen un aviso a un teléfono móvil en caso de desvío de temperatura cualquier día de la semana a cualquier hora.

Las neveras pueden tener un sistema de alarma acústico que se activará ante cualquier desviación de T<sup>a</sup>. Algunos modelos pueden tener el registrador de temperatura incorporado.

Si se produce una desviación de temperatura significativa por su duración o por la temperatura registrada se contactará con los monitores de los ensayos afectados acompañándolo con copia de los registros de temperatura que avalen lo que se señala.

Esta medicación debería quedar en cuarentena, hasta que el promotor decide si puede ser utilizada para el ensayo o debe ser retirada y reemplazada.

Los registros de temperatura podrán consultarse en el Servicio de Farmacia durante la visita de monitorización.

## **PRESCRIPCIÓN DE MUESTRAS**

Las muestras deberán ser solicitadas por un miembro del equipo investigador en un documento específico para la prescripción de muestras de ensayo clínico o mediante la prescripción electrónica. La prescripción electrónica evitará los errores que se pueden producir por una mala cumplimentación del impreso.

### **Requisitos de la prescripción**

La prescripción debe venir fechada y firmada por el investigador principal o alguno de sus colaboradores médicos.

El modelo de prescripción debe incluir la identificación del ensayo, del médico prescriptor, del paciente (nº identificativo dentro del ensayo) y de la medicación a dispensar, necesarios para la correcta dispensación, cumpliendo en todo momento con la ley de protección de datos.

## **DISPENSACIÓN DE MUESTRAS DE INVESTIGACIÓN**

En el proceso de dispensación se distinguen varias fases:

### **Procedimiento de dispensación**

Se elaborará una ficha por ensayo, donde se describirá el procedimiento propio del mismo, que medicación se debe dispensar en cada visita y paciente, en su caso si debe

anotarse el nº de kit, si se debe separar alguna solapa de la medicación a entregar, la ubicación de las muestras y/o material sanitario correspondiente. También se detallará que hacer con la medicación devuelta por el paciente. La ficha del ensayo puede estar detallada en el propio programa informático, si se dispone de él.

### **Validación de la prescripción.**

Las prescripciones son validadas por un farmacéutico. Se comprobará que el documento de prescripción está debidamente cumplimentado y se ajusta a lo establecido en el protocolo, con atención especial al esquema de dosificación y duración del tratamiento.

### **Comprobación de las condiciones de conservación y de la fecha de caducidad**

Antes de dispensar, se comprobará que la medicación está apta para su entrega al paciente (cumple con la temperatura adecuada y la fecha de caducidad de la medicación es mayor que el periodo de tiempo que cubre la dispensación).

### **Acto de dispensación**

Se procederá a dispensar el medicamento solicitado, número de envases en ensayos abiertos o nº kit correspondiente en el caso de ensayos doble ciego. Se anotará en el envase la fecha de dispensación y el nº de paciente, para facilitar su posterior comprobación en la visita de monitorización por parte del monitor. Se realizarán las acciones pactadas en el procedimiento de dispensación.

### **Registro de la dispensación**

En el impreso de prescripción/dispensación se anotarán las muestras dispensadas (descripción y cantidad), así como los lotes y fecha de caducidad, la fecha de dispensación y la firma del profesional que dispensa. Cada dispensación quedará registrada de forma manual o en la aplicación informática correspondiente.

La dispensación puede realizarse de varias maneras:

- **Directamente al paciente** que acude con la prescripción al servicio de farmacia, donde el farmacéutico o personal autorizado del área de ensayos se la entregará. El paciente firmará el documento de recepción de la dispensación.

En el acto de la dispensación, el farmacéutico realizará atención farmacéutica, informando aspectos del medicamento (forma de administración, conservación...) y concienciará al paciente sobre la importancia de la adherencia y cumplimiento del tratamiento. Se le comentará que hacer con los envases usados, parcialmente utilizados o no utilizados. (Figura 2).

<p><b><u>INFORMACIÓN AL PACIENTE DE ENSAYOS CLÍNICOS</u></b></p> <p>Usted ha decidido participar en un Ensayo Clínico cuyos datos son:</p> <p style="text-align: center;">Número: 00000 Código del Ensayo: ABCDEFG Nº paciente: 007</p> <p>Usted deberá realizar todas las visitas que su médico le indique. En alguna de ellas, su médico le entregará una receta para recoger la medicación. En esta hoja se le explican algunas cuestiones que pueden ayudarle con su tratamiento, por lo que deberá llevarla en cada una de las visitas.</p> <p><b><u>¿Cómo debo tomar la medicación?</u></b> Es muy importante que tome correctamente la medicación y que no se salte ninguna dosis.</p> <p>El fármaco <b>XXX/ forma farmacéutica/ Dosis</b> se administrará por <b>vía YYY, con/sin comida, cada Z horas.</b></p> <p><u>Observaciones:</u></p>	<p><b><u>¿Cómo debo conservar la medicación?</u></b> La medicación del Ensayo deberá conservarla, siempre, dentro de su envase original.</p> <p>El fármaco <b>XXX/ forma farmacéutica/ Dosis</b> se conservará a <b>temperatura ambiente/ nevera/ congelador.</b></p> <p><b><u>¿Qué debo hacer con la medicación suministrada en anteriores visitas?</u></b> Deberá reformar a Farmacia los envases usados, los parcialmente utilizados y los no utilizados.</p> <p><b><u>¿Cómo puedo conseguir la medicación del ensayo?</u></b> Usted podrá recoger la medicación en el servicio de farmacia, situada en la planta -1 del hospital, de lunes a viernes en horario de 9H a 15H.</p> <p style="text-align: right;">Si tiene alguna duda puede llamar al teléfono: 915202575 Servicio de Farmacia H.U. de la Princesa</p>
--	--

Fig. 2

- **Directamente al investigador o colaborador.** En este caso puede dispensarse individualmente por paciente o dispensación en bloque para varios pacientes de todas las muestras disponibles de un ensayo. En este caso será el investigador el encargado de firmar la recepción de la dispensación.

- **A la unidad de elaboración.** Para su elaboración y posterior administración al paciente. En este caso se procederá a la dispensación entre zonas diferentes del servicio de farmacia. Desde el área de ensayos clínicos se llevará al área de elaboración, específica para cada paciente, las muestras necesarias, con una etiqueta en la que

figure la siguiente información (nombre paciente, unidades del medicamento, lote, caducidad), y otra etiqueta que se adherirá a la bolsa de preparación, cumpliendo los requerimientos del Anexo 13, sobre etiquetado de muestras de investigación clínica.

### **Archivo**

Todos los impresos de prescripción/dispensación se archivarán en el archivo correspondiente del ensayo.

## **MANIPULACIÓN O PREPARACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN**

Los procedimientos de manipulación y preparación de las muestras en investigación son muy variados dependiendo de las características del fármaco y del ensayo. Puede tratarse de una simple reconstitución de polvo liofilizado, de una dilución, o de la fabricación de placebos hasta el enmascaramiento del fármaco. En cualquiera de los casos:

- El monitor debe proporcionarnos una guía de preparación de los medicamentos salvo que estos se preparen de acuerdo a su ficha técnica y/o según práctica habitual del servicio de farmacia.
- Redactar una ficha de elaboración para la unidad de mezclas del servicio de farmacia donde se preparará el medicamento.
- Si los procedimientos del ensayo determinan que el farmacéutico debe aleatorizar al paciente y/o asignar el tratamiento, habrá que redactar una guía de procedimiento. Hay que documentar el resultado de la aleatorización, anotando el nombre del farmacéutico que realiza el procedimiento, la fecha, la rama de tratamiento asignada, el n° de aleatorización/paciente y el n° de tratamiento si procede. En la mayoría de los casos sólo se aleatoriza la primera vez, pero puede ser necesario registrar las visitas posteriores y obtener números de tratamiento nuevos cuando se trate de medicación identificada numéricamente.
- Al preparar la medicación como norma general se utilizarán los mismos procedimientos generales que se utilizan para el resto de las preparaciones (normas de trabajo en cabina de flujo laminar, entrenamiento personal, etc).

- Cuando el fármaco experimental y el control puedan diferenciarse por su apariencia, se utilizarán bolsas opacas y equipos opacos para enmascarar la solución preparada.
- Cuando se utilice prescripción electrónica, hay que registrar el protocolo de manera que el médico, al prescribir no pueda diferenciar ramas de tratamiento.
- Se debe etiquetar según NCF, e identificar la “Muestra de EC”

### **DEVOLUCIÓN DE MUESTRAS**

Las muestras retornadas al servicio de farmacia, proceden de la medicación devuelta por los pacientes, ya sean envases utilizados, parcialmente usados o no usados.

El procedimiento de actuación en el caso de devolución será similar al de dispensación, recepción de la muestra, anotación en los envases de la fecha de devolución, conservación y archivo de la documentación generada del proceso.

### **DESTRUCCIÓN DE MUESTRAS**

Las muestras devueltas, una vez contabilizadas y registradas deberán ser destruidas. El proceso de destrucción suele realizarse en las dependencias del promotor.

Procedimientos generales:

- El monitor realizará la contabilidad de las muestras, completará el formulario de devolución, pudiendo usar los propios del ensayo o los del Servicio de Farmacia, según los procedimientos de cada centro, como mínimo debe contener los datos de identificación del ensayo, muestras, lote, caducidad y cantidad a devolver.
- En el Servicio de Farmacia se revisará, comprobará dicho formulario y se registrará en el programa informático, si se dispone de él.
- El monitor preparará el paquete para la devolución, indicando la dirección a la cual va destinada. Cuando el mensajero recoja el paquete deberá entregar un albarán de recogida con los datos de la empresa que realiza el transporte. Para evitar confusiones es conveniente que dichos paquetes tengan la identificación del ensayo al que corresponden.

- En algunas ocasiones es en el servicio de farmacia donde se realiza la destrucción. El procedimiento es igual, salvo que en lugar de preparar el paquete para que se lo lleve un mensajero, se destruirán según el plan de gestión de residuos de cada hospital. Dependiendo del tipo de muestras de ensayo, se gestionará su destrucción de una forma y otra, depositándose en los contenedores adecuados, que suelen estar identificados por diferentes colores y formas. Normalmente hay una empresa local que es la encargada de su destrucción final. En esta situación, el monitor nos puede solicitar un certificado de destrucción de la empresa responsable.
- En cualquiera de las situaciones, el monitor deberá documentar esta retirada de medicación y dejar copia en el archivo del ensayo.

## MONITORIZACIONES

El seguimiento de las muestras de investigación y/o control del ensayo, se realizará tanto con el investigador como con el Servicio de Farmacia del centro durante las visitas de monitorización.

El monitor deberá acordar una cita para asistir al Servicio de Farmacia para la realización de la monitorización y acreditarse en cada una de ellas.

En las visitas de monitorización al servicio de farmacia, el monitor realizará las siguientes actividades:

- Revisión de las **recepciones** de medicación y su acuse de recibo, verificando fecha y firma.
- Revisión de las **dispensaciones** que se hayan realizado a cada paciente y/o al investigador, verificando coincidencia entre la prescripción y la dispensación, fecha y firma.
- Revisión de los **registros de temperatura** de cada una de las zonas de almacenamiento de las muestras en investigación (temperatura ambiente, neveras y congeladores). Anotar toda discrepancia que surja entre monitorizaciones y solicitud de aclaraciones de las mismas.
- Revisión de las **muestras devueltas** por los pacientes. El responsable del recuento es el investigador, salvo que el delegue en otra persona, generalmente el monitor.
- Revisión de las **existencias** en el Servicio de Farmacia.



- **Reetiquetado** si es necesario, documentándolo en un formulario, que será fechado y firmado por el monitor y el farmacéutico.
- Cumplimentación o revisión del documento del **balance de las muestras** (entradas, salidas, unidades caducadas). Que será fechado y firmado por el monitor y el farmacéutico.
- **Devolución de las muestras** caducadas o devueltas por el paciente al promotor.

Para que el monitor pueda realizar todas estas comprobaciones, el servicio de farmacia deberá facilitarle toda la información, ya sea en formato papel o digital.

En las monitorizaciones nos debemos asegurar que el monitor no se lleva nunca los originales de ninguno de los procedimientos que se han realizado en el servicio de farmacia, pudiendo realizar fotocopias, de documentos no identificados del paciente, respetando en todo momento la confidencialidad de los participantes en el estudio.

El monitor deberá dejar registro de su visita,

Después de las monitorizaciones, el monitor elaborará un informe sobre las visitas realizadas al centro.

## **CIERRE DEL ENSAYO**

La visita de cierre es la última visita del monitor al servicio de farmacia. Una vez que se ha acabado el ensayo, el monitor debe revisar la documentación del ensayo clínico y solicitar una notificación por escrito de la finalización del ensayo. En muchos casos, esta visita no coincide con el cierre del ensayo en el centro. Se puede dar la circunstancia que el reclutamiento esté cerrado y que los pacientes no reciban más medicación, pero que continúen las visitas de seguimiento, de modo que el estudio esté abierto para el equipo investigador, a excepción de farmacia.

En la visita de cierre del centro, el monitor debe revisar la documentación del ensayo clínico y notificar por escrito la finalización del ensayo. Para ello, presentará una copia de la carta de comunicación de cierre al CEIm, o en su defecto una nota de archivo indicando que se ha comunicado al CEIm su cierre.

## **ARCHIVO**

De acuerdo con la sistemática desarrollada en los apartados anteriores para llevar a cabo la correcta distribución y control de las muestras en investigación, al finalizar

un ensayo clínico el servicio de farmacia dispondrá de un archivo con todos los documentos que se hayan generado a lo largo del ensayo.

Existen varias opciones respecto al archivo de la documentación:

1. Unificación con el archivo del investigador: se unificarán los archivos de farmacia y el del investigador, quien se hará responsable de su custodia.
2. Custodia del archivo en el Servicio de Farmacia: El Servicio de Farmacia custodiará toda la documentación.
3. Unificación parcial con el archivo del investigador: En algunos casos se puede optar por una opción intermedia, que consiste en mantener bajo custodia del Servicio de Farmacia sólo la parte de la documentación generada en el servicio durante el desarrollo del ensayo (albaranes de recepción, registro de temperatura, prescripciones, dispensaciones, devoluciones y destrucciones).

El registro de estos datos puede facilitarnos los listados de medicamentos de los ensayos, de los promotores, de los investigadores, de los servicios, de los pacientes. Indicarnos el estado de los ensayos (activos o finalizados). Así además de cumplir con la legislación en lo referente a la dispensación y control de muestras para investigación clínica se puede recuperar información de gran utilidad para el seguimiento de los ensayos.

En cualquiera de las tres opciones, se deberá documentar la retirada o custodia de la documentación del ensayo mediante un formulario en el que consten como mínimo:

- Los datos del ensayo: código, promotor, investigador principal.
- El destino del archivo de farmacia: los documentos retirados para ser unificados, o los que serán custodiados por el servicio de farmacia.
- La fecha, el nombre y la firma del responsable de la gestión de los ensayos clínicos del Servicio de Farmacia.
- El nombre y la firma de la persona que retira la documentación, que suele ser el monitor del ensayo.

En algunos centros, por problemas de espacio, el archivo de farmacia y/o el del investigador se puede trasladar a un almacén externo. Esta externalización se debe documentar y archivar.

El archivo externo debe permitir disponer del archivo en cualquier momento si es necesario.

El promotor y el investigador conservarán el contenido del archivo maestro en formato papel o digital durante al menos veinticinco años tras la finalización del ensayo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables.

## **SISTEMA DE ALERTAS**

La seguridad en los procesos asistenciales es una preocupación creciente para los sistemas de salud. Las razones para el alto índice de errores son, en general, la incertidumbre de los efectos de los medicamentos, la falta de estandarización, la complejidad de los procesos, la falta de información y la propia naturaleza humana.

Los ensayos clínicos, por su complejidad para la ejecución, la realización simultánea de varios EC para patologías similares, códigos parecidos para un mismo principio activo y protocolos de investigación diferentes hacen que aumenten las posibilidades de errores.

Debemos pues coordinar los objetivos de los protocolos de investigación y los esquemas de trabajo con medidas y actuaciones encaminadas a mejorar la seguridad del paciente, para reducir la probabilidad de eventos adversos, relacionados con el EC y de su interacción con el resto de tratamientos del paciente y sus características individuales.

### **a) Identificación del paciente:**

La primera estrategia de seguridad consiste en la identificación correcta del paciente, utilizando para ello sistemas que permitan comprobar su identificación segura, mediante un mecanismo doble, que pueda ser comprendido por los diferentes profesionales que tratan al paciente.

La utilización de sistemas de etiquetas que incluyan el nombre del paciente y el nº de historia clínica es una buena alternativa, que tiene como principal limitación la confidencialidad de los datos del paciente, por lo que sólo pueden usarse en aquellos documentos a los que tiene acceso el personal investigador, los monitores y el personal sanitario que atiende al paciente. La documentación de acceso al promotor y personal no sanitario debe ser anónima y esto puede lograrse mediante la utilización de documentos con diferentes copias, usando la que contiene la identificación completa del paciente para los proce-

Los datos que afecten la seguridad del paciente (prescripción, dispensación, preparación y administración), guardando las copias sin identificación completa del paciente para la monitorización y la comunicación de datos externos, usándose en este caso números identificativos de pacientes (referencia individual en el ensayo clínico).

### **b) Identificación del Ensayo Clínico:**

Con frecuencia cada agente involucrado en el ensayo: promotor, CEIm, investigador, utilizan diferentes denominaciones para identificar al E·C (código, nº EudraCT, nombre fantasía). Debería existir una tabla por ensayo donde estuvieran recogidos todas las formas de denominar al estudio.

### **c) Identificación del fármaco:**

La identificación del fármaco es un problema similar, ya que en la mayoría de muestras clínicas para investigación, al no haber pasado aún el proceso de marketing, presentan envases similares, las etiquetas son parecidas, habitualmente con el mismo color y forma, que contienen gran cantidad de información. La solución a este problema es la utilización de código de barras que recoja toda esta información.

Uno de los aspectos que mejorarían la seguridad de los pacientes es el acceso a la información pública sobre el tratamiento de los pacientes en investigación para los diferentes profesionales que los tratan. También es importante que los investigadores conozcan cuando un paciente ingresa o es atendido en las urgencias del hospital. Para conseguir que esto sea una realidad es necesario utilizar las modernas tecnologías informatizadas de la comunicación.

Nuestro hospital dispone de un **sistema de alertas** basado en la conexión de la base de datos clínica del paciente y el sistema de registro de ensayos clínicos on-line para CEIm, servicio de farmacia e investigadores.

Cuando los profesionales sanitarios acceden a los sistemas de información clínica, aparecen los siguientes datos del paciente si éste se encuentra en activo dentro del ensayo: código del ensayo, título, fármacos, fecha de administración, investigador, servicio al que pertenece, y la inclusión de observaciones específicas. Además a las 24 h siguientes, el investigador principal a través de un mensaje en su correo, tendrá conocimiento de la visita de su paciente al servicio de urgencias del hospital.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schoenenberger J.A. Ensayos Clínicos. Curso de Formación Continuada en Farmacoterapia de la SEFH. Módulo IV. Combinopharm. Madrid. Ediciones Arán. 2007.
- Gómez B. Ensayos Clínicos y Farmacia Hospitalaria. Combinopharm. Madrid. Ediciones Mayo. 2007.
- Idoate I. Idope A. Investigación y ensayos clínicos. Farmacia Hospitalaria. 3º edición. Tomo I. FEFH.2002:325-62.
- Martínez Nieto C. Coordinadora. Gestión de muestras en investigación clínica en España. Madrid. Astellas Pharma. 2010.
- Grupo de Ensayos Clínicos. EECC. Ensayos Clínicos: Procedimientos de Calidad en Farmacia Hospitalaria. Madrid. Astellas Pharma. 2013.
- Reglamento (UE) nº 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.
- 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.
- 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.
- Documento de instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España. Instrucciones complementarias al 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.
- Normas de Buena Práctica Clínica. Guía Tripartita armonizada de la ICH(-CPMP/ICH/135/95).
- Normas de correcta fabricación ANEXO 13, fabricación de medicamentos en investigación.

- Directiva 2001/83/CE del parlamento europeo y del consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
- RD 824/2010, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.

**ETIQUETADO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y DE LOS MEDICAMENTOS AUXILIARES****A. MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN NO AUTORIZADOS****A.1. Normas generales**

1. En el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de estos medicamentos deberá aparecer la siguiente información:
  - a) el nombre, la dirección y el número de teléfono de la persona principal de contacto facultada para dar información sobre el medicamento, el ensayo clínico y el desenmascaramiento en caso de emergencia; esta persona podrá ser el promotor, el organismo de investigación por contrato o el investigador (a fines del presente anexo, «el contacto principal»);
  - b) el nombre de la sustancia y su dosis o potencia y, en el caso de ensayos clínicos enmascarados, el nombre de la sustancia debe figurar con el nombre del comparador o placebo tanto en el envase del medicamento no autorizado como del comparador o placebo;
  - c) la forma farmacéutica, vía de administración, cantidad de unidades de dosificación;
  - d) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;
  - e) un código de referencia del ensayo clínico que permita la identificación del ensayo, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;
  - f) el número de identificación del sujeto y/o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita;
  - g) el nombre del investigador [si no figura en las letras a) o e)];
  - h) las instrucciones para el uso (podrá consistir en una referencia a un prospecto u otro documento explicativo destinado al sujeto o a quien administra el medicamento);
  - i) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar;
  - j) las condiciones de conservación;
  - k) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda), expresado en formato «mes y año» y de modo no ambiguo, y
  - l) la expresión «mantener fuera del alcance de los niños», salvo cuando los sujetos del ensayo no vayan a llevarse a casa el medicamento.
2. Para aclarar algunas de las informaciones anteriores podrán emplearse símbolos o pictogramas, e incluirse información adicional, advertencias o instrucciones de manipulación.
3. No se precisará que la dirección y el número de teléfono de la persona principal de contacto figuren en la etiqueta si a los sujetos de ensayo se les ha dado un prospecto o tarjeta que los muestren y se les ha indicado que los lleven consigo en todo momento.

**A.2. Etiquetado simplificado del acondicionamiento primario****A.2.1. El embalaje externo y el acondicionamiento primario van juntos**

4. Si al sujeto de ensayo o a quien administra el medicamento se les da el medicamento en un embalaje externo y un acondicionamiento primario que vayan a ir juntos, y el embalaje externo lleva las indicaciones que figuran en el punto A.1, los siguientes detalles figurarán en el acondicionamiento primario (o cualquier dispositivo de dosificación que lo contenga):
  - a) el nombre del contacto principal;
  - b) la forma farmacéutica, vía de administración (podrá no indicarse en caso de presentaciones sólidas por vía oral), cantidad de unidades de dosificación y, en el caso de ensayos que no impliquen el enmascaramiento de la etiqueta, el nombre o identificador y la dosis o potencia;
  - c) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;

- d) un código de referencia que permita la identificación del ensayo clínico, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;
- e) el número de identificación del sujeto y/o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita;
- f) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda), expresado en formato «mes y año» y de modo no ambiguo.

#### A.2.2. Acondicionamientos primarios pequeños

- 5. Si el acondicionamiento primario es un blíster, o son unidades pequeñas como ampollas, y no caben los datos exigidos en el punto A.1, estos figurarán en el etiquetado del embalaje externo. El acondicionamiento primario llevará la siguiente información:
  - a) el nombre del contacto principal;
  - b) la vía de administración (podrá no indicarse en caso de formas sólidas por vía oral) y, en el caso de ensayos clínicos que no impliquen el enmascaramiento de la etiqueta, el nombre o identificador y la dosis o potencia;
  - c) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;
  - d) un código de referencia que permita la identificación del ensayo clínico, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;
  - e) el número de identificación del sujeto o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita, y
  - f) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda), expresado en formato «mes y año» y de modo no ambiguo.

#### B. MEDICAMENTOS AUXILIARES NO AUTORIZADOS

- 6. En el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de estos medicamentos deberá aparecer la siguiente información:
  - a) el nombre del contacto principal;
  - b) el nombre del medicamento seguido de su dosis y su forma farmacéutica;
  - c) los principios activos, expresados cuantitativa y cualitativamente por unidad de dosificación;
  - d) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;
  - e) un código de referencia de ensayo clínico que permita la identificación del centro de ensayo clínico, el investigador y el sujeto;
  - f) instrucciones de uso (podrá consistir en una referencia a un prospecto u otro documento explicativo destinado al sujeto o a quien administra el medicamento);
  - g) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar;
  - h) las condiciones de almacenamiento, y
  - i) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda).

#### C. ETIQUETADO ADICIONAL DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN AUTORIZADOS

- 7. De conformidad con el artículo 67, apartado 2, en el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de estos medicamentos deberá aparecer la siguiente información:
  - a) el nombre del contacto principal;
  - b) un código de referencia de ensayo clínico que permita la identificación del centro de ensayo clínico, del investigador, del promotor y del sujeto;
  - c) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar.

#### D. SUSTITUCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- 8. Los datos que figuran en las secciones A, B y C, que no sean las que se enumeran en el punto 9, podrán suprimirse de la etiqueta de un medicamento y facilitarse por otros medios, por ejemplo, utilizando un sistema electrónico centralizado de aleatorización o un sistema de información centralizado, siempre que no se vean





9. Los datos a que se refieren las siguientes letras no podrán omitirse de la etiqueta de un medicamento:

- a) punto 1, letras b), c), d), f), h) y k);
- b) punto 4, letras b), c), e) y f);
- c) punto 5, letras b), c), e) y f);
- d) punto 6, letras b), d), e), h) e i).

\_\_\_\_\_



# Capítulo 10 Supervisión de la seguridad en un ensayo clínico

---

*María Yolanda de Mingo Ballesteros*

*Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.*

*María Celina González-Colaço Dotto*

*Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.*

*Paula Elisa Moledo Freire*

*Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.*

*María Antonia Serrano Castro*

*Jefe de Área. Responsable del área de Ensayos Clínicos. AEMPS.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Aspectos para la valoración de la seguridad que deben constar en el protocolo
- Gestión de acontecimientos adversos por el investigador
- Vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación por el promotor
- Informe anual de seguridad
- Notificación a las Comuidades Autónomas (CCAA)

## INTRODUCCIÓN

Para llevar a cabo un ensayo clínico es necesario planificar adecuadamente la supervisión de los aspectos de seguridad con el fin de:

- Minimizar el riesgo de daño para los participantes en el ensayo
- Identificar los factores determinantes de la seguridad del medicamento en el futuro en posibles condiciones de uso habitual en las que el medicamento será utilizado por un gran número de pacientes.

Esto requiere prestar atención a la seguridad desde el diseño del ensayo. Por ello en el protocolo, será necesario fijar criterios y un procedimiento para el registro y notificación de los acontecimientos adversos que puedan ocurrir en el ensayo. Deberá fijarse un procedimiento para supervisar de forma continua los datos de seguridad disponibles. Esto incluye valorar la necesidad de que exista un comité independiente que monitorice los datos de seguridad y los datos sobre las variables más importantes de eficacia.

Además, deberá habilitarse un proceso para tomar decisiones rápidas si fuera necesario sobre la posible adopción de medidas destinadas a minimizar los riesgos, la interrupción total o parcial del ensayo y la realización de estudios adicionales.

También será necesario que el promotor notifique de forma expeditiva las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI), la información nueva relevante sobre seguridad y posibles medidas urgentes que por razones de seguridad pudieran tener que adoptarse durante la realización del ensayo a las autoridades competentes, CEIm e investigadores según el marco legal vigente. Para que el proceso de evaluación de seguridad sea transparente, además del protocolo es necesario disponer de la “información de seguridad de referencia” para los medicamentos en investigación. Por último, el promotor deberá documentar que su plan de supervisión de la seguridad en el ensayo es eficiente, presentando un informe anual de seguridad. Las autoridades competentes en función de su experiencia y de la información global acumulada, podrán dar orientaciones adicionales al promotor.

El marco legal ha cambiado recientemente. Por una parte, el Reglamento (UE) N° 536/2014 aprobado en mayo de 2014 establece los principios de notificación única, válida para todos los Estados y evaluación coordinada de los ensayos clínicos, fijando la necesidad de cooperación también para la evaluación de los aspectos de seguridad. Además, introdujo algunas medidas para simplificar la gestión de los aspectos de seguridad de un ensayo en función de sus características. Aunque el Reglamento está en vigor, no será de

aplicación total hasta que se disponga del Portal y bases de datos europeos que den soporte a la notificación única. Se prevé que esta fecha no sea después de octubre 2018. Por otra parte, el Real Decreto 1090/2015 constituye la legislación nacional complementaria a dicho Reglamento y permite adelantar la aplicación de las medidas de simplificación previstas en el Reglamento.

Este capítulo pretende dar una visión global de todos estos aspectos, indicando las responsabilidades de los investigadores y promotores y proporcionando referencias de la normativa específica al respecto.

#### Definiciones y comentarios a las mismas utilizadas en este capítulo

***Acontecimiento Adverso (AA)***: cualquier incidente perjudicial para la salud que sobreviene a un sujeto de ensayo al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con el mismo.

#### Comentario:

Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

***Reacción Adversa (RA)***: cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento

#### Comentario:

A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

***Acontecimiento Adverso Grave (AAG)***: cualquier incidente perjudicial para la salud que, a cualquier dosis, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de esta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, dé lugar a una anomalía o malformación congénita, ponga en peligro la vida o produzca la muerte.

***Reacción Adversa Grave (RAG)***: cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida del sujeto, requiera la hospitalización del

paciente o prolongue una hospitalización existente, ocasione invalidez o discapacidad significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

#### Comentarios:

El concepto “que pueda poner en peligro la vida del sujeto” en la definición se refiere a que en opinión del investigador, el paciente en el momento del acontecimiento adverso o reacción adversa está en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el acontecimiento adverso/ reacción adversa hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en caso de haber sido más intenso.

No debe confundirse el concepto de “grave (serious)” descrito anteriormente con “Intenso (severe)” que se refiere a la intensidad del acontecimiento adverso o reacción adversa.

**Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI):** cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la **información de seguridad de referencia (ISR)** para el medicamento.

**Medicamento en investigación (MI):** engloba tanto al tratamiento experimental como al comparador, incluido el placebo.

**Medicamento auxiliar (MA):** medicamentos que deben ser administrados a los participantes en un ensayo clínico conforme a lo especificado en el protocolo y no cumplen la definición de medicamentos en investigación:

1. La medicación de rescate. Medicamentos que pueden ser administrados a los sujetos del ensayo cuando la eficacia de los MI no es satisfactoria o el efecto de estos es demasiado grande y es probable que ponga en riesgo a los pacientes o aquellos que pueden ser utilizados en situación de emergencia.
2. Agentes de contraste. Generalmente administrados para producir una respuesta fisiológica necesaria para evaluar la acción farmacológica de un MI.
3. Medicamentos utilizados para medir los objetivos del ensayo.

4. Medicación concomitante administrada sistemáticamente a los sujetos del ensayo clínico. Es parte del tratamiento habitual de los participantes conforme a lo requerido en el protocolo para una condición que no es la indicación para la cual se estudia el MI.
5. Tratamiento de base. Se administra a todos sujetos del ensayo para tratar la indicación objeto del ensayo.

**Comité de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm):** comité de Ética de la Investigación que además está acreditado de acuerdo con los términos del Real Decreto 1090/2015 para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

**Manual del investigador:** recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación que sean pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

## ASPECTOS PARA LA VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD QUE DEBEN CONSTAR EN EL PROTOCOLO

El protocolo es el documento que describe los objetivos, la metodología, las consideraciones estadísticas, el objeto y la organización del ensayo. Debe guiar a los investigadores para asegurar que en el ensayo se aplican los mismos criterios en todos los centros. Por ello es importante que incluya suficiente información sobre el procedimiento a seguir en la supervisión de la seguridad, incluyendo las definiciones más importantes sobre acontecimiento adverso y reacción adversa (consultar definiciones en este capítulo).

La guía de Normas de Buena Práctica Clínica, la comunicación de la Comisión 2010/C 82/01, así como el anexo I del Reglamento nº 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano hacen referencia a la estructura y contenido del protocolo y deben tenerse en cuenta. Sin embargo, el protocolo debe ser complementario a la información del manual del investigador, que debe incluir toda la información y datos disponibles (clínicos y no clínicos) para fundamentar el ensayo clínico propuesto y el uso seguro del medicamento en las condiciones previstas en el protocolo. Además, el manual del investigador, debe incluir la ISR. Por tanto, cuando se requiera, incluirá referencias cruzadas al manual del investigador en lugar de reproducir esta misma información.

Los siguientes aspectos de seguridad deben describirse en el protocolo :



1. Las definiciones sobre acontecimiento adverso (AG), acontecimiento adverso grave (AAG), reacción adversa (RA), reacción adversa grave (RAG) y reacción adversa grave e inesperada (RAGI).
2. Los datos de contacto del promotor o responsable de seguridad designado por éste.
3. La especificación de los parámetros de seguridad que se evaluarán.
4. Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.
5. Las medidas adoptadas para mitigar los riesgos derivados de participar en el ensayo.
6. Un resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales que incluya una evaluación de los riesgos y beneficios previstos; para los sujetos del ensayo en un ensayo clínico en situación de urgencia, se documentará la base científica por la que cabe esperar que su participación tiene el potencial de generar un beneficio directo importante desde el punto de vista clínico.
7. Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos.
8. Debe indicar los acontecimientos adversos o los resultados analíticos anómalos que se consideran cruciales para la evaluación de la seguridad y que el investigador debe comunicar al promotor.
9. Puede establecer posibles acontecimientos adversos no graves que no necesiten ser registrados, proporcionando una justificación para ello.
10. Puede establecer acontecimientos adversos graves que no requieren notificación inmediata por parte del investigador al promotor, proporcionando una justificación para ello.
11. El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.
12. En caso de que el promotor tenga la intención de presentar un único informe anual de seguridad sobre todos los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo clínico, el protocolo indicará las razones para ello.

13. Cuando sea necesario, en el protocolo se abordarán las cuestiones relativas al etiquetado y al desenmascaramiento de medicamentos en investigación.
14. En los ensayos clínicos que sean ciegos, será necesario describir los aspectos relacionados con la apertura del ciego tanto cuando sea necesario que el investigador conozca el tratamiento para proporcionar el tratamiento más adecuado al sujeto, como cuando sea el promotor quien lo abra para realizar la notificación expeditiva de sospechas de RAGI.
15. En los ensayos clínicos en enfermedades con una gran morbilidad o mortalidad en los que las variables de eficacia pueden ser también RAGI o cuando la mortalidad y otro acontecimiento grave (que puede potencialmente notificarse como RAGI) es la variable de eficacia, cualquier exención a la apertura sistemática del ciego por el promotor para la notificación de RAGI deberá ser descrita y justificada.
16. Dependiendo de las características del ensayo clínico, el protocolo debe prever el seguimiento de posibles embarazos que ocurran durante el ensayo y el estado de salud del recién nacido tanto si quien se ha quedado embarazada es quien está tomando el medicamento en investigación como si lo ha sido su pareja.
17. Se deberá indicar si existirá un comité de monitorización de datos y su procedimiento normalizado de trabajo y su composición deben constar en el protocolo.
18. Debería contemplar la actuación a seguir en caso de que ocurra una sobredosis o errores de medicación.
19. Una descripción de los procedimientos relativos a la retirada de sujetos del tratamiento o del ensayo clínico, incluidos los procedimientos para la recogida de datos sobre los sujetos retirados, los procedimientos para la sustitución de sujetos y el seguimiento de los sujetos que han sido retirados del tratamiento o del ensayo clínico.
20. Una descripción de los criterios de interrupción de partes del ensayo clínico o de su totalidad.

### **Gestión de los acontecimientos adversos/reacciones adversas en un ensayo clínico ciego:**

Como regla general, cuando un AA grave pueda considerarse una RAGI que deba notificarse de manera expeditiva a las autoridades competentes en los países donde se

lleve a cabo el ensayo (en España, AEMPS y autoridades sanitarias de las CCAA), el promotor debe desvelar el código de tratamiento únicamente para ese sujeto. Deberá mantenerse el ciego para el personal responsable de la realización del ensayo (gestores del estudio, monitores y siempre que sea posible y adecuado para los investigadores) y para el personal responsable del análisis de los datos e interpretación de los resultados al final del ensayo.

El investigador deberá únicamente solicitar la apertura de un código de tratamiento en caso de que se produzca una situación médica grave en la que sea necesario saber qué medicación está tomando el sujeto para aplicarle el tratamiento adecuado y garantizar su seguridad. Sin embargo, en esta circunstancia, el permiso del promotor no debe ser un requisito previo para la rotura del ciego, aunque sea oportuno informarle lo antes posible de esta circunstancia.

En general, solo podrán acceder a información no enmascarada las personas que estén implicadas en la notificación de seguridad para la AEMPS, los Comités de Supervisión de la Seguridad de los datos o quienes realizan las evaluaciones periódicas de seguridad durante el ensayo clínico.

### **Gestión de acontecimientos adversos/reacciones adversas en ensayos clínicos en enfermedades con alta morbilidad o alta mortalidad en los que la variable principal de eficacia puede ser una RAGI**

En los ensayos clínicos en enfermedades con una gran morbilidad o mortalidad en los que la mortalidad o algún otro acontecimiento grave que pudiera tener la consideración de RAGI sea una variable principal de eficacia, la rotura sistemática del ciego podría comprometer la validez del ensayo. En estos casos, en el proceso de autorización del ensayo podrá acordarse con la autoridad competente que determinados acontecimientos adversos graves se traten como si estuvieran relacionados con la enfermedad y por tanto no sujetos a la rotura sistemática del ciego y a la notificación expeditiva.

En estos ensayos clínicos es aconsejable el establecimiento y participación de un comité de monitorización de datos cuya composición y PNT deberán constar en el protocolo. Este CMD realizará una revisión de los datos de seguridad de forma continua durante el desarrollo del ensayo clínico y asesorará al promotor en relación a si se debe continuar, modificar o terminar la realización del ensayo clínico.

Las recomendaciones del CMD deben ser notificadas con la mayor brevedad posible a la autoridad competente, a los comités éticos implicados y a los investigadores de los países participantes en el ensayo.

Se deberá tener en cuenta la guía sobre “Comité de Monitorización de Datos” de la Agencia Europea de Medicamentos.

### **Monitorización de la seguridad en ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada**

En el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada algunos aspectos deben ser específicamente considerados en el plan de supervisión de la seguridad (consultar guía detallada de buena práctica clínica específica para medicamentos de terapia avanzada). Son especialmente relevantes los siguientes:

- AA relacionados con el procedimiento de aplicación del medicamento (cirugía u otros).
- Casos sospechados o confirmados de infección.
- Reacciones de hipersensibilidad, inmunológicas, tóxicas u otras consecuencia de un cambio en la construcción o función del vector viral (ej. generación de un virus competente para replicarse).
- AA relacionados con el fallo del producto (incluida la falta de eficacia).
- AA relacionados con los tratamientos concomitantes obligatorios (ej. inmunosupresores).
- AA relacionados con los productos sanitarios que forman parte del medicamento o se utilizan para su administración.

Por otra parte, el protocolo debe especificar las medidas de seguimiento a largo plazo de los participantes, e incluso sus contactos y su descendencia, incluso después de la finalización del ensayo en función de las características del medicamento.

### **GESTIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR EL INVESTIGADOR**

En el artículo 49 del Real Decreto 1090/2015, se establecen las obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de AA. Se determina la obligatoriedad que tiene el investigador de registrar y documentar los AA o los resultados

de laboratorio anómalos que el protocolo considere cruciales para la evaluación de seguridad así como, los requisitos de comunicación al promotor dentro de los plazos especificados en el protocolo, conforme a lo indicado en el artículo 41 del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

Así mismo, se determina que a menos que en el protocolo se disponga de otro modo, el investigador registrará y documentará todos los AA y comunicará al promotor los AAG que se presenten en los sujetos tratados en el marco del ensayo clínico, sin demoras indebidas y en un plazo de veinticuatro horas a partir del momento en que tenga conocimiento de ellos salvo que para determinados AAG, el protocolo disponga que no se requiere su notificación inmediata.

### **Evaluación de los acontecimientos adversos**

Los AA deben ser evaluados por el investigador, lo que incluye, la determinación de su gravedad (consultar definición de AA grave), intensidad (magnitud del AA que no debe confundirse con su gravedad que viene determinada por el desenlace o acción tomada) y la relación de causalidad de los acontecimientos ocurridos con los medicamentos administrados en el ensayo.

La relación de causalidad determinada por el investigador nunca deberá ser merada por el promotor. En caso de desacuerdo entre el promotor y el investigador en la determinación de la relación de causalidad de un AA, las opiniones de ambos deben ser recogidas en el informe que se notificará sobre el caso.

Al determinar si un acontecimiento adverso constituye una RA, habrá que tener en cuenta si existe una posibilidad razonable de establecer una relación causal entre el acontecimiento y el medicamento en investigación, sobre la base del análisis de las pruebas disponibles.

Si un investigador utiliza para la evaluación de la causalidad de un acontecimiento adverso las categorías de clasificación de la OMS, los términos “altamente probable”, “probable” y “posible” deberían considerarse relacionados por el promotor, mientras que “improbable” puede ser considerado no relacionado.

### **Registro de AA por parte del investigador**

Los AA observados durante la realización del ensayo clínico, bien sea por el investigador o por el propio sujeto, deben ser registrados en el formulario de descrip-

ción de acontecimientos adversos. Este formulario formará parte del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) de cada participante en el estudio.

Los datos de los AA se obtendrán en las visitas programadas y no programadas, sobre la base de la información que el sujeto proporcione espontáneamente y/o preguntándole.

Si un sujeto visita a un médico ajeno al estudio debido a un AA, el investigador, debe hacer todo lo posible por contactar con ese médico lo antes posible para obtener toda la información necesaria para comunicar apropiadamente el AA.

Dado que la calidad y precisión de los datos obtenidos sobre los AA son de la máxima importancia, los investigadores deben emplear las definiciones de AA dadas en las secciones anteriores y deben seguir las siguientes normas al cumplimentar las páginas de AA del CRD:

- Siempre que sea posible, se emplearán términos médicos reconocidos y no términos coloquiales para describir los AA (ej., “catarro común” en vez de “constipado”).
- Los AA se describirán empleando un diagnóstico clínico específico, si se dispone de él, y no una lista de síntomas y signos (ej. “insuficiencia cardiaca congestiva” en vez de “disnea, estertores y cianosis”).
- Los síntomas y signos que no estén relacionados (como “co-manifestaciones”) a un síndrome o enfermedad concreto, o para los que no se dispone de un diagnóstico al agruparlos, se comunicarán como AA individuales.
- Los diagnósticos provisionales (ej. “sospecha de neumonía”) son aceptables pero deben seguirse hasta un diagnóstico definido, si al final está disponible.
- Los AA secundarios a otros (p. ej. secuelas o complicaciones) se identificarán por su causa primaria. Un AA primario, si puede identificarse claramente, generalmente es el término clínico más preciso para su registro en el CRD. El Investigador debe dar su opinión sobre cuál cree que es el AA primario o “término preferido por el notificador”.

Para cada AA, el investigador debe proporcionar además información sobre fechas de inicio y de finalización, relación con los medicamentos del ensayo, acción tomada en relación al acontecimiento adverso y al tratamiento en el ensayo y desenlace.

El investigador debe seguir las normas de BPC debiendo garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad en la presentación de los datos al promotor en el plazo de tiempo convenido.

Los datos incluidos en el CRD, derivados de documentos fuente, deberán ser consistentes con dichos documentos o, en caso contrario, se justificarán las discrepancias. Además, en cuanto a los datos recogidos e información proporcionada por el investigador o miembros del equipo se debe tener en cuenta que el incumplimiento del protocolo, los PNT, las normas de BPC y/o los requisitos legales pertinentes, conllevará una intervención rápida por parte del promotor para asegurar su cumplimiento.

### **Notificación de los AAG al promotor**

La notificación de los AAG por parte del investigador debería permitir al promotor tomar las medidas oportunas para manejar nuevos riesgos potenciales en el ensayo. Por ello, la comunicación, debe llevarse a cabo sin demoras indebidas y en un plazo de veinticuatro horas tras su conocimiento, excepto cuando el protocolo indique otro plazo.

El investigador, cuando proceda, enviará al promotor un informe de seguimiento para permitirle evaluar si el AAG tiene repercusiones en la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico.

El investigador no tiene que llevar a cabo un seguimiento activo de los acontecimientos adversos de los sujetos una vez finalizado el ensayo clínico, salvo que se disponga de otro modo en el protocolo, sin embargo, si tuviera conocimiento de un acontecimiento adverso grave que guarde una supuesta relación de causalidad con el medicamento en investigación, que se haya producido tras la finalización de un ensayo clínico a un sujeto al que haya tratado en el ensayo, notificará al promotor sin demora indebida dicho acontecimiento adverso grave.

En general, la comunicación inicial, irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. Tanto en las comunicaciones iniciales como en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo únicamente mediante el código de identificación específico para cada uno de ellos.

El promotor llevará un registro detallado de los AA que el investigador le notifique.

## VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN POR EL PROMOTOR

En los artículos 26, 30, 39 a) y en el artículo 50 del Real Decreto 1090/2015 se establecen las obligaciones del promotor en relación la supervisión de la seguridad durante el ensayo y al registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos. Según la legislación vigente, las responsabilidades del promotor se pueden resumir en:

- Establecer estructuras y procedimientos normalizados de trabajo que garanticen los estándares de calidad en la documentación, recogida de datos, validación, evaluación, archivo, notificación y seguimiento de los acontecimientos adversos/reacciones adversas.
- Mantener un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos acontecimientos adversos se presentarán a la AEMPS cuando lo solicite.
- Evaluar de forma continua el balance entre los beneficios y los riesgos del ensayo, lo que incluye una evaluación continua de la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, deberá comunicar sin demoras indebidas en el plazo de quince días naturales a la AEMPS y al CEIm cualquier información que afecte de manera importante a la relación beneficio/riesgo del ensayo.
- Comunicar rápidamente a los investigadores cualquier información importante que pudiera afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo. La comunicación de dicha información será concisa y práctica.
- Adoptar junto con el investigador las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato, si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos participantes,

### **Notificación expeditiva de Reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) a la AEMPS**

El promotor notificará a la AEMPS toda la información pertinente sobre las siguientes sospechas de RAGI:



- Todas las sospechas de RAGI asociadas a los medicamentos en investigación de las que haya tenido conocimiento, que hayan ocurrido en el ensayo clínico, tanto si ocurren en España como en otros países.
- Todas las sospechas de RAGI relacionadas con la misma sustancia activa, independientemente de su forma farmacéutica, dosis o indicación investigada, en medicamentos en investigación que se usen en el ensayo clínico, que se produzcan en un ensayo clínico efectuado exclusivamente en un tercer país, si el ensayo se promueve por:
  - Ese mismo promotor, o
  - Por otro promotor de la misma empresa matriz que el promotor del ensayo clínico, o que desarrolla un medicamento conjuntamente, sobre la base de un acuerdo formal, con el promotor del ensayo clínico.
- Todas las sospechas de RAGI a los medicamentos en investigación que se produzcan en cualesquiera de los sujetos del ensayo clínico, que el promotor haya advertido o se hayan puesto en su conocimiento tras la finalización del ensayo clínico.

La narrativa de los casos podrá hacerse en inglés o en español, en este caso preferentemente acompañada de un resumen en inglés.

Las sospechas de RAGI deben notificarse a la AEMPS pero no al CEIm.

En todos los casos, la notificación de RAGI a la AEMPS se realizará a través de la base de datos europea EVCTM (consultar apartado de Notificación de RAGI a EudraVigilance de este capítulo).

Hasta la plena aplicación del Reglamento (UE) N° 536/2014, cuando un promotor, por falta de recursos no pueda ser usuario de EVCTM, podrá realizar las notificaciones de reacciones adversas graves e inesperadas a la AEMPS según lo indicado en el documento “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España”.

Los errores de la medicación, embarazos y las utilizaciones no previstas en el protocolo, como el abuso o la dependencia del medicamento estarán sujetos a la misma obligación de notificación que las RA.

Carácter esperado o inesperado de un RA e Información de seguridad de referencia

El promotor establecerá el carácter «esperado» de una reacción adversa teniendo en cuenta la ISR. El carácter esperado se determinará a partir de acontecimientos previamente observados con la sustancia activa, y no de lo que cabría suponer dadas las propiedades farmacológicas del medicamento o de acontecimientos relacionados con la enfermedad del sujeto.

Si el investigador ha comunicado información sobre el carácter «esperado» de la reacción, el promotor deberá tenerla en cuenta.

La ISR debe ser una sección específica indicada en el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o en la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado.

La ISR debe incluir una tabla con las reacciones adversas graves que se consideren esperadas para el medicamento en investigación, D clasificadas por naturaleza e intensidad, incluyendo frecuencia. Se puede encontrar más información en las recomendaciones del Clinical Trials Facilitation Group en <http://www.hma.eu/ctfg.html>.

La carta de presentación remitirá a la localización de la ISR en el expediente de solicitud de autorización del ensayo clínico.

Cuando se utiliza el manual del investigador como ISR para medicamentos autorizados, deberá resaltarse y justificarse cualquier diferencia entre la lista de reacciones adversas esperadas en el manual del investigador y en la ficha técnica.

Si la ISR está en la ficha técnica, la lista de reacciones adversas esperadas se incluirá en la sección 4.8 “efectos adversos”. Debe tenerse en cuenta que la información de seguridad relevante puede estar también en otros apartados.

Si el medicamento en investigación está autorizado en varios Estados miembros implicados con diferentes resúmenes de las características del producto, el promotor elegirá el más adecuado de estos en cuanto a la seguridad de los sujetos de ensayo como ISR.

#### Información requerida para la notificación de la RAGI

La información deberá contener, como mínimo:

- un número EudraCT de ensayo válido
- un número de estudio del promotor (ej. código de protocolo del promotor)
- un sujeto codificado identificable
- un notificador identificable (fuente primaria de la información)

- una reacción adversa grave e inesperada
- un medicamento en investigación sospechoso (incluido el nombre/código de la sustancia activa)
- una evaluación de la causalidad.

#### Plazos de notificación

El plazo de notificación de las sospechas de RAGI por el promotor a la AEMPs dependerá de la gravedad de la reacción y se determinará como sigue:

- En caso de sospechas de RAGI mortales o que pongan en peligro la vida, lo antes posible y, en cualquier caso, en el plazo de siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción.
- En caso de sospechas de RAGI no mortales o que no pongan en peligro la vida, a más tardar quince días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción.
- En caso de sospechas de RAGI, mortales o que pongan en peligro la vida, que en un principio no hayan sido consideradas tales, lo antes posible y, en cualquier caso, a más tardar siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de que la reacción es mortal o pone en peligro la vida.
- Cuando sea preciso para garantizar la notificación rápida, el promotor podrá realizar una notificación inicial incompleta que deberá ser completada en lo posible en los ocho días siguientes.

#### Informes de seguimiento de las RAGI

Si el informe inicial de una RAGI mortal o que ponga en peligro la vida está incompleto, por ejemplo, si el promotor no ha facilitado toda la información o evaluación en el plazo de siete días, el promotor presentará un informe completo, basado en la información inicial, en el plazo de ocho días adicionales.

El tiempo de la notificación inicial (día 0 = Di 0) comienza a contar en cuanto el promotor recibe la información que contiene los criterios mínimos de notificación.

Cuando el promotor recibe nueva información significativa sobre un incidente ya notificado, el tiempo vuelve a contarse desde cero, esto es, desde la fecha de recepción de la nueva información, que deberá comunicarse en el plazo de 15 días como informe de seguimiento.

Si el informe inicial de una RAGI en principio no considerada mortal o que ponga en peligro la vida, pero que resulta serlo, es incompleto, se redactará un informe de seguimiento lo antes posible y, en cualquier caso, dentro de un plazo de siete días a partir de la fecha en que se haya cambiado la consideración a mortal o que ponga en peligro la vida. El promotor presentará un informe completo en un plazo adicional de ocho días.

Si una reacción RAGI resulta ser mortal o que ponga en peligro la vida, cuando en principio no fue considerada tal, antes de haberse presentado el informe inicial, se redactará un informe combinado.

La información de seguimiento que se considera relevante y puede requerir notificación expeditiva, según criterio médico, es la siguiente:

- Cualquier información nueva o actualizada sobre un caso que impacta en su interpretación médica o en el manejo del caso (esta información puede ser específicamente relevante para el receptor para controlar duplicados potenciales como por ejemplo identificadores de casos nuevos que han llegado a conocimiento del promotor, los cuales pueden haber sido usados en transmisiones previas).
- Las situaciones en las que se produce un cambio significativo en la evaluación de la gravedad, de los criterios de esperado o inesperado y de causalidad relacionadas con el caso tal como, un cambio en el seguimiento del caso de inesperado a esperado, o en la evaluación de causalidad de relacionado a no relacionado.

Por el contrario, información no relevante, que no impacte en la evaluación médica del caso, no requiere notificación expeditiva, por ejemplo cambios menores de fechas o correcciones tipográficas.

### **Notificación relativa a medicamentos auxiliares**

Los AA para los que existe una sospecha de relación causal con un medicamento auxiliar deben registrarse y comunicarse conforme a lo indicado en el protocolo. Sin embargo, las notificaciones de seguridad sobre medicamentos auxiliares en la UE se registrarán por el capítulo 3 del título IX de la Directiva 2001/83/CE.

### **Notificación expeditiva de otra información de seguridad relevante**

El promotor deberá notificar de manera expeditiva todos los acontecimientos inesperados que afecten a la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico pero que no

constituyen sospechas de RAGI a la AEMPS y al CEIm. Algunos ejemplos son los siguientes:

- Un cambio cualitativo o un aumento en el porcentaje de aparición de las RAG esperadas, que se considere clínicamente importante.
- Nuevos acontecimientos relacionados con la realización del ensayo o el desarrollo del medicamento en investigación y que probablemente afecten a la seguridad de los sujetos, como:
  - AAG que puedan estar asociados con los procedimientos del ensayo y puedan modificar la realización de éste.
  - Un riesgo significativo para los sujetos como la falta de eficacia de un medicamento en investigación usado para el tratamiento de una enfermedad que amenace la vida.
  - Nuevos hallazgos importantes de seguridad procedentes de nuevos estudios animales (como carcinogenicidad).
  - Cualquier finalización prematura o parada temporal de un ensayo clínico con el mismo medicamento en investigación por razones de seguridad, realizado en otro país y por el mismo promotor.
- Cualquier recomendación del comité de monitorización de datos, que sea relevante para la seguridad de los sujetos.

Esta información relevante se deberá notificar tan pronto como sea posible y no más tarde de 15 días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la misma. Además, si se obtuviera información adicional que sea relevante se deberá notificar lo más rápido posible.

Estos acontecimientos no requieren ser notificados como sospecha de RAGI, y el promotor debe determinar cuáles de las siguientes acciones se requiere:

- Notificación de medidas urgentes de seguridad (ver apartado 4.4 de este capítulo)
- Modificación sustancial
- Finalización anticipada del ensayo clínico
- Parada temporal del ensayo clínico (reclutamiento y/o tratamiento)
- Emisión de una carta informativa al investigador (“Dear Investigator Letter”)

### **Medidas urgentes de seguridad**

Cuando un acontecimiento inesperado pueda afectar seriamente a la relación beneficio-riesgo, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes de seguridad necesarias para proteger a los sujetos de ensayo. Estas medidas pueden tomarse sin autorización previa.

El promotor notificará el acontecimiento y las medidas adoptadas a la AEMPS y al CEIm sin demoras indebidas y a más tardar en el plazo de siete días a partir de la fecha en que se hayan tomado las medidas.

### **Comunicación a los investigadores**

El promotor deberá comunicar a los investigadores cualquier información que pueda afectar a la seguridad de los sujetos del ensayo, tan pronto como sea posible.

Es recomendable que la información sobre las RAGI se presente agregada en un listado junto con un análisis breve de los datos proporcionados.

Si el ensayo es ciego, el listado deberá presentar los datos de todas las RAGI de forma global, y no desglosados por medicamento. De este modo, se podrá mantener el ciego cuando sea factible y así, se podrá evitar el riesgo de informar involuntariamente a los investigadores con respecto al perfil de seguridad específico de cada medicamento.

Se deberá también informar a los investigadores de los aspectos de seguridad que impacten en la realización del ensayo clínico o en el desarrollo del producto, incluyendo la interrupción del programa de desarrollo o las modificaciones al protocolo relacionadas con la seguridad.

### **Notificación de RAGI a Eudravigilance**

EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) es la red europea de procesamiento de datos y el sistema de manejo de la base de datos para la notificación y la evaluación de sospechas de RA durante el desarrollo de nuevos medicamentos y para el seguimiento de medicamentos autorizados en la Unión Europea.

El sistema de EudraVigilance (EV) consta de dos partes que permiten el intercambio electrónico de los casos individuales de sospechas de RAGI (ICSR):

- Módulo de ensayos clínicos (EVCTM) para notificación de RAGI.
- Módulo de Post-Autorización (EVPM) para notificación de RA post-autorización.

Además, permite:

- La detección temprana de las posibles señales de seguridad procedentes de medicamentos comercializados para uso humano.
- La supervisión continua y evaluación de los potenciales aspectos de seguridad en lo referente a las RA notificadas.
- Facilitar el procedimiento de toma de decisión, basado en un conocimiento más amplio del perfil de las RA a los medicamentos.

Para poder utilizar EudraVigilance es necesario estar registrado (consultar <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>).

EVCTM tiene como objetivo:

- Proporcionar una visión general de las RAGI relevantes para la supervisión de la seguridad de los EC en la UE y en cada Estado Miembro.
- Facilitar la notificación a las autoridades competentes nacionales de los Estados Miembros implicados, en particular en el caso de ensayos multinacionales.
- Facilitar la comunicación entre las autoridades competentes, la Comisión y la Agencia Europea de Medicamentos sobre las RAGI.

Entre los componentes funcionales principales de EudraVigilance podemos mencionar los dos siguientes:

- EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (EVMPD) que ha sido diseñado para contener los datos de los medicamentos autorizados y de los medicamentos en investigación de una forma estandarizada y estructurada. El promotor debería incluir en el EVMPD la información sobre el medicamento en investigación cuando este no tenga una autorización de comercialización.
- MedDRA (acrónimo de Medical Dictionary for Regulatory Activities). Este diccionario debe utilizarse para la codificación de los términos de las RA. Se deberá usar la última versión de MedDRA o la anterior. Lo más habitual es usar el término MedDRA del nivel más bajo (LLT-Lowest Level Term).

Información requerida para la notificación expeditiva de RAGI

La notificación de RAGI a EudraVigilance al igual que a las autoridades competentes nacionales debe realizarse utilizando el estándar internacional ICSR (consultar guía ICH Topic E2B (M)).

En este estándar la información está estructurada en las secciones detalladas a continuación:

A: Información administrativa e identificativa.

A.1- Identificación de la notificación.

A.2- Fuente primaria de la información.

A.3- Información sobre el emisor y el receptor de la notificación.

B: Información sobre el caso.

B.1- Características del paciente.

B.2- Reacción(es)/Acontecimiento(s).

B.3- Resultados de las pruebas y procedimientos relevantes para la investigación del caso.

B.4- Información sobre el(los) fármaco(s).

B.5- Resumen descriptivo e información adicional.

En el Anexo 1 se describen algunos requisitos específicos para la notificación electrónica de RAGI a EVCTM.

## **INFORME ANUAL DE SEGURIDAD**

El informe anual de seguridad es un documento que debe incluir la revisión y evaluación anual de toda la información relevante para la seguridad del medicamento en investigación experimental que se haya recopilado durante el periodo al que se refiere el informe. Este periodo se contabiliza a partir de la fecha internacional de inicio del desarrollo (*development international birth date –DIBD*) que es la fecha de la autorización del primer ensayo clínico con ese medicamento en cualquier país del mundo.

Dicho informe se comunicará a la AEMPS y al CEIm. Mientras no sea factible su envío a través de la base de datos Eudravigilance, dicho informe se enviará a través del Portal ECM siguiendo lo indicado en el documento “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España”.

Se puede encontrar más información respecto al informe anual de seguridad en las recomendaciones del Clinical Trials Facilitation Group en <http://www.hma.eu/ctfg.html>.



Los promotores de ensayos clínicos en los que los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, estén autorizados y, según el protocolo del ensayo clínico, se utilicen de conformidad con los términos de la autorización de comercialización podrán presentar un informe simplificado conforme a las “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España”.

Independientemente del informe anual de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación «ad hoc» siempre que exista un problema de seguridad relevante. Este informe se presentará inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm.

### **NOTIFICACIÓN A LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS (CCAA)**

Mientras no se disponga de un sistema de intercambio de información electrónico entre la AEMPS y todas las CCAA, los promotores deberán comunicar a las CCAA la información sobre seguridad que se indique en el documento “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España”.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Reglamento (UE) nº 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. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>
2. Corrección de errores del Reglamento (UE) nº 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 53, de 25 de febrero de 2015, página 31. Disponible en: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536R\(01\)&from=ES](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536R(01)&from=ES)
3. 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). Disponible en: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082)

4. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayos-Clinicos.htm#n-espanola>
5. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm#n-espanola>
6. Comisión Europea. Eudralex normativa europea sobre medicamentos, Volumen 10 - Ensayos Clínicos. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)
7. CPMP/ICH/135/95 Normas de Buena Práctica Clínica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000429.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580029590](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000429.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580029590)
8. Agencia Europea de Medicamentos. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Data Monitoring Committees (January 2006). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf)
9. Agencia Europea de Medicamentos. ICH Topic E2B (M). Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Reports (November 2000). Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Data elements for transmission of individual case safety reports (CPMP/ICH/287/95). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000429.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580029590](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000429.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580029590)
10. Agencia Europea de Medicamentos. EMA/CHMP/ICH/309348/2008 Committee for medicinal products for human use (CHMP). ICH guideline E2F Note for guidance on development safety update report (September 2010). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000429.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580029590](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000429.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580029590)
11. Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), Head of Medicines Agency (HMA). Clinical Trials Safety documents: (pueden consultarse en <http://www.hma.eu/ctfg.html>)

## **Anexo 1.**

### **Notificación de reacciones adversas a eudravigilance de acuerdo a la GUÍA ICH TOPIC E2B(M)**

1. Información inicial mínima del caso requerida para la notificación expeditiva:
  - Número EudraCT del EC, cuando sea aplicable, se deberá incluir en la sección A.2.3.1 ‘Nombre del estudio’ de la siguiente manera:
    - Para RAGI ocurridos en el EEE:
      - o ‘Valid EudraCT Number#Study abbreviated name’
    - Para RAGI ocurridos fuera del EEE:
      - o ‘Valid EudraCT Number#Study abbreviated name’ para ensayos clínicos autorizados en el EEE o para ensayos clínicos no autorizados en el EEE que forman parte de un Plan de Investigación Pediátrica acordado
      - o ‘#Study abbreviated name’ para ensayos clínicos no autorizados en EEE y que no forman parte de un Plan de Investigación Pediátrico acordado.

Para ensayos clínicos en el EEE, que empezaron antes del 1 de Mayo de 2004 y no tengan n° EudraCT se usará el n° genérico EudraCT EVCT-000000-16.

Es importante para obtener un resultado exitoso en la transmisión electrónica mantener la estructura de concatenación con el símbolo # (‘YYYY-NNNNNNCC#Study abbreviated name’ o ‘#Study abbreviated name’).

- Número de identificación del estudio asignado por el promotor (sección A.2.3.2)
- Un paciente identificable (i.e. código de sujeto) (sección B.1)
- Un notificador identificable (fuente primaria de la información, sección A.2)
- Un acontecimiento/reacción (sección B.2)
- Un medicamento en investigación sospechoso (sección B.4)

2. Información de tipo administrativa para poder procesar la notificación adecuadamente
  - Identificador único de la notificación de seguridad (caso) para el emisor (sección A.1.0.1)
  - Fecha en la que se recibió la notificación desde la fuente primaria (sección A.1.6)
  - Fecha de recepción de la información más reciente de esta notificación (sección A.1.7)
  - Número de identificación de la notificación (sección A.1.10)
  - Identificación del emisor (sección A.3.1.2)

Capítulo

# 11

## Farmacogenómica y Biobancos

---

**Mara Ortega Gómez**

*Directora Biobanco. Hospital Universitario de La Princesa.  
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación  
con medicamentos (CEIm)  
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.*

**Sergio Luquero Bueno**

*Biobanco. Hospital Universitario de La Princesa.  
Responsable Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.*

**Francisco Abad Santos**

*Jefe de Sección del Servicio de Farmacología Clínica.  
Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos  
(CEIm).  
Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria  
Princesa. Madrid.*

## Esquema del capítulo

---

- Farmacogenómica: Introducción y antecedentes históricos
- Objetivos de la farmacogenómica
- Proyecto Genoma Humano
- Análisis Genómico
- Biobancos
- ¿Qué aportan los Biobancos a la genómica?
- Conclusiones
- Referencias bibliograficas

## FARMACOGENÓMICA: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La Farmacogenética se define como la parte de la Farmacología Clínica que estudia las variaciones genéticas responsables de la respuesta a fármacos.

La variabilidad en la respuesta de los pacientes a los medicamentos es la regla y no la excepción para la gran mayoría de ellos. Esta variabilidad constituye uno de los principales problemas al que se enfrenta la farmacología clínica en su práctica diaria, siendo la búsqueda de respuesta y la posible toxicidad de un fármaco al ser administrado a distintos individuos, su principal objetivo. Estas variaciones son debidas a factores genéticos y no genéticos. La expresión de los genes y las diferencias en los mismos, explican muchas de estas cuestiones. Por tanto, su conocimiento y la investigación biomédica realizada en este aspecto nos permite determinar, previo a la administración del tratamiento, la posible respuesta que va a tener cada sujeto.

El término Farmacogenética fue acuñado por Friedrich Vogel en el año 1959 (1), definiéndolo como la variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a fármacos, aunque años antes se postulaba ya si las variaciones genéticas podrían causar diferencias interindividuales en el metabolismo de algunas sustancias.

En 1957 Arno G. Motulsky (2) demostraría la asociación entre los efectos secundarios y las variaciones genéticas y en 1960 Evans (3) publica un estudio en el que se relacionan los polimorfismos genéticos (estudios realizados en familias) con el metabolismo de medicamentos, aunque no fue hasta el año 1962, cuando Werner Kalow (3) sentó las bases de la Farmacogenética como ciencia en su artículo “*Pharmacogenetics: heredity and response to drugs*”. Desde entonces han sido muchos los artículos científicos que han demostrado la asociación entre el genoma y la respuesta a fármacos.

La Farmacogenética ha abierto un nuevo horizonte en esta dirección permitiendo a los médicos, en muchas ocasiones prever no solo la efectividad sino la toxicidad de los fármacos administrados. La literatura científica ha usado los términos de Farmacogenética y Farmacogenómica de forma indistinta, aunque esta última se define como “la investigación de las variaciones de la secuencia genética sobre la respuesta a fármacos”. Ambos conceptos fueron claramente diferenciados y consensuados por la ICH (*International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use*, 2006), pasando así la Farmacogenética a representar un subpartado dentro de la Farmacogenómica. Por tanto, la primera estudia el efecto de la variabilidad genética de un único y determinado indi-

viduo en su respuesta a fármacos, y la segunda tiene en cuenta las características del genoma con una visión integradora.

Al margen del puro interés científico, la Farmacogenética se entiende como una disciplina cuya finalidad es claramente clínica, frente a la Farmacogenómica con una aplicación más ligada a detectar nuevas dianas terapéuticas. Estas dianas o biomarcadores han sido definidas como aquellas “características medibles del ADN o ARN que constituyen un indicador de procesos biológicos normales, patológicos y/o de respuesta a tratamientos u otras intervenciones”. Por ello, el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas ha supuesto un gran avance en el conocimiento de las enfermedades y de sus posibles tratamientos. Este hecho ha cambiado las opciones de diseño de los ensayos clínicos, en especial de los aleatorizados. La Farmacogenómica emerge como una herramienta útil en la predicción de efectos farmacológicos basados en el genotipo de los sujetos incluidos. Sin embargo, la aplicación de la farmacogenómica a la investigación clínica puede presentar interrogantes metodológicos, éticos y sociales que habrán de tenerse muy en cuenta.

En este aspecto hay que recalcar que tanto la FDA (*Food and Drug Administration*) como la EMA (*European Medicines Agency*) han desarrollado un esquema conjunto de validación de biomarcadores donde se ha definido la hoja de ruta de la validación y las responsabilidades de los equipos de revisión. Es importante enfatizar en este punto que el objetivo es la validación de un protocolo particular de farmacogenómica y no solo una asociación entre un nucleótido y una respuesta a un fármaco. Estos estudios de validación son generalmente ensayos clínicos, controlados, aleatorizados y, aunque permiten obtener las evidencias adecuadas entre el perfil genético y la enfermedad, resultan costosísimos, lo que limita su ejecución.

## OBJETIVOS DE LA FARMACOGENÓMICA

El objetivo principal de la Farmacogenómica es la creación de fármacos a medida para cada paciente adaptados a sus condiciones genéticas. Para entender este aspecto es necesario repasar los objetivos concretos de esta disciplina.

### Detección temprana de enfermedades

No se puede obviar cómo el conocimiento de la secuencia genética ha tenido un gran impacto en el conocimiento de algunas enfermedades, permitiendo a los médicos el diagnóstico precoz basado en estos estudios. Este hecho favorece el poder



mejorar la evolución de las enfermedades anticipándose muchas veces al inicio del desarrollo de las mismas.

### **Descubrimiento de nuevos fármacos**

Las compañías farmacéuticas han sido capaces de descubrir las posibles terapias más fácilmente y desarrollar los fármacos en menor tiempo, ya que se han optimizado de manera considerable los tiempos de diseño, desarrollo y aprobación de los mismos.

### **Medicamentos más potentes**

La creación de medicamentos basados en el conocimiento de los genes y su asociación a determinadas enfermedades implica que los medicamentos sean más específicos y potentes. El descubrimiento de posibles dianas terapéuticas ha generado el desarrollo de fármacos específicos para cada patología, maximizando los efectos terapéuticos.

### **Medicamentos más seguros y exactos para determinar las dosis apropiadas**

El estudio del efecto de las distintas terapias se ha basado durante años en los ensayos de prueba-error. En este punto es importante conocer el término “ventana terapéutica” utilizado como el rango de dosis efectiva en la que un fármaco es eficaz, siendo el límite inferior ineficaz para los fármacos y el superior aquel en el que la probabilidad de aparición de acontecimientos adversos es más frecuente. Existen fármacos con una ventana terapéutica ancha de forma que producen efectos con rangos muy amplios. Sin embargo hay fármacos en los que la ventana es muy estrecha y es en estos donde el ajuste de dosis se hace mucho más necesario para lograr el equilibrio entre el efecto terapéutico óptimo y la disminución de los posibles acontecimientos adversos. La genómica permite a este grupo ser mucho más eficaz.

Aún hoy las dosis de muchos tratamientos se prescriben basándose en características individuales (peso y edad). La Farmacogenética permitiría en un futuro la posibilidad de administrar los tratamientos basándose en las dianas genéticas específicas de cada individuo.

### **Disminución de los costes**

Con el conocimiento de la secuencia genética es evidente que el número de ensayos fallidos será menor, puesto que los tratamientos tendrán una diana específica, este hecho disminuirá los costes de los fármacos, ya que se empleará menor tiempo para su desarrollo. Además la disminución de los acontecimientos adversos, mejorará la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo la atención médica necesaria de posibles complicaciones debidas a los tratamientos inespecíficos.

### **PROYECTO GENOMA HUMANO**

El interés por el efecto de la secuencia genética sobre la actividad de los fármacos se reavivó con el inicio del Proyecto Genoma Humano (PGH), cuya publicación brindó a todos los investigadores la posibilidad de estudiar dianas concretas específicas de enfermedades y desarrollar nuevos fármacos. Desde entonces han sido innumerables los estudios científicos llevados a cabo para desarrollar una medicina dirigida. El conocimiento de la secuencia genética individual, supuso un punto de inflexión en las características de la investigación biomédica que se realizaba, permitiendo mejorarla y optimizarla.

El Proyecto Genoma Humano constituyó una herramienta imprescindible para el desarrollo de la Farmacogenómica. Este proyecto, tuvo como objetivo principal “conocer el genoma humano y comprender el papel que juega en la salud, proporcionando una herramienta que permitiera mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades”.

El primer borrador fue publicado en el año 2000, pero el punto culminante de esta aventura se alcanzó en el año 2003 y coincidiendo con el 50 aniversario de la publicación de la estructura del ADN por Watkson y Crick (5) se publicaron los resultados de los dos proyectos de secuenciación masiva que se habían ido desarrollando. El Proyecto Genoma Humano original, desarrollado por un consorcio internacional, publicó sus resultados en la revista Nature (6), mientras que la iniciativa privada, liderada por C. Venter y la empresa Celera, hizo públicos sus resultados en Science (7). La secuencia completa se publicó el 4 de abril de 2004 (8).

Los objetivos concretos de este proyecto fueron:

- ✓ Crear el mapa físico de los 23 pares de cromosomas
- ✓ Identificar el conjunto de genes y su mapa dentro de los cromosomas
- ✓ Determinar la secuencia nucleotídica de los 3 billones de pares de bases
- ✓ Analizar las posibles variaciones genéticas
- ✓ Desarrollar nuevas tecnologías
- ✓ Difundir los resultados
- ✓ Establecer aspectos éticos, legales y sociales sobre la investigación genética

La culminación de este proyecto, el conocimiento de la secuencia completa del genoma humano, tuvo mucha relevancia en los estudios de biomedicina y genética clínica, desarrollando el conocimiento de enfermedades poco estudiadas, mejorando las ya conocidas y permitiendo la aparición de nuevos tratamientos y diagnósticos más fiables y rápidos.

## ANÁLISIS GENÓMICO

La variación en la respuesta a los fármacos hay que buscarla en los polimorfismos genéticos que se producen por las variaciones en la secuencia del ADN y que pueden ser de varios tipos: por la sustitución de una base (polimorfismo de un nucleótido -SNP-), por inserción o delección de una base, por la inserción o delección de un conjunto de bases variables (cientos o miles) o por la inserción o delección, repetidas veces de una o más bases constituyendo los denominados microsatélites. En lo que refiere a la respuesta a los medicamentos, las consecuencias genotípicas de estas variaciones para un determinado individuo dependerán de la localización del gen afectado. Se pueden establecer cinco categorías de genes que afectan a la respuesta a los tratamientos.

- ✓ Genes implicados en la patogenia. Genes que están implicados directamente en el origen de determinadas enfermedades, como el cáncer.
- ✓ Genes implicados en el mecanismo de acción de un medicamento, que afectan a la farmacodinamia.
- ✓ Genes implicados en el metabolismo. Afectan a la farmacocinética del fármaco: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las variaciones en estos genes hacen que fenotípicamente encontremos individuos metabolizadores lentos, normales, rápidos y ultrarápidos.

- ✓ Genes relacionados con el transporte. Los relacionados con el transporte hacia la diana terapéutica concreta.
- ✓ Genes pleiotrópicos. Genes que producen un conjunto de efectos fenotípicos no relacionados.

Uno de los problemas al que enfrentarse, para que el conocimiento del genoma humano y su posible implicación en las enfermedades pueda traducirse y reflejarse en la medicina personalizada, es disponer de la metodología analítica específica que permita identificar cualquiera de las variaciones arriba mencionadas susceptibles de ser empleadas como dianas terapéuticas.

Los métodos de análisis genómico tienen como fin facilitar el conocimiento de la información genética de un organismo, de forma que pueda ser identificada y diferenciada. Existen multitud de técnicas usadas para este fin. A continuación describiremos brevemente algunas de ellas, sin olvidar que la aparición de nuevas tecnologías avanzadas, provoca que éste sea un campo en continuo desarrollo.

### **Genotipado**

El genotipado es el conjunto de procesos encaminados a conseguir determinar la información genética de un organismo, de forma que pueda ser identificado y diferenciado. Para realizar un genotipado se utilizan una gran variedad de técnicas, muchas de ellas a pequeña escala entre las que se incluyen la RT-PCR (*Real Time Polymerase Chain Reaction*, técnica que nos permite cuantificar los fragmentos amplificados), hibridación (para discriminar secuencias homólogas), secuenciación (para determinar la secuencia genética de fragmentos genéticos más o menos largos) y el análisis informático (para realizar operaciones complejas de ensamblado, alineación y anotación genética). Algunas de las técnicas son fáciles de utilizar siempre que se conozca la secuencia, aunque en los últimos años existe una tendencia a llevar a cabo cribado a gran escala, que permita detectar cualquier variación en toda la secuencia de ADN. Este hecho ha favorecido la creación de empresas que ponen a disposición de la ciencia, plataformas que permiten escanear el genoma completo utilizando aproximadamente 1 millón de marcadores como SNP.

### **Estudios de asociación genómica**

Los estudios de asociación genómica [en inglés, GWAS (*Genome-Wide Association Study*) o WGAS (*Whole Genome Association Study*)] son el análisis de una variación

genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable. Los GWAS suelen centrarse en asociaciones entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y rasgos como las principales enfermedades. Estos estudios suelen basarse en la comparación de dos grandes grupos de individuos, uno formado por personas sanas (que se tomará como control), y otro compuesto por personas afectadas por la enfermedad en cuestión, que será el grupo de casos. Se estudian la mayoría de las SNPs conocidas y más comunes en todos los individuos.

### **Estudios de expresión génica**

La transcriptómica o expresión génica es el proceso mediante el cual, la información contenida en la secuencia de ADN es usada para dirigir la síntesis de un producto específico. Por su capacidad de análisis los microarrays (o chips) de ADN son la técnica más empleada en estos estudios. Tiene un formato especial, basado en la síntesis o fijación de sondas de manera ordenada y automatizada, que representan los genes sobre un sustrato sólido expuestos a las moléculas diana. El auge en las últimas décadas de biomarcadores conocidos ha hecho que se desarrolle ampliamente esta técnica, disponiéndose en el momento actual de microarrays de tejidos, proteínas... e incluso proliferando el diseño "a medida". Este gran crecimiento, en parte es debido a que en algunas enfermedades se ha demostrado que en la patogenia están implicados varios genes. Por tanto para estas patologías el tiempo es un factor crucial y las técnicas empleadas en los primeras etapas de la era genómica eran insuficientes pues, limitaban mucho los genes a estudiar.

En los últimos años los estudios de microarrays han sido utilizados de forma importante en Oncología, para clasificar los distintos tipos de tumores en función de sus patrones de expresión génica, y buscar mecanismos y dianas terapéuticas que puedan optimizar la respuesta a los tratamientos en estos sujetos.

### **Estudios de microRNA (miRNA)**

Los miRNA son moléculas de ARN monocatenario, de una longitud entre 20 y 25 pares de bases, transcritas a partir de ADN, pero que no son traducidas a proteínas. Tienen la capacidad de regular la expresión de otros genes mediante diversos procesos, utilizando para ello la ruta de ribointerferencia. Por su función de regular la expresión génica, en los últimos años el estudio de los miRNA se ha posicionado como una técnica indispensable en el avance de la biomedicina. Las evidencias

experimentales han demostrado que los miRNA están involucrados en el desarrollo embrionario y tisular, apoptosis, proliferación y diferenciación celular. Este hecho unido a que una fracción significativa de miRNA mapean en regiones cromosómicas frecuentemente alteradas en procesos como el cáncer, ha llevado a la idea de su posible participación en el origen y progresión de esta enfermedad. Su participación como nuevos oncogenes ha sido demostrada en cáncer colorrectal y mamario, cáncer pulmonar y tumores del sistema nervioso central, entre otros. Además no hay que olvidar las funciones que estos miRNA tienen sobre las infecciones virales y el sistema inmunológico (retrovirus, virus de la hepatitis C).

### **Bioinformática**

Al comienzo de la “revolución genómica”, el concepto de bioinformática se refería sólo a la creación y mantenimiento de bases de datos que almacenaran información biológica, como secuencias de nucleótidos y aminoácidos. El crecimiento de este tipo de bases de datos no solamente significaba el diseño de las mismas sino también el desarrollo de interfaces donde los investigadores pudieran acceder, suministrar y/o revisar datos existentes.

La Bioinformática es una disciplina científica emergente que utiliza la tecnología de la información para organizar, analizar y distribuir información biológica con la finalidad de responder preguntas complejas en biología. Es un área de investigación multidisciplinaria, que puede ser ampliamente definida como la interfase entre dos ciencias: la biología y la informática. Está impulsada por el conocimiento del genoma humano y la expectativa de conseguir verdaderamente una medicina traslacional.

Si bien aún hoy, nos parece un método un poco alejado de la práctica médica, es y será muy importante para lograr el fin último de investigación genómica, que es el diagnóstico y tratamiento de enfermedades que mejoran la calidad de vida de los pacientes.

### **BIOBANCOS**

Durante el siglo XX se produjo un extraordinario progreso en la ciencia y en sus conocimientos, sobre todo en el campo de la biomedicina. En la década de los 80 la investigación aún seguía dividida en investigación básica y clínica, pero es en estos años cuando se evoluciona hacia una medicina aplicada, lo que se conoce hoy como

medicina traslacional, que partiendo de conceptos básicos se orienta hacia la resolución de las enfermedades (9, 10).

En las últimas décadas se ha conseguido un gran avance científico, aunque algunos de sus planteamientos no han estado exentos de controversias. Bien es sabido que durante la II Guerra Mundial se cometieron muchos abusos contra los seres humanos en la investigación. Así en el año 1946, se establece el código de Nüremberg (11) que recoge los diez principios orientativos de la investigación con seres humanos. Tras este documento han sido innumerables los trabajos que regulan los códigos de conducta apropiados y que a día de hoy constituyen los pilares fundamentales de la investigación biomédica (12, 13).

Es sabido que, para lograr una investigación biomédica de excelencia y una medicina traslacional, es imprescindible el uso de muestras biológicas de calidad y datos clínicos asociados. Por tanto, cualquier iniciativa que facilite a los investigadores el acceso a estas muestras constituye un pilar fundamental para lograr estos avances. Sin embargo, durante años la recogida de muestras y la investigación llevada a cabo con ellas se realizó fuera de un marco controlado, sin disponer de datos asociados ordenados y, sorprendentemente, la obtención de muestras biológicas y la realización de estudios se llevaban a cabo sin el conocimiento del paciente (14). Además, tras la finalización de muchos proyectos, los sobrantes de las muestras empleadas eran almacenados en infraestructuras particulares, de un modo desordenado y no controlado, lo que provocaba que en muchas ocasiones no se pudieran volver a utilizar. Este hecho, unido en ocasiones a la ausencia del cumplimiento de los principios generales de protección de datos de los pacientes (13), provocaba que la investigación no tuviera la calidad esperada.

Ante este panorama, era necesario disponer de un marco normativo adecuado, capaz de corregir y organizar estos aspectos. Durante años existió una gran controversia sobre cómo resolver estas cuestiones, hasta que en el año 2007, se publica la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (LIB 14/2007) (15), que tiene por objeto “regular con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos de las personas, la investigación biomédica, así como el tratamiento y almacenamiento y movimiento de muestras biológicas”. Además por primera vez se establece un marco organizativo para los análisis genéticos, las muestras biológicas y los Biobancos.

En esta ley se recogen ya de manera específica como proceder con el material biológico tras la finalización del proyecto para el que se obtuvieron (siempre tras el consentimiento expreso del sujeto donante). La muestra deberá ser destruida, y

se conservarán únicamente en tanto sea necesaria para los fines que justificaron su recogida. Aparece entonces definido el concepto de Biobanco, diferenciado de otras colecciones de muestras biológicas que pudieran existir con fines de investigación biomédica. Surgen entonces como infraestructuras capaces de obtener, custodiar y ceder muestras biológicas organizadas dentro de un marco legal.

*Biobanco: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.*

Tras la publicación de la LIB y dado el incremento del número de trabajos de investigación realizados en los últimos años, fue necesario regular legalmente el uso de muestras biológicas en toda su amplitud. Así en el año 2011, se publica el RD 1716/2011 (16) por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los Biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. En él se definen con claridad los tres tipos de uso de muestras en investigación, siempre que el sujeto donante, de manera voluntaria y altruista, preste su consentimiento informado: muestras para un proyecto concreto, colección de muestras biológicas de uso personal y Biobanco.

En primer lugar, dicha obtención puede solicitarse para un **proyecto**, que son aquellas recogidas para su utilización en un trabajo de investigación concreto, siempre que su conservación no se vaya a extender más allá de la fecha de finalización de dicho proyecto. Al finalizar el mismo, las muestras deberán ser destruidas y no podrán ser cedidas ni utilizadas para otros proyectos distintos del original. Sin embargo en muchas ocasiones el investigador tras la finalización del proyecto y por el alto valor científico de dichas muestras, decide conservarlas para realizar futuros trabajos de investigación y se define entonces el concepto de **Colección de muestras biológicas de uso personal**, como conjunto ordenado y con vocación de permanencia de muestras biológicas de origen humano, conservadas fuera del ámbito organizativo de un Biobanco y destinadas a la investigación biomédica. Requiere un consentimiento para línea de investigación, donde se determine el equipo y centro o centros donde se vayan a realizar los proyectos, sin que la muestra pueda ser utilizada o cedida más allá de lo previsto en el consentimiento inicial (salvo nuevo consentimiento). Estas



colecciones deberán estar registradas en el Instituto de Salud Carlos III, siendo titular de las mismas un investigador concreto.

El último supuesto en el que se almacenarán las muestras es bajo el epígrafe de **Biobanco** (que también ha de estar registrado en el Instituto de salud Carlos III). La definición hecha en la LIB describe a la perfección el concepto de Biobanco como plataforma de alto valor estratégico que reúne un gran número de muestras biológicas recogidas con la voluntad de cesión. Este hecho es de relevante importancia en el ámbito hospitalario pues facilita la conexión entre la investigación básica y la clínica, favoreciendo el desarrollo de la investigación traslacional. Los Biobancos han de estar autorizados por las competencias autonómicas, después de llevar a cabo una exhaustiva evaluación sobre la justificación de la creación de los mismos. Los requisitos necesarios para autorizar su creación están recogidos en el RD 1716/2011 (16). Las muestras depositadas bajo este supuesto, se almacenan indefinidamente en el tiempo y al estar incluidas bajo un epígrafe con vocación pública, hace que los términos de uso sean mucho más amplios que en los dos supuestos anteriores.

Resulta muy interesante describir las diferencias concretas entre los Biobancos y el concepto clásico de colección de muestras biológicas, cuya definición también está incluida en el RD 1716/2011. La diferencia fundamental entre ambos se establece en el compromiso de servicio y de cesión definida para los Biobancos, no sólo a los investigadores que tienen proyectos individuales sino también a la industria, fomentando una investigación de calidad, que permita avanzar en el conocimiento de las enfermedades y ayudar al desarrollo de nuevos fármacos para mejorar la salud de los sujetos y disminuir la morbimortalidad de los mismos. Otra diferencia fundamental entre los Biobancos y las colecciones es que las muestras almacenadas en los primeros pueden ser empleadas para cualquier tipo de investigación, mientras que las organizadas como colección sólo podrán emplearse en aquellas investigaciones para las cuales fueron obtenidas. Es indudable que la irrupción de los Biobancos ha supuesto un salto cualitativo en el tipo de actividad y los resultados obtenidos, ya que los Biobancos deben garantizar la calidad de las muestras que almacenan y la optimización del uso al que están destinadas, aspectos que no estaban cubiertos por las colecciones existentes en los centros hospitalarios.

En la tabla 1 se muestra un pequeño resumen de los 3 supuestos de uso de muestras.

Tabla 1. Opciones de uso de muestras biológicas en investigación.

	Proyecto investigación	Colección	Biobanco
Almacenamiento	NO	SI	SI
Duración	Proyecto	Indefinida	Indefinida
Consentimiento informado	√	√	√
Cesión	NO	NO	√
Registro ISCHH	NO	NO	SI

Para entender bien el funcionamiento de los Biobancos se hace necesario conocer distintos conceptos fundamentales para trabajar con muestras biológicas, definidos ya en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (15).

*Muestra biológica:* Cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona.

*Muestra o Dato anónimo:* Dato registrado sin un nexo con una persona identificada o identificable.

*Muestra o Dato anonimizado o irreversiblemente disociado:* dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable, entendiéndose por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados.

*Muestra o Dato codificado o reversiblemente disociado:* dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa.

Los objetivos principales de los Biobancos se describen en la tabla 2, y para garantizarlos es necesaria la implicación de muchos investigadores cuyo objetivo sea el avance en el conocimiento y la mejora de las enfermedades.

Tabla 2. Objetivos de los Biobancos

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantizar los derechos de los pacientes y donantes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantizar la calidad de las muestras biológicas y datos asociados puestos a disposición de los investigadores</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantizar un proceso de gestión transparente</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantizar el uso correcto de las muestras biológicas de acuerdo a la legislación vigente</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciar la investigación empleando muestras con criterios bien definidos e información necesaria para llevar a cabo dicha investigación</li> </ul>

Existen diferentes tipos de Biobancos resumidos en la tabla 3 en función de su diseño y su organización, que responden a necesidades diferentes de la investigación realizada (17).

<b>Tabla 3. Clasificación de los Biobancos</b>	
<b>POR SU DISEÑO</b>	
Biobancos Poblacionales.	Su objetivo principal es la obtención de biomarcadores de susceptibilidad de la población general. Albergan muestras de un amplio número de sujetos representativos de distintas áreas poblacionales.
Biobancos orientados a enfermedades.	Pretenden aumentar el conocimiento sobre los mecanismos y biomarcadores de una determinada patología. Para ello almacenan muestras y datos, muchas veces a partir de los registros de atención médica clínica.
<b>POR SU ESTRUCTURA</b>	
Biobancos en red.	Biobanco con una única organización y una actividad descentralizada. Varios Biobancos se asocian creando un nodo central constituido como figura jurídica que incluye a todos los demás.
Red de Biobancos.	Conjunto de biobancos que han suscrito un acuerdo de colaboración para desarrollar de manera conjunta toda o parte de su actividad, aunque mantengan su entidad jurídica propia cada biobanco.
Biobanco Nacional con fines de investigación biomédica.	Biobanco con fines de investigación biomédica creado por la persona titular del Ministerio de Ciencia e Innovación por su especial interés general.

La organización de los Biobancos, está definida muy claramente en el RD 1716/2011 (16). Los Biobancos contarán con un Titular, que es la persona física o jurídica que ostenta la titularidad del biobanco y es la responsable de su funcionamiento.

to, siguiendo lo establecido en dicho real decreto. Este será encargado de nombrar al Director Científico del Biobanco, cuyas funciones serán:

- ✓ Velar por el cumplimiento de la legislación vigente.
- ✓ Mantener un registro de actividades del biobanco.
- ✓ Garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco.
- ✓ Elaborar un informe anual de actividades, que incluirá, entre otros datos, una referencia a los acuerdos suscritos para la obtención y cesión de muestras.
- ✓ Atender las consultas o reclamaciones que puedan dirigirse al Biobanco.
- ✓ Dirigir la gestión ordinaria del Biobanco.
- ✓ Elaborar el documento de buena práctica del Biobanco.

Además de la dirección científica, los Biobancos cuentan con un Responsable del Fichero, cuya finalidad principal es atender cualquier solicitud de los sujetos fuente para el ejercicio de los derechos de acceso, cancelación, rectificación y oposición de sus datos de carácter personal.

Con independencia de la estructura física, el Biobanco es esencialmente un sistema de gestión de muestras y para ello ha de estar adscrito a dos comités externos, uno científico y otro de ética. Estos dos Comités velan por el cumplimiento de la legislación vigente. El Comité Científico tiene como misión principal evaluar proyectos de investigación desde el punto de vista científico. Deberá por tanto estar compuesto por personas con suficientes conocimientos científicos para llevar a cabo una evaluación rigurosa que permita la realización de dichos proyectos. Por su parte, el objetivo principal del Comité de Ética, es la evaluación ética de las solicitudes y de sus datos asociados. Ambos comités deberán tener reglamentos de funcionamiento internos, que aseguren la independencia y ausencia de conflictos de interés en el proceso de la toma de decisiones. Tras la evaluación de los proyectos concretos la decisión desfavorable de uno o de ambos comités tendrá carácter vinculante.

Para asegurar el correcto funcionamiento de los Biobancos, se ha de disponer de un sistema sólido de gestión que garantice el buen funcionamiento del mismo y que pueda dar respuesta a todas las necesidades de los investigadores que así lo soliciten. Este sistema debe tener protocolizado un circuito de recogida de muestras, un sistema de gestión de la información clínica asociada a las muestras y un sistema de gestión de calidad.

La recogida de muestras ha de estar focalizada en el principal protagonista que son las muestras biológicas. La naturaleza de cada una de ellas establecerá un circuito específico, dependiendo de si son muestras obtenidas específicamente para su donación al biobanco, incorporándose directamente en este régimen, para su gestión, distribución y uso, o si se trata de excedentes de tejidos o de muestras obtenidas en el contexto de un proyecto que tras la finalización del mismo el investigador dona las muestras por su alto valor estratégico.

Una vez establecida la donación de las muestras, es imprescindible contar con un sistema de gestión de las mismas. Hasta la aparición de los Biobancos, los datos asociados estaban registrados en diferentes bases de datos que muchas veces no garantizaban unas medidas de seguridad suficientes para proteger a los sujetos donantes. Los Biobancos disponen de un sistema de gestión integral que garantiza la confidencialidad de los datos. Estos sistemas permiten trabajar con datos codificados y el nivel de seguridad es establecido por cada biobanco, siempre asegurando el cumplimiento de la legislación vigente en cuanto a datos de carácter personal se refiere (17). Este sistema de gestión debe garantizar la privacidad no sólo de los donantes mediante sistemas de doble o triple codificación sino también de los usuarios que soliciten muestras. Para lograr estos objetivos, suelen contar con unos requisitos mínimos y comunes que se resumen a continuación:

- ✓ Diferentes perfiles de seguridad que permiten el acceso a datos y actividades concretas, de modo que solo el responsable del fichero y el director científico tienen acceso a todos ellos.
- ✓ Acceso al sistema mediante un procedimiento de usuarios y contraseñas.
- ✓ Registro de acceso, que permite conocer quién accede, a que ficheros y durante cuánto tiempo.
- ✓ Realización de copias de seguridad periódicas.
- ✓ Transmisión de datos a través de redes cifradas.

Por último y no menos importante, ya que es uno de los pilares de constitución de los Biobancos, es la garantía de un sistema de calidad de las muestras almacenadas. Los parámetros de calidad antes de la legislación actual eran tan numerosos como los proyectos de investigación existentes. Este hecho ocasionaba que los datos obtenidos como resultado de los trabajos fueran muy variables. Así, los Biobancos disponen de unos procedimientos de tratamiento de las muestras protocolizados, que aseguran

unos rigurosos parámetros de calidad que permitan a cualquier investigador (ya sean personas o empresas) disponer de material de excelencia para realizar sus trabajos.

Hemos mencionado anteriormente que las muestras son las principales protagonistas; sin embargo, una muestra biológica posee un alto valor cuando está asociada a datos clínicos. Estos datos de carácter personal deben estar protegidos, pues se trata de datos sensibles de los sujetos donantes, y han de estar protegidos bajo un estricto control (17). No debemos olvidar que la donación de muestras para investigación biomédica es absolutamente voluntaria y sólo se puede llevar a cabo tras haber obtenido el consentimiento expreso para ello. No podemos incurrir en el mismo error cometido durante muchos años, en los que se realizaron experimentos sin el conocimiento de los sujetos fuente. Este aspecto se ha hecho mucho más relevante en las últimas décadas, con el auge de los proyectos de investigación genómicos, donde los datos genéticos obtenidos pueden ser de importante relevancia para la salud de los sujetos.

Cuando un investigador dispone de un proyecto científico, puede caer en el error de utilizar muestras y datos clínicos asociados de manera indiscriminada, sin tener en cuenta los aspectos mencionados anteriormente, pensando que los posibles resultados obtenidos serán de vital importancia en la mejora de la calidad de vida de la sociedad. Sin embargo, nunca debemos olvidar que la salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica, prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

Como resumen podemos decir que para garantizar la buena marcha de un Bio-banco todo proceso debe estar protocolizado, revisado y mejorado periódicamente, asegurando que se cumple con lo establecido en sus procedimientos generales de trabajo. En la figura 1, se muestra un ejemplo del esquema de flujo de trabajo que se lleva a cabo.

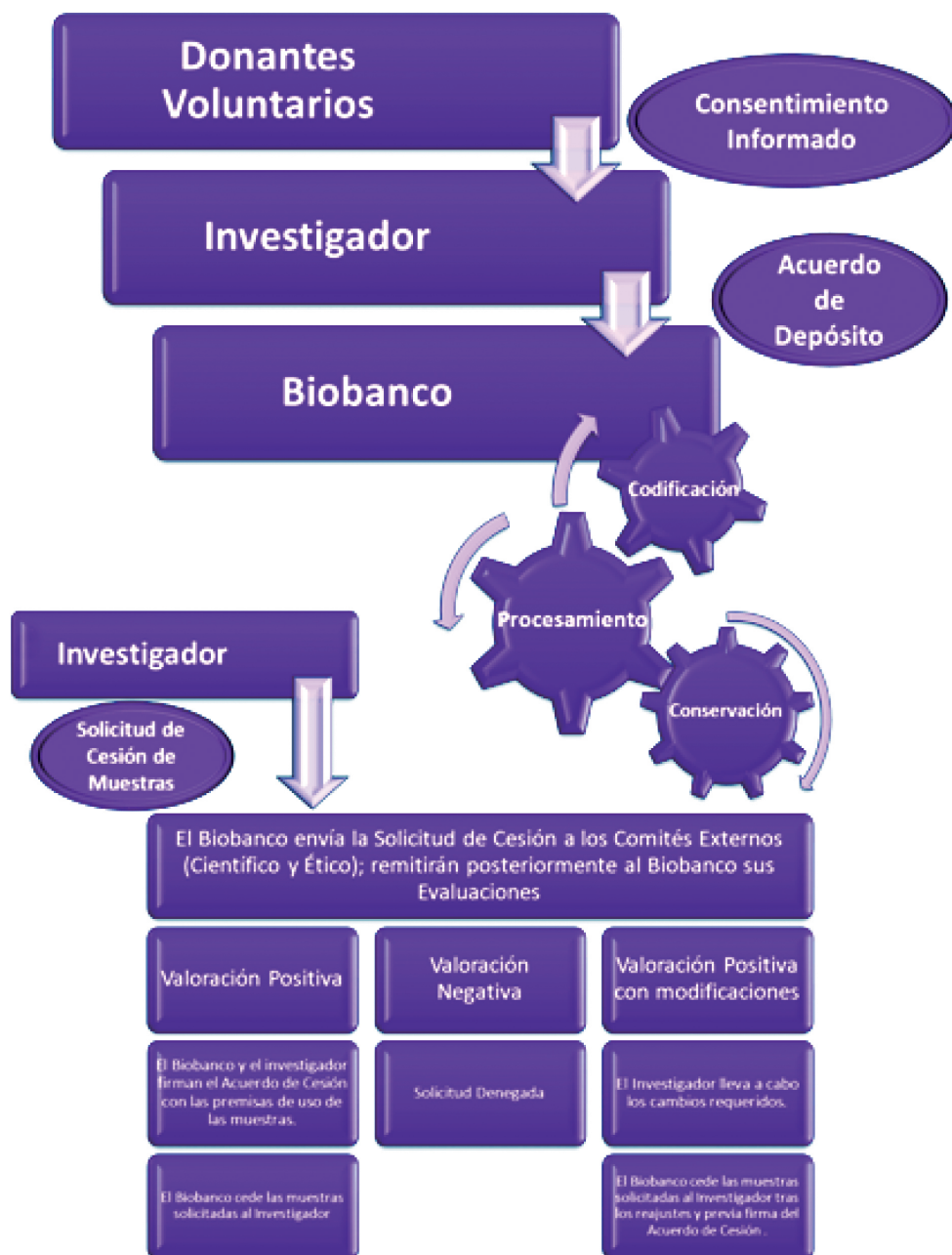


Figura 1. Flujo de trabajo de un Biobanco.

## ¿QUÉ APORTAN LOS BIOBANCOS A LA GENÓMICA?

A partir de la publicación del genoma humano, disponemos de gran cantidad de información útil para avanzar en medicina aplicada. A pesar de todo el trabajo realizado, queda aún mucho por descubrir. En este momento en el que hemos avanzado en el conocimiento de muchas enfermedades, es necesario realizar una búsqueda muy activa de nuevos biomarcadores o dianas terapéuticas que nos permitan no sólo avanzar en el conocimiento de la patogenia de las enfermedades sino en su posible tratamiento.

En los últimos años hemos visto como institucionalmente se ha promovido la investigación de las enfermedades más prevalentes, la investigación clínica, la salud pública, el estudio de enfermedades raras, el conocimiento de sus bases biológicas y el desarrollo de la medicina individualizada. Para conseguir avanzar en estos aspectos en la mayoría de las ocasiones se hace necesario disponer de un gran número de muestras.

Además, las diferencias genéticas entre los individuos son una muy buena singularidad para averiguar los potenciales efectos en la aparición, progresión y tratamiento de las enfermedades. Para ello es necesario conocer qué características son específicas y cuáles no. Todo ello en pro de alcanzar la tan ansiada “medicina personalizada”. Para llegar a esta meta se requieren acciones de colaboración entre muchas partes (donantes, investigadores, instituciones, empresa privada) y así poder analizar y validar datos de grandes cohortes representativas y homogéneas, obtenidas siguiendo unos protocolos de calidad que validen los resultados.

Sin embargo, esta gran variabilidad muchas veces se presenta como un verdadero problema, pues las dificultades para acceder a un gran número de muestras pueden resultar un factor limitante en el desarrollo de proyectos. Así, durante años era muy complicado para muchos investigadores acceder a muestras suficientes. La creación de los Biobancos ha supuesto una gran opción, sobre todo para aquellos investigadores para los que el acceso a muestras biológicas era complicado, bien por no dedicarse a la atención médica (investigadores básicos) o por limitación temporal para conseguir reclutar muestras de muchos “sujetos donantes” en poco tiempo.

En el momento actual, los Biobancos, en los que las muestras biológicas están acompañadas de datos médicos y de variables relacionadas con la salud, resultan una alternativa de lo más interesante, para avanzar más rápidamente en la medicina personalizada.



Así, en los últimos años, los Biobancos se han constituido como parte esencial de las infraestructuras dedicadas a la investigación. Funcionan como depositarios de muestras e información, que cumplen los más altos estándares de calidad demandados por toda la comunidad científica. Proporcionan acceso transparente al material biológico necesario para llevar a cabo proyectos de investigación. De una forma más específica las muestras biológicas humanas se pueden usar para:

- ✓ Caracterizar mecanismos patogénicos de las enfermedades.
- ✓ Descubrir nuevas dianas terapéuticas y desarrollar de fármacos específicos.
- ✓ Optimizar el diseño y desarrollo de ensayos clínicos farmacogenómicos.

La aparición en escena de los Biobancos también ha permitido cambiar la estrategia de desarrollo de los ensayos clínicos con estudios de farmacogenómica. Así, los Biobancos permiten contar con un proveedor inmediato de muestras biológicas con todos los requisitos éticos y legales requeridos. Este hecho ha supuesto un ahorro de costes y una reducción del número de pacientes reclutados en ensayos clínicos. Además se han agilizado los protocolos y la comercialización de nuevos fármacos.

## CONCLUSIONES

La secuenciación del genoma ha sido fundamental para comprender las claves en la mejora del diagnóstico, tratamiento y, por tanto, pronóstico de muchas enfermedades. Esta investigación se enriquece enormemente cuando se permiten complementar los datos genéticos, obtenidos de muestras procedentes de los Biobancos pues se garantizan unos rigurosos cánones de calidad.

El Proyecto Genoma Humano provocó un cambio en el rumbo de las investigaciones. A partir de entonces su principal foco ha sido la identificación y el estudio de genes alterados en individuos afectados de diferentes patologías, que pudieran servir como dianas y mejorar la detección, el tratamiento y la prevención de enfermedades. Para conseguir este objetivo es necesario disponer de muestras biológicas de gran calidad y los Biobancos se posicionan como estructuras capaces de proporcionarlas. La irrupción de éstos en el mundo científico ha supuesto un verdadero cambio en la investigación, afianzándose como una herramienta de valor incalculable para acercar la investigación básica a la clínica, potenciando y fortaleciendo la medicina traslacional.

El marco legislativo de los últimos años (cuyo fin es proteger al sujeto donante y asegurar la calidad de la investigación) ha favorecido que la investigación biomédica se realice dentro de un sistema de garantías, en relación con los análisis genéticos y las muestras biológicas, protegiendo a los sujetos, con el fin de dar confianza y seguridad a los investigadores y a las instituciones públicas y privadas en sus actuaciones en el ámbito científico. El enorme número de muestras biológicas almacenadas en los Biobancos y la calidad de sus datos clínicos, ofrece a toda la comunidad científica una herramienta indispensable. El uso de material procedente de los Biobancos ayudará no solo a identificar biomarcadores de enfermedades muy prevalentes sino al desarrollo de nuevos tratamientos frente a dianas terapéuticas concretas, actuando siempre como un puente seguro entre el donante y el investigador y contribuyendo en medida importantísima al desarrollo de la medicina traslacional en pro de mejorar la calidad de la salud de la sociedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vogel F. Moderne problem der humangenetik. *Ergeb Inn Med U Kinderheilk.* 1959;12: 52–125.
2. Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc.* 1957 Oct 19; 1 65(7):835-7. No abstract available.
3. Evans DA, Manley KA & MCKusik VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 1960; 2:485–491.
4. Kalow W. *Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs.* Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1962.
5. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid.. *Nature.* 1953;171:737-8.
6. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. International Human Genome Sequencing Consortium Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409 6822): 860-921.
7. Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., Smith, H. O., Yandell, M., Evans, C. A., Holt, R. A., et al. The sequence of the human genome. *Science,* 2001; 291: 1304-1351.
8. Istrail S, Sutton GG, et al. Whole-genome shotgun assembly and comparison of human genome assemblies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (7): 1916-21.

9. Segovia de Arana JM. Investigación Biomédica en España. Real Academia de las Ciencias Morales y Políticas. 2004. Disponible en: <http://www.racmyp.es/R/racmyp//docs/anales/A82/A82-11.pdf>
10. Puerta JL, Martín-Moreno JM. Valoración de la investigación que se realiza en los hospitales españoles. *Rev Clin Esp.* 2011; 211: 169-78.
11. Tribunal Internacional de Nüremberg. Código de Nüremberg. 1947. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/cat/documentos/Nuremberg.pdf>.
12. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2013 Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>
13. Informe Belmont. Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación. Belmont: 1979. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/ccis/files/2012/08/INFORMEBELMONT.pdf>
14. Porter C., Borry P. A proposal for a model of informed consent for the collection, storage and use of biological materials for research purposes. *Patient Education and Counseling.* 2008; 71 (1): 136-42.
15. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica. BOE nº 159, de 4 de julio de 2007.
16. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE nº 290 de 2 de diciembre de 2011.
17. Riegman PH, Morente MM, Betsou F, de Blasio P, Geary P; Marble Arch International Working Group on Biobanking for Biomedical Research. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol.* 2008 Oct; 2(3):213-22 30.
18. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.



# Capítulo 12 Inspecciones de ensayos clínicos con medicamentos

---

Carmen Aguado Menéndez

*Jefa de Área de Control farmacéutico y Productos Sanitarios.  
Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.*

## Esquema del capítulo

---

- Inspecciones de Ensayos Clínicos
- Marco Legal
- Normas comunes y procedimientos de Inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas
- Tipos de inspecciones de ensayos clínicos
- Procedimiento general de la realización de Inspecciones de ensayos clínicos
- Inspecciones de ensayos clínicos a promotores
- Inspecciones de ensayos clínicos en centros de investigación
- Consecuencias de las inspecciones
- Referencias bibliográficas

## INTRODUCCION

El presente capítulo va dirigido a los profesionales que participan en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, especialmente promotores e investigadores, y a todos aquellos interesados en los aspectos legales y de control de la realización de ensayos clínicos.

La investigación clínica con medicamentos es una herramienta fundamental para el avance científico, pero tiene además una importante dimensión económica y social.

Esta actividad requiere ineludiblemente la participación de seres humanos y por ello, debido a la necesidad de conciliar investigación clínica y protección de los sujetos sometidos a estudios clínicos, existe una estricta normativa reguladora que contempla su tratamiento jurídico, estableciendo con precisión las funciones y responsabilidades de todos los agentes implicados en su realización.

Esta normativa regula, entre otros aspectos, las competencias en materia de inspección que ostentan las autoridades sanitarias.

A lo largo del capítulo se desarrollan los aspectos generales de la inspección de ensayos clínicos y el marco legal que regula esta actividad. Se contemplan también las normas comunes y procedimientos de las inspecciones de buena práctica clínica (BPC). A continuación se describen los principales aspectos a comprobar en la inspección de promotores de ensayos clínicos y centros de investigación, finalizando con un apartado dedicado a las consecuencias de las inspecciones de ensayos clínicos.

Los **principales términos** utilizados en este capítulo se definen en las normas de BPC vigentes actualmente en la Unión Europea (CPMP/ICH/135/95) y en la legislación aplicable a la realización de ensayos clínicos, como:

**Autoridades reguladoras:** Organismos que tienen el poder de legislar. En la guía de BPC de la ICH, esta expresión incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos presentados y aquellas que realizan inspecciones.

**Buena Práctica Clínica (BPC):** norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos.

**Comité de Ética de la Investigación (CEI):** Órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen

sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes.

**Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm):** Comité de Ética de la Investigación que además está acreditado de acuerdo con los términos de este real decreto (R.D. 1090/2015, de 4 de diciembre) para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

**Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC):** Organismo independiente constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico y de proporcionar una garantía pública al respecto mediante, entre otras, la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo.

**Cumplimiento:** la observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo, de las normas de BPC y de la normativa vigente.

**Documentos fuente:** Documentos originales, datos y registros, (p.ej. historias clínicas, gráficas clínicas y administrativas, informes de laboratorio, memorando, diarios de los sujetos, cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos informatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, radiografías, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos implicados en el ensayo clínico).

**Garantía de calidad:** Todas aquellas actividades planificadas y sistematizadas que se establecen para asegurar que el ensayo se realiza y que los datos se generan, documentan (registran) y comunican conforme a la guía de la Buena Práctica Clínica y la normativa pertinente.

**Inspección:** Revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico



y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o del organismo de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

**Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT):** Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.

**Requisitos legales pertinentes:** Cualquier ley o normativa dirigida a la realización de ensayos clínicos con medicamentos en investigación.

## INSPECCIONES DE ENSAYOS CLINICOS

Se define la inspección de ensayos clínicos con medicamentos como *la revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o del organismo de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.*

Las inspecciones de ensayos clínicos pueden tener lugar:

- a) antes, durante o después de la realización de los ensayos clínicos
- b) como parte de la verificación de las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento
- c) como seguimiento de éstas.

Las inspecciones de ensayos clínicos se realizan con un triple objetivo:

- a) Determinar si el ensayo se realiza de conformidad con las normas de Buena Práctica Clínica.
- b) Determinar si el ensayo se realiza cumpliendo los requisitos legales pertinentes.
- c) Determinar si el ensayo se realiza de acuerdo con el protocolo del estudio aprobado por la autoridad reguladora y con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor.

Mediante las inspecciones la autoridad reguladora comprueba si durante la realización de un ensayo clínico se han respetado los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en el ensayo y si los datos obtenidos son fiables. Se trata en definitiva de garantizar la protección de los sujetos del ensayo y la credibilidad de los resultados, evitando errores y fraudes.

## MARCO LEGAL

En el ámbito de la Unión Europea el marco legal en materia de inspección de ensayos clínicos se contempla en el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE

Así, el citado Reglamento establece en sus considerandos que “para velar por el cumplimiento del presente Reglamento, los Estados miembros deben poder efectuar inspecciones, y disponer de la suficiente capacidad de inspección”, constituyendo el artículo 78 de este Reglamento el marco legal para la realización de las inspecciones de ensayos clínicos en los países de la Unión Europea.

En nuestro país el **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, dedica su Título III a la investigación de los medicamentos de uso humano y sus garantías. Así, establece que todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, deben ser diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y con respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, que prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

En este sentido asigna a las Administraciones sanitarias facultades inspectoras en materia de ensayos clínicos, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo. Asimismo, podrán realizar la interrupción cautelar del ensayo comunicándolo de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Recientemente se ha publicado el 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. Este real decreto persigue adaptar la legislación española para hacer viable la aplicación

actual y futura del Reglamento (UE) nº 536/2014 y desarrollar aquellos aspectos que el reglamento deja a la legislación nacional.

El citado real decreto dedica su Capítulo IX a las Normas de buena práctica clínica y el Capítulo X a la verificación de su cumplimiento. En este sentido el artículo 44.1 establece que *“La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, verificarán la aplicación de este real decreto, de las normas de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación en los ensayos clínicos que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones”*

## **NORMAS COMUNES Y PROCEDIMIENTOS DE INSPECCIÓN DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA**

Las inspecciones de buena práctica clínica se llevan a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos. Estas inspecciones se realizan de conformidad con las directrices elaboradas a nivel europeo para apoyar el reconocimiento mutuo de sus conclusiones dentro de la Unión Europea. Los inspectores deben ajustarse en su actividad a procedimientos normalizados de trabajo que respeten las directrices europeas.

Por ello, debido por una parte a la organización del Estado en Comunidades Autónomas, con la consiguiente distribución constitucional de competencias en materia de ordenación y ejecución de legislación farmacéutica existente en nuestro país, y por otra a la necesidad de España de cumplir con las exigencias europeas e internacionales en esta materia, se constituye en 1999 el Comité Técnico de Inspección (CTI), integrado por las estructuras responsables de la Inspección Farmacéutica de cada una de las Comunidades Autónomas y de la Administración del Estado, con la finalidad de armonizar las pautas y los procedimientos de actuación en materia de inspección farmacéutica, y establecer unos criterios únicos para la evaluación del cumplimiento de las exigencias legales en este tema.

El ámbito de actuación de la Inspección Farmacéutica exige una armonización de actividades, procedimientos y criterios entre las distintas inspecciones con el objetivo de establecer programas uniformes de actuación, exigencias iguales en las actuaciones y sistemas de evaluación comunes que garanticen obligaciones equivalentes

para idénticas actividades, independientemente de las estructuras responsables de la Inspección Farmacéutica que intervengan.

El CTI es, por tanto, un órgano de coordinación técnica y de intercambio de información en materia de Inspección farmacéutica. Es también el encargado de garantizar la homogeneidad de criterios y actuaciones inspectoras de los Servicios de inspección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

Es en el seno del CTI funcionan varios grupos de trabajo, y entre ellos el grupo Técnico de Inspección de BPC, donde se discuten y elaboran los procedimientos normalizados de trabajo que deben utilizarse en las inspecciones de buena práctica clínica, así como guías de desarrollo de inspecciones, formatos y contenidos mínimos de los informes de inspección, etc. Todos estos documentos son posteriormente aprobados por el CTI.

En este Comité se discute y aprueba también un Plan coordinado de inspecciones de ensayos clínicos, generalmente de carácter bianual, en el que participan inspectores de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de las Comunidades Autónomas, con objetivos, criterios de actuación y procedimientos comunes.

Las inspecciones se pueden hacer, entre otras, al centro de investigación, al lugar de fabricación del medicamento en investigación, a cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico, a las instalaciones del promotor y/o de las organizaciones o empresas de investigación implicadas por contrato en el ensayo y al Comité Ético de Investigación con medicamentos.

## TIPOS DE INSPECCIONES DE ENSAYOS CLINICOS

Atendiendo a los fines de la inspección se pueden diferenciar dos tipos de inspecciones de ensayos clínicos:

- **Específicas o motivadas:** son inspecciones que se realizan a petición de una autoridad reguladora para aclarar determinados aspectos en la realización de un ensayo clínico que forma parte del dossier de una solicitud de comercialización de un medicamento o para comprobar el cumplimiento de las normas de BPC en el desarrollo de un ensayo clínico. También se encuadran en este grupo las inspecciones motivadas por una denuncia. Esta denuncia puede ser presentada por participantes en el ensayo, por el CEIm, por el centro investi-

gador o por el propio promotor que considere que en la realización del ensayo se están incumpliendo las exigencias legales.

- **Sistemáticas:** son inspecciones que se llevan a cabo de forma rutinaria, se realizan con carácter periódico para comprobar el cumplimiento de las normas de BPC y de la legislación en los ensayos clínicos. Normalmente se trata de inspecciones programadas que forman parte de planes de inspección de ámbito nacional o autonómico.

## **PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REALIZACION DE INSPECCIONES DE ENSAYOS CLÍNICOS**

Antes de iniciar la inspección de un ensayo clínico, esté finalizado o no, el equipo inspector revisa y estudia la documentación relativa al ensayo, fundamentalmente el protocolo y modificaciones, el manual del investigador, el cuaderno de recogida de datos (CRD), los documentos relativos a la autorización, los contratos si los hubiera de delegación de responsabilidades en Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO), los procedimientos normalizados de trabajo aplicables al ensayo, etc. Evidentemente, todo ello puede variar en función de que se trate de la inspección a un promotor, un centro de investigación o un CEIm

Una vez realizada esta revisión los inspectores elaboran el plan de la inspección, que determina el objetivo y alcance de la misma, los aspectos y documentación a revisar así como las instalaciones.

Las inspecciones de ensayos clínicos son generalmente anunciadas con antelación a la parte inspeccionada, salvo que existan circunstancias o aspectos a aclarar que no hagan aconsejable este anuncio previo.

La inspección comienza con una reunión inicial entre el equipo inspector y los responsables del centro inspeccionado.

Si se trata de una inspección a un promotor es conveniente que estén presentes el director médico, el responsable de la monitorización y el responsable de calidad. En los casos en que exista alguna CRO que colabore en la realización del ensayo clínico, es aconsejable también la presencia del responsable de la empresa. Si la inspección se realiza en un centro de investigación deberían estar presentes el equipo investigador y el Gerente/Director médico del centro.

El objetivo de esta reunión inicial es presentar al equipo inspector y exponer el objetivo, alcance y marco legal de la inspección. Se facilita a los inspeccionados información sobre el método y los procedimientos utilizados para llevar a cabo la inspección y se presenta el plan de la inspección, comunicando las fechas y horas previstas de las reuniones intermedias y final.

En esta reunión inicial se debe identificar la distribución de funciones y tareas para la realización del ensayo clínico entre los implicados en la realización del ensayo y confirmar la disponibilidad de los recursos, documentación y medios necesarios para llevar a cabo la inspección.

Finalizada esta reunión se inicia la inspección, recabando la información necesaria para responder a los objetivos planteados. Esta información se obtiene fundamentalmente de la revisión de documentos relacionados con el ensayo, de entrevistas mantenidas con los responsables de cada una de las fases y de la comprobación de las instalaciones y equipamiento utilizado para la realización del ensayo.

Las observaciones realizadas en la inspección deben estar suficientemente documentadas. Si es preciso se pueden obtener copias de los registros que contengan inconsistencias o que reflejen el incumplimiento de la legislación vigente o de las normas de BPC. La negativa del inspeccionado al acceso del equipo inspector a los registros o archivos, a la realización de copias de documentos, la ocultación de información o la prohibición del acceso a determinadas áreas a las que el inspector pueda tener legalmente acceso, deberá incluirse en el acta de la inspección, ya que podría considerarse un retraso o impedimento de la actuación inspectora, lo que sería sancionable conforme a lo establecido en el Real Decreto Legislativo 1/2015.

Finalizada la inspección se realiza una reunión final entre los inspectores y los inspeccionados. El objetivo principal de esta reunión es presentar a los inspeccionados las deficiencias y/o desviaciones observadas, si bien algunas pueden ser detectadas posteriormente tras el análisis que el inspector haga de la documentación retirada durante la inspección. Se levanta acta de la inspección realizada entregando copia a los inspeccionados. En esta reunión también se informa de los plazos establecidos en la normativa vigente para elaborar y remitir el informe de la inspección, así como de los plazos para mostrar conformidad o emitir alegaciones al contenido del informe.

Posteriormente los inspectores redactan el informe de la inspección, que es considerado preliminar hasta que el inspeccionado emita sus alegaciones. En función de la aceptación o no de estas alegaciones el informe preliminar puede ser modificado o elevado a definitivo.

## INSPECCIONES DE ENSAYOS CLINICOS A PROMOTORES

Estas inspecciones pueden ser de dos tipos:

1. Inspección general del sistema del promotor
2. Inspección específica de un ensayo clínico

Con carácter general los principales aspectos a comprobar en cada una de estas inspecciones son los siguientes (si bien pueden variar en función del objetivo concreto de la inspección):

### 1. Inspección general del sistema del promotor

El objetivo de esta inspección es evaluar el sistema de garantía y control de calidad establecido por el promotor y/o la CRO para asegurar que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de BPC y la normativa vigente. Esta responsabilidad del promotor viene definida en el artículo 39 del Real Decreto 1090/2015.

En este caso los aspectos a revisar serían los siguientes:

#### ▪ Organización y personal

El objetivo es verificar si el promotor tiene una estructura organizativa definida y suficiente para llevar a cabo actividades de investigación clínica, si el personal es suficiente y si ese personal está adecuadamente formado y cualificado para las funciones que desarrolla. Por ello se debe comprobar:

- El organigrama de la empresa, identificando al personal clave de cada área.
- La descripción de funciones y responsabilidades entre el personal implicado en la realización de ensayos clínicos, su formación y cualificación y la descripción de los puestos de trabajo.
- La independencia de la Unidad de Garantía de Calidad.

#### ▪ Instalaciones y equipos

Se evalúan las instalaciones destinadas a archivo de documentación y custodia de medicamentos en investigación, así como los equipos utilizados.

### ▪ **Procedimientos normalizados de trabajo.**

Se verifica si el promotor/CRO dispone de Procedimientos normalizados de trabajo para todas las actividades relacionadas con la realización de ensayos clínicos, la sistemática seguida para su elaboración, revisión, actualización y distribución, si son conocidos por el personal implicado en los ensayos y si son aplicados de manera efectiva. Se comprueba si existen procedimientos escritos para las siguientes actividades:

- Procedimientos de garantía de calidad.
- Inicio y cierre del ensayo clínico: preparación de documentación, selección de investigadores, cumplimiento de requisitos legales, etc.
- Monitorización.
- Suministro y gestión de medicamentos en investigación clínica.
- Seguridad y comunicación de acontecimientos adversos.
- Tratamiento de datos e informe final del ensayo.
- Uso de sistemas informáticos.
- Gestión y archivo de documentación.

## **2. Inspección específica de un ensayo clínico**

Son inspecciones que se realizan a los promotores para comprobar que el ensayo clínico se ha realizado y los datos se han generado, documentado, registrado y comunicado conforme a lo establecido en el protocolo del ensayo aprobado por la autoridad reguladora, las normas de BPC y la legislación aplicable. Estas inspecciones pueden incluir a una Organización de Investigación por Contrato en el caso de que el promotor haya delegado alguna de sus responsabilidades.

También se comprueba la adecuación de las actividades del ensayo a los procedimientos establecidos por el promotor.

Para ello, además de los tres puntos reseñados en el apartado anterior, relativos a organización y personal, instalaciones y equipos y procedimientos normalizados de trabajo, los principales aspectos a comprobar en esta inspección serían:



- **Aspectos legales y administrativos del ensayo:** se trata de verificar si se ha dado cumplimiento a las exigencias legales relativas a la realización del ensayo. Para ello se debería comprobar:
  - Existencia de informe favorable del CEIm.
  - Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
  - Aprobación de modificaciones relevantes al protocolo.
  - Contratos de delegación de funciones suscritos por el promotor.
  - Selección de investigadores.
  - Formación e información facilitada a los investigadores.
  - Contratos para la realización del ensayo en los centros .
  - Existencia de seguro de responsabilidad civil.
  
- **Monitorización del ensayo** a fin de verificar si el promotor ha monitorizado adecuadamente el ensayo. Para ello se debería comprobar:
  - La monitorización del ensayo, verificando si se ha realizado conforme a los procedimientos normalizados de trabajo del promotor y de acuerdo con el plan de monitorización del ensayo.
  - La formación y cualificación del personal responsable de las actividades de monitorización.
  - La existencia de los informes de monitorización y su adecuación a los procedimientos del promotor y a las normas de BPC.
  - La detección de deficiencias y la adopción de las medidas necesarias para corregirlas.
  
- **Medicamento en investigación:** se trata de comprobar si el sistema de gestión de muestras en investigación del promotor se adecua a las normas de BPC y a la normativa de aplicación, así como si los medicamentos en investigación cumplen las normas de correcta fabricación. Para ello se debería comprobar:
  - Resultados de control de calidad de los lotes de medicación.

- Los registros del promotor sobre suministro, utilización, devoluciones y destrucción de las muestras de investigación.
  - La existencia de normas sobre la correcta custodia, distribución y utilización del medicamento en investigación y si éstas han sido facilitadas al investigador principal y al Servicio de Farmacia.
  - La trazabilidad de la medicación del ensayo utilizada.
- **Seguridad y comunicación de acontecimientos adversos**, para comprobar los procedimientos de revisión y comunicación a las autoridades sanitarias, investigadores y CEIm de los hallazgos que se detecten durante el ensayo. También se debe comprobar las normas y procedimientos relativos a la rotura de códigos de asignación de tratamientos.
- **Tratamiento de los datos e informe final del ensayo**, con el objetivo de evaluar como se realiza la gestión de los resultados del ensayo, su trazabilidad y su comunicación en el informe final. Para ello será preciso comprobar:
- El estado de validación de los sistemas informáticos utilizados.
  - La gestión de los datos desde el CRD hasta la base de datos del ensayo, verificando los registros, la entrada de datos, su control de calidad, la validación y el cierre de la base de datos.
  - Verificar la trazabilidad y fiabilidad de los datos del informe final del ensayo.
- **Publicaciones**, con el objetivo de comprobar si los datos del ensayo se han publicado en revistas científicas o medios acreditados.
- **Auditorias** de las actividades del ensayo para comprobar si el promotor ha auditado el ensayo y si esas auditorias se han llevado a cabo de conformidad con su sistema garantía de calidad y el plan de auditorias de la empresa. Para ello se debería comprobar si:
- Existe una unidad de garantía de calidad, su funcionamiento e independencia de las actividades auditadas.

- Se han auditado los puntos críticos de la realización del ensayo, así como la formación y capacitación de los auditores.
  - Existen informes de las auditorías, así como los procedimientos para gestionar y resolver los incumplimientos detectados.
  - Existen certificados de las auditorías, comprobando la fiabilidad y trazabilidad de los datos con los registros de la auditoría.
- **Archivo de la documentación** del ensayo para determinar si se custodia debidamente archivada, asegurando su integridad y conservación durante el tiempo legalmente establecido.

## INSPECCIONES DE ENSAYOS CLINICOS EN CENTROS DE INVESTIGACION

El objetivo de estas inspecciones es comprobar en el centro de investigación si un ensayo clínico determinado se ha realizado ajustándose al protocolo autorizado, a las normas de BPC y a la normativa legal vigente. La selección de los aspectos a comprobar dependerá de cada solicitud de inspección si bien, con carácter general, los aspectos a comprobar son los siguientes:

**1. Aspectos legales y administrativos.** Se debe comprobar la existencia y/o cumplimiento de los siguientes puntos:

- Informe favorable del CEIm correspondiente, autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y contrato firmado entre el promotor y el centro. Todos estos documentos deben ser anteriores al inicio del ensayo en el centro de investigación.
- Comunicaciones y autorizaciones de las modificaciones al protocolo del ensayo anteriores a la implementación de las mismas.
- Existencia de registro de firmas del equipo investigador y delegación de funciones del investigador principal en los colaboradores en caso de que se haya producido.

- Currículum vitae del investigador principal y colaboradores que permita determinar una formación y capacitación suficiente para realizar las funciones asignadas en el ensayo.
- Existencia de seguro del ensayo u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para los sujetos incluidos.

**2. Documentos del ensayo:** existencia en el archivo del investigador del protocolo inicial y modificaciones, así como firma de su aceptación por el promotor y los investigadores, Cuaderno de recogida de datos, documentos relativos al consentimiento informado, procedimiento y material utilizado para el reclutamiento.

**3. Consentimiento informado de los sujetos.** Se trata de verificar si todos los sujetos incluidos en el ensayo han prestado su consentimiento de acuerdo con las normas de BPC y la legislación vigente. Para ello se debe comprobar:

- Que todos los sujetos han dado su consentimiento mediante el procedimiento establecido, que la hoja de información y formulario utilizados se corresponden con la última versión aprobada por el CEIm, que existe el correspondiente formulario fechado y firmado por el sujeto, identificando a la persona que lo obtuvo y que la fecha de este consentimiento es anterior a la inclusión del paciente en el ensayo. En caso de dudas sobre la existencia o forma de obtención de dicho consentimiento puede ser necesario entrevistar al sujeto para aclarar esas dudas.

**4. Cumplimiento del protocolo.** Se debe comprobar que el investigador dispone de la lista de sujetos incluidos en el ensayo y que éstos son identificables. Para un número determinado de sujetos se comprobará que:

- Los sujetos cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión
- En la historia clínica del sujeto consta su participación en el ensayo
- Se ha cumplido el calendario de visitas establecido en el protocolo del ensayo así como las pruebas y determinaciones exigidas en el protocolo del estudio.

- Los datos de seguridad y eficacia registrados se corresponden con los datos originales, así como si el procedimiento de recogida de datos y su comunicación al promotor fue adecuado.
- Existencia y registro de tratamientos concomitantes y su adecuación a lo establecido en el protocolo.
- Utilización del medicamento en investigación siguiendo las indicaciones recogidas en el protocolo.
- Están debidamente anotados y documentados los abandonos prematuros del ensayo, y que han sido comunicados al promotor.

Para la comprobación de estos aspectos será necesario contrastar los datos reflejados en los CRD con los documentos fuente, principalmente las historias clínicas, registros de admisión del centro, resultados de laboratorio, etc. para valorar su exactitud y consistencia. También es preciso comprobar la existencia de correcciones en los CRD, verificando que éstas han sido realizadas y firmadas por personas autorizadas y que no ocultan los datos originales.

**5. Gestión del medicamento en investigación.** Se trata de comprobar que la recepción, conservación y dispensación del medicamento en investigación se ha realizado de acuerdo con las instrucciones facilitadas por el promotor y con lo reflejado en el protocolo del ensayo. Para ello se verifica:

- Las condiciones de custodia y conservación del medicamento en investigación en el Servicio de Farmacia, así como la existencia de registros de los mismos.
- Los registros de recepción, almacenamiento, dispensación y devolución del medicamento en investigación, que deben estar firmados y fechados por la persona responsable, permitiendo la trazabilidad del medicamento en investigación.
- Procedimiento de aleatorización y de rotura de ciego por cuestiones de seguridad, comprobando los registros correspondientes.

**6. Archivo de la documentación del ensayo en el centro.** Se debe comprobar si las condiciones son adecuadas para garantizar su correcta conservación y confidencialidad, revisando:

- El sistema de archivo de la documentación en el centro: procedimiento, accesibilidad, seguridad, existencia de un responsable, etc.
- Existencia de los documentos esenciales determinados por las normas de BPC de los ensayos clínicos del centro.

**7. Laboratorio de análisis** en el que se hayan procesado los especímenes obtenidos de los participantes en el ensayo, comprobando si cumple con los requisitos legales para su funcionamiento y reúne las condiciones adecuadas para asegurar la calidad de los análisis que realiza.

**8. Monitorización del ensayo.** Se debe comprobar que:

- Existen informes de monitorización del centro.
- Frecuencia con que se han realizado las visitas y si ésta se adecua a los procedimientos del promotor y al plan de monitorización del ensayo.
- Se han corregido o subsanado las deficiencias y/o desviaciones detectadas en las visitas de monitorización.

## CONSECUENCIAS DE LAS INSPECCIONES

Una vez finalizada la inspección de un ensayo clínico, si se han detectado desviaciones éstas se clasifican (“Grading of findings of GCP Inspections” realizado por el grupo de inspectores de BPC de la EMEA (“Ad hoc meeting of GCP Inspection Services”) en:

**Críticas o muy graves:** Procedimientos o prácticas que afectan adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos. Pueden tener como consecuencia rechazar los datos y/o emprender acciones legales. Desviaciones clasificadas como críticas pueden incluir un conjunto de desviaciones graves, poca calidad de los datos y/o ausencia de documentos originales. El fraude se incluye en este grupo.

**Mayores o graves:** Procedimientos o prácticas que podrían afectar adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos. Pueden tener como consecuencia rechazar los datos y/o emprender acciones

legales. Desviaciones clasificadas como graves pueden incluir un patrón de desviaciones y/o numerosas desviaciones leves.

**Leves:** Procedimientos o prácticas que no se espera que afecten adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos.

Los hallazgos menores indican la necesidad de mejorar los procedimientos, las condiciones, o las prácticas realizadas, si bien muchas desviaciones leves podrían indicar una mala calidad y la suma podría considerarse como una desviación grave con sus consecuencias.

Si como consecuencia de las desviaciones detectadas se emprendiesen acciones legales, es de aplicación el régimen sancionador contemplado en el Título IX del 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. Concretamente el artículo 111 se refiere a las infracciones y el artículo 114 a las sanciones aplicables.

Así, a modo de ejemplo, se tipifican como infracciones graves el incumplimiento por parte del promotor de los plazos de comunicación a las autoridades sanitarias de las reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas en un ensayo clínico o facilitar al CEIm o a las autoridades sanitarias información y/o documentación relacionada con un ensayo clínico no veraz o que de lugar a conclusiones inexactas.

La citada Ley tipifica como infracciones muy graves, entre otras, realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa, sin consentimiento del sujeto del ensayo o sin suscribir un seguro o garantía financiera cuando así se precise.

Las sanciones que establece la Ley son de tipo económico. Estas sanciones se gradúan en mínimo, medio y máximo en función, entre otros criterios, de la negligencia o intencionalidad del infractor, de la existencia de fraude, connivencia o advertencias previas, perjuicio causado, número de personas afectadas, etc.

Asimismo, si en la inspección de un ensayo clínico en curso se observa una violación de la ley, una alteración de las condiciones de su autorización o un incumplimiento de los principios éticos recogidos en el artículo 60 del Real Decreto Legislativo 1/2015 se puede interrumpir cautelarmente la realización del ensayo. Esta interrupción también se puede ordenar para proteger la salud de los sujetos incluidos en el ensayo o en defensa de la salud pública.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
- **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.
- 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.
- Normas de Buena Práctica Clínica. 1ª edición Ministerio de Sanidad y Consumo.



# Capítulo 13 Ensayos clínicos en pediatría

---

**Silvia Martín Prado**

*Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.*

*Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.*

*Responsable del área de Ensayos Clínicos.*

*Vocal del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Niño Jesús.*

**M<sup>a</sup> Teresa Pozas del Río**

*Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Niño Jesús.*

*Madrid.*

*Miembro Grupo Español de Farmacia Pediátrica.*

**Carmen Fábrega Bosacoma**

*Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria.*

*Máster en Bioética, Instituto Borja de Bioética.*

*Universidad Ramon Llull. Barcelona.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Principios éticos e investigación en pediatría
- El reglamento pediátrico europeo 1901/2006
- Los ensayos clínicos en pediatría en la ley vigente
- Especificaciones de los ensayos clínicos en pediatría
- Conclusiones
- Referencias Bibliográficas

## INTRODUCCION

Los ensayos clínicos en pediatría tienen múltiples peculiaridades que los diferencian de la investigación clínica realizada en otros grupos de edad. La población pediátrica es una población heterogénea que presenta características fisiológicas y fisiopatológicas no solo distintas a las de los adultos sino que también varían en las distintas etapas del desarrollo del niño, del nacimiento a la adolescencia<sup>1</sup>. Las enfermedades que afectan a los niños tienen frecuencia, gravedad y manifestaciones clínicas propias. Esto, unido a que se trata de una población en crecimiento, desarrollo constante y vulnerable, aumenta de manera considerable la complejidad de las situaciones en las que se realiza la investigación en pediatría.

Las barreras que han provocado que hasta la primera década de este siglo no se haya llevado a cabo un adecuado desarrollo de la investigación clínica en el paciente pediátrico son varias. El coste de realización de ensayos clínicos en niños suele ser elevado, teniendo en cuenta el reducido tamaño de mercado (“los niños no suelen estar enfermos”). Esto hace que las compañías farmacéuticas no obtengan retorno de lo invertido. Por otro lado, son ensayos que suelen presentar dificultades para el reclutamiento de pacientes, con diseños complicados que incluyen los distintos grupos de la edad pediátrica y en los que el periodo de seguimiento es más largo que el de los ensayos en adultos. Presentan complejos y específicos aspectos éticos como la necesidad de obtener el consentimiento en pacientes que no pueden darlo por sí mismos. Toda esta complejidad ha hecho que durante mucho tiempo se realizaran pocos ensayos clínicos en población pediátrica lo que condicionaba un importante problema: el de negar a los niños el acceso a medicamentos correctamente investigados, formulados y autorizados<sup>2</sup>.

La entrada en vigor el 26 de enero de 2007 del Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico<sup>3</sup> se enmarca en un conjunto de acciones que desde finales de los años 90 del siglo pasado han venido realizándose a nivel internacional encaminadas a promover el uso seguro y eficaz de medicamentos en pediatría, contemplando y reconociendo totalmente su particularidad y fomentando la investigación desarrollada en este grupo de edad. El objetivo principal del Reglamento es mejorar la salud de los niños de Europa, garantizando la autorización de medicamentos específicamente desarrollados para ser utilizados en la población pediátrica. Dicho reglamento incluye la obligación por parte de las compañías farmacéuticas de proporcionar un plan de investigación pediátrica en el marco del procedimiento de solicitud de autorización

de comercialización de nuevos medicamentos. De este modo la investigación en pediatría se integra en los programas de desarrollo de medicamentos para adultos.

Se ha recorrido un largo camino desde el Código de Nuremberg<sup>4</sup> de 1947, en el que se excluía la posibilidad de hacer investigación en niños, hasta el actual Reglamento Pediátrico en el que la realización de investigación en pediatría se convierte en un imperativo legal.

Parafraseando a Klaus Rose, estamos asistiendo a un cambio de paradigma; hemos pasado de proteger a los niños de la investigación a proteger a los niños con investigación<sup>5</sup>.

## PRINCIPIOS ÉTICOS E INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA

El código de Nuremberg (1947), primer código de referencia en ética de la investigación con seres humanos, se publicó tras los juicios de Nuremberg desarrollados contra médicos responsables de experimentos atroces realizados en campos de concentración nazi. El artículo I del código definía la condición indispensable para la investigación con seres humanos: “El consentimiento voluntario del participante es absolutamente esencial”. Los sujetos sometidos al experimento debían ser legalmente capaces de dar su consentimiento. Era el inicio de la llamada “orfandad terapéutica”, ya que excluyó a niños y adolescentes de participar en investigaciones, dada su incapacidad legal de consentir<sup>6</sup>.

La Declaración de Helsinki<sup>7</sup>, redactada en el año 1964 por la Asociación Médica Mundial en su 18ª Asamblea, es un documento de referencia acerca de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Su publicación introdujo un cambio significativo respecto a lo establecido en el Código de Nuremberg en lo que a investigación en niños se refiere. Contempla la posibilidad de participación de menores de edad en proyectos de investigación en salud, siempre que haya consentimiento de su responsable legal y, más recientemente, la aceptación del niño o adolescente en virtud de su capacidad de comprensión y madurez. En la Revisión realizada en Edimburgo en el año 2000 (52ª Asamblea) se incluyeron condiciones de protección especial para investigaciones con menores determinando que los niños no debían ser incluidos en la investigación a menos que ésta fuera necesaria para promover la salud de la población representada y no pudiera realizarse en personas legalmente capaces.

En la 59ª Asamblea de Seúl en 2008 y en su revisión en la 64ª Asamblea de Fortaleza en 2013 se incluye de manera explícita la aplicación práctica del principio de justicia a la investigación en niños al determinar que las poblaciones que estén subrepresentadas en la investigación médica deberían tener un acceso apropiado a la participación en la investigación. Respecto a la aplicación del principio de beneficencia, determinó la necesidad de protección especial para poblaciones particularmente vulnerables, que incluían a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos. Únicamente se justifica la investigación médica en poblaciones vulnerables si diera respuesta a las necesidades y prioridades de salud de esta población y si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza pueda beneficiarse de sus resultados. Los niños, como individuos incapaces de consentir, no deben ser incluidos en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellos, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada, no pueda realizarse en personas competentes y la investigación implique solo un riesgo y costo mínimos. Respecto a la aplicación del principio de autonomía establece que si el niño es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del niño siempre debe ser respetado.

Es preceptivo que los ensayos clínicos se realicen de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki y sus sucesivas actualizaciones.

Además de la Declaración de Helsinki, los ensayos clínicos se deben realizar de acuerdo a lo establecido en el “Convenio de Oviedo” o Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. El Convenio de Oviedo es otra referencia importante en la orientación de la investigación clínica. Se trata de un tratado impulsado por el Consejo de Europa que fue firmado en Oviedo en abril de 1997 y ratificado por España en julio de 1999. Ha sido la primera norma internacional de bioética vinculante para los Estados firmantes. Establece que los resultados previstos de las investigaciones con menores han de suponer un beneficio real y directo para su salud aunque, en base al principio de solidaridad y según el grado de riesgo de la investigación, establece condiciones suplementarias de autorización excepcional cuando los resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud del menor. Introduce también el concepto de riesgo mínimo en investigación.

Tanto la Declaración de Helsinki como el Convenio de Oviedo se han incorporado a nuestra legislación como documentos de referencia que deben cumplirse en la realización de investigaciones con seres humanos, tanto en población adulta como en ensayos que incluyan menores de edad.

## EL REGLAMENTO PEDIÁTRICO EUROPEO 1901/2006

La legislación sobre investigación con población pediátrica se ha desarrollado principalmente en las dos últimas décadas tanto en EEUU como en Europa. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció los riesgos que suponía el uso de fármacos en población pediátrica que previamente no se habían ensayado en niños. En torno al 50% de los medicamentos que se utilizan en pediatría general se usan fuera de las indicaciones autorizadas y esta cifra asciende al 90% en el caso de la oncología pediátrica o el área neonatal<sup>8</sup>. En la resolución WHA60.20 se instaba a los miembros de la OMS a desarrollar medidas para mejorar el acceso y la disponibilidad de medicamentos eficaces, seguros y adaptados a los niños. La elaboración de la nueva regulación europea sobre medicamentos pediátricos supuso varios años de preparación. En diciembre de 2000 el Parlamento Europeo verificó la necesidad de disponer de mejores medicinas para niños y estableció que la normativa a desarrollar debería ser un reglamento con rango de ley en todos los países de la Unión.

El Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico establece normas para el desarrollo de medicamentos de uso humano con el fin de hacer frente a las necesidades terapéuticas específicas de la población pediátrica, sin someter a los menores a ensayos clínicos innecesarios ni retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad. Sus objetivos principales son tres:

- facilitar el desarrollo y accesibilidad de medicamentos para el uso en pediatría,
- asegurar que los medicamentos que se utilizan para tratar a la población pediátrica son de calidad y están autorizados adecuadamente para la misma,
- y mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en diferentes poblaciones pediátricas.

Las principales novedades del Reglamento pediátrico europeo son las siguientes:

El **Plan de Investigación Pediátrica (PIP)** es el programa de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento destinado a garantizar que se generen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que este medicamento puede ser autorizado para su administración a la población pediátrica. El PIP debe detallar el calendario, las etapas y las medidas que se proponen para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de la nueva molécula en todas las subpoblaciones pediátricas. Además, incluirá las medidas necesarias para adaptar la formulación para su empleo en niños. Debe presentarse a la autoridad competente para su aprobación en la fase

inicial de desarrollo del medicamento para que dé tiempo a realizar estudios en niños, si procede, antes de presentar las solicitudes de autorización de comercialización correspondientes.

La presentación del PIP es obligatoria para todo nuevo medicamento que pretenda el registro a nivel europeo o nacional, salvo que se solicite una dispensa (waiver), por no tener el medicamento utilidad en la infancia, no ser seguro en niños o en caso de no aportar ningún beneficio para la población pediátrica.

Con la introducción del plan de investigación pediátrica en el marco jurídico aplicable a los medicamentos de uso humano se pretende conseguir que el desarrollo de medicamentos potencialmente destinados a la población pediátrica se convierta en parte integrante del proceso de desarrollo de medicamentos para adultos.

**Comité Pediátrico Europeo:** comité de la Agencia Europea del Medicamento encargado de la evaluación de los Planes de Investigación en Pediatría. Está compuesto por expertos en pediatría de todo el territorio europeo y es un comité científico multidisciplinar. El comité debe considerar si los estudios propuestos pueden suponer un beneficio terapéutico para la población pediátrica. Si es así, la aprobación de los PIP por parte del comité es un requisito indispensable para obtener la autorización de comercialización de cualquier nuevo medicamento.

Todas las decisiones del comité pediátrico se publican en la página de la EMA. Tanto las aprobaciones de los PIP como las denegaciones o dispensas.

**Sistema de recompensas e incentivos:** aunque desde la implantación de este Reglamento pediátrico europeo la industria farmacéutica está obligada a investigar en pediatría, también se establece un sistema de recompensas e incentivos para los laboratorios que investiguen en niños. Es lo que se denomina como “la política del palo y la zanahoria” en la que se combinan obligaciones con ventajas o recompensas para la industria. Distingue tres grupos de incentivos en función del medicamento que se investigue:

- Medicamentos sin autorización de comercialización: extensión de la patente 6 meses. Incluso cuando los resultados de los ensayos en niños sean negativos.
- Medicamentos huérfanos: extensión de la patente 2 años.
- Medicamentos autorizados fuera de patente en los que se investiga una determinada indicación exclusivamente en población pediátrica con el diseño de una formulación específicamente adaptada para su uso en niños. Es lo que se

conoce como Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA). Obtienen 10 años de exclusividad de patente de la formulación pediátrica.

**Fomento de la investigación en pediatría** mediante la creación de redes de trabajo:

- Red Europea de Investigación Pediátrica (European Network of Paediatric Research), en la que se agrupan y acreditan las diferentes redes de investigación entre las subespecialidades pediátricas que tengan ámbito europeo. El objetivo es crear las competencias científicas y administrativas necesarias que coordinen los estudios pediátricos y evitar la duplicación de estudios y pruebas con niños.
- European Paediatric Formulation Initiative ([www.eupfi.org](http://www.eupfi.org)) grupo de trabajo constituido por farmacéuticos de hospital, expertos universitarios en galénica, representantes de la industria farmacéutica, CROs (Clinical Research Organizations) y vocales de la Agencia Europea del Medicamento. Su objetivo principal es identificar y resolver aspectos científicos, regulatorios y tecnológicos relacionados con el desarrollo de formulaciones pediátricas. En la actualidad tienen cinco líneas de trabajo: excipientes utilizados en pediatría, enmascaramiento y métodos de evaluación del sabor, dispositivos de administración, biofarmacia y adecuación de las formulaciones a las diferentes subpoblaciones pediátricas.

**Aumentar la transparencia y la información disponible:** todos los ensayos clínicos pediátricos se pueden consultar en la base de datos general de ensayos clínicos europeos (EU Clinical Trials Register). En ella se puede acceder al protocolo y en el caso de los ensayos ya cerrados a resultados. A fecha 11 de diciembre de 2016, de los 29316 ensayos incluidos en la base de datos 4449 se han desarrollado o se están desarrollando en población pediátrica en Europa.

Por otro lado, los resultados de los ensayos clínicos pediátricos deben incluirse en la información que figura en la ficha técnica o el prospecto de los medicamentos, tanto si han conseguido como si no la indicación en pediatría.

Desde la implementación del Reglamento en 2007 hasta 2015 se han autorizado en Europa 238 nuevo fármacos con indicación en pediatría y 39 formas farmacéuticas pediátricas nuevas. El porcentaje de ensayos clínicos que incluyen niños frente al total de ensayos clínicos ha aumentado de 9.3% en 2006 a 11.5% en 2015. En el año 2016 se han completado 100 PIPs y hay más de 700 en marcha<sup>9</sup>.



## LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PEDIATRÍA EN LA LEGISLACIÓN VIGENTE

Los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano están regulados en España en el título III de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y en particular por el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética e Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos<sup>10</sup>.

El **Real Decreto 1090/2015** por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en España dedica algunos artículos a la investigación en niños. En la introducción de la ley especifica que es necesario fomentar la investigación clínica de medicamentos huérfanos y de medicamentos destinados al tratamiento de grupos de población como niños, mujeres y ancianos que tradicionalmente han estado poco representados en la investigación clínica. Define «Menor» y «Representante legalmente designado»:

- «Menor»: sujeto de ensayo, que según 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, no ha alcanzado la edad legal para dar su consentimiento informado.
- «Representante legalmente designado»: Persona física o jurídica, autoridad o institución que, de acuerdo con la ley nacional, tiene la capacidad de otorgar el consentimiento informado en nombre de la persona con la capacidad modificada para dar su consentimiento o el menor.

En el artículo 4 del RD 1090, respecto al consentimiento informado de los participantes, especifica que, en el caso de menores o personas con la capacidad modificada para dar su consentimiento, habiendo dado el consentimiento su representante legalmente designado, cuando estos alcancen o recuperen la capacidad de consentir, deberá recabarse su consentimiento para continuar participando en el ensayo clínico. Además, se comunicará a la persona que participa en el ensayo, particularmente en el caso de personas con especial vulnerabilidad, las vías de acceso a la práctica clínica habitual para su patología.

En el artículo 5 especifica que los ensayos clínicos con menores deben cumplir las 3 características siguientes:

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con menores si, además de las condiciones establecidas en los artículos 3 y 4 del real decreto 1090, se cumplen todas las que se enumeran en el artículo 32 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014<sup>11</sup>.
2. El CEIm que se encargue de evaluar la parte II del informe de evaluación de un ensayo clínico con menores debe contar entre sus miembros con expertos en pediatría o haber recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.
3. Será necesario que se haya obtenido el consentimiento informado previo de los padres que no estuvieran privados de la patria potestad o del representante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de doce años, tuviera suficiente juicio. El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado, según lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

Este Real Decreto 1090 intenta adaptar la legislación española sobre ensayos clínicos para hacer viable la aplicación actual y futura del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014<sup>11</sup>, y desarrollar aquellos aspectos que el reglamento deja a la legislación nacional. En el artículo 32 del Reglamento 536 se exponen las características que deben tener los ensayos clínicos con menores en Europa (Anexo 1).

## **ESPECIFICACIONES DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN PEDIATRIA**

La complejidad de los ensayos clínicos en pediatría se refleja en la diversidad de guías y documentos en los que, desde distintos ámbitos, se intenta establecer estándares de calidad y aproximaciones a la realización de ensayos seguros, eficaces y éticos en cualquier parte del mundo, incluyendo los países en desarrollo.

En una revisión de 22 guías relevantes relativas al diseño, realización y comunicación de protocolos de ensayo clínico en pediatría, publicadas entre 1999 y 2009, realizada por un grupo de expertos en metodología e investigación clínica en pediatría en el seno del StaR Child Health Project, concluye que faltan orientaciones claras<sup>12</sup>. Según este grupo el principal problema de las guías disponibles es la falta de eviden-

cia empírica de sus recomendaciones. Se ha consensuado lo que deberíamos hacer, pero todavía no se ha determinado como hacerlo. No se dispone de orientaciones claras respecto a como diseñar los protocolos, como determinar el balance beneficio / riesgo en etapas cada vez mas tempranas del desarrollo de medicamentos, como plantear la seguridad y la gestión de riesgos, como diseñar las formulaciones de elección para los diferentes grupos de edad ni de como llevar a cabo el proceso de obtención del consentimiento informado en los diferentes grupos de edad.

Asumiendo esta falta de orientaciones claras, tres guías de referencia útiles en la práctica de los ensayos clínicos en pediatría son la Guía ICH E 11<sup>13</sup> de la Conferencia Internacional de Armonización relativa a la Investigación Clínica con medicamentos en la población pediátrica del año 2000, el documento de la Comisión Europea “Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population”<sup>14</sup> del año 2008 y la guía para el desarrollo de medicamentos en Pediatría “Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use”<sup>15</sup> publicado por la EMA en 2013. Identifican algunos de los aspectos críticos relacionados con el desarrollo de medicamentos para niños y con la realización segura, eficiente y ética de los ensayos clínicos en población pediátrica.

A continuación, se exponen algunos aspectos que reflejan la particularidad de los ensayos clínicos en pediatría.

### **Aspectos generales:**

- Ha sido necesario legislar para no excluir a los niños de los ensayos clínicos con medicamentos.
- La legislación vigente reconoce la necesidad de establecer condiciones adicionales de protección en los protocolos de ensayo diseñados para niños.
- La Agencia Europea del Medicamento diferencia los siguientes grupos dentro de la población pediátrica: neonatos pretérmino, neonatos (0-27 días), preescolares (28 días- 23 meses), niños (2 – 11 años) y adolescentes (12 - 18 años). A la hora de plantear un ensayo clínico en pediatría será necesario definir la población o subpoblación que se va a incluir en la investigación.
- En general, los resultados de los ensayos clínicos desarrollados en población adulta marcan las bases de los ensayos realizados posteriormente en niños. Los adolescentes suelen ser el siguiente grupo de edad a incluir en el ensayo, seguidos de niños, lactantes y neonatos en último término.

- Los protocolos deben ser diseñados específicamente para niños y por profesionales con formación en pediatría, conocedores de las particularidades de cada grupo de edad.

### **Aspectos relacionados con el riesgo y la seguridad:**

- Cuando se implique a los niños en fases tempranas del desarrollo del medicamento o se trate de fármacos a desarrollar únicamente en población pediátrica el protocolo debe incluir las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los niños de acuerdo con el conocimiento previo disponible sobre la nueva molécula.
- La valoración del balance beneficio/riesgo del ensayo es la base para la aprobación ética del mismo; debería hacerse del protocolo como un todo, teniendo en cuenta las restricciones establecidas respecto a las categorías de riesgo aceptable en relación al beneficio esperado. Hay que tener en cuenta que el nivel de riesgo aceptable varía con la edad y el grado de madurez del niño.
- Se han establecido tres categorías de riesgo a las cuales referirse para la identificación del riesgo derivado de la participación en el ensayo y la valoración del balance beneficio/riesgo: riesgo mínimo, ligero aumento sobre el riesgo mínimo y riesgo mayor que el mínimo. El riesgo mínimo se ha definido como aquel riesgo encontrado en la vida diaria o durante la realización de un examen físico rutinario o la realización de un test psicológico en niños sanos. La dificultad en su aplicación práctica radica en la variabilidad en la interpretación de estos grados de riesgo. La ambigüedad de los términos riesgo mínimo y ligero incremento sobre el riesgo mínimo hace necesario el desarrollo de herramientas para la evaluación del mismo<sup>16</sup>.
- Para aplicar las medidas adicionales de protección necesarias en una población vulnerable, se han establecido restricciones a la investigación según sea el grado de riesgo aceptable. Podrían realizarse ensayos clínicos que no supongan un riesgo mayor que el mínimo. La realización de ensayos que supongan un ligero aumento sobre el riesgo mínimo debe valorarse frente a la perspectiva de obtener beneficio directo para cada sujeto que participe en la investigación. Si hay perspectiva de beneficio directo para el niño podrían realizarse si el beneficio previsto es mayor que el riesgo. Si no hay perspectiva de beneficio directo para el niño podrían realizarse únicamente si el riesgo es similar al

experimentado en una situación médica equivalente y si se van a obtener conocimientos generalizables de vital importancia para la población representada. Los ensayos que supongan un incremento importante de riesgo respecto al mínimo y sin perspectiva de beneficio directo para el niño no serían aprobables.

- En lo que respecta a la seguridad de los protocolos es importante tener en cuenta que los fármacos pueden afectar el desarrollo físico y cognitivo del paciente. Un organismo en crecimiento y desarrollo puede reaccionar de modo diferente al adulto por lo que algunos efectos adversos e interacciones pueden no haber sido identificadas en los estudios en adultos.

#### **Consentimiento/asentimiento informado y otros aspectos éticos:**

- El proceso de obtención del consentimiento/asentimiento de los participantes menores de edad merece especial atención. El niño debe recibir información acorde con su capacidad de comprensión acerca del ensayo clínico y de los riesgos y potenciales beneficios derivados de su participación en él. La capacidad del menor de dar su consentimiento/ asentimiento depende no solo de la edad, sino también de otros factores como el grado de madurez emocional y psicológica, la capacidad intelectual y la experiencia de vida y de enfermedad. Los niños con enfermedades crónicas tienen una mayor capacidad de tomar decisiones de manera independiente.
- No se considera posible, por falta de comprensión, la obtención del asentimiento en niños menores de tres años.
- En el caso de los niños por encima de tres años la competencia para dar el asentimiento se evaluará de manera individual. Niños de tres y cuatro años de edad son capaces de cierta comprensión del concepto de altruismo. A la edad de nueve años entienden la idea de beneficio-riesgo de la investigación aunque tienen problemas para entender ideas abstractas o conflictivas. Muchos niños no son capaces de entender el significado de la randomización. De igual modo hay que tener en cuenta que no todos los niños de la misma edad muestran necesariamente el mismo nivel de desarrollo y comprensión.
- Los adolescentes se consideran un subgrupo de la población pediátrica aunque tienen capacidad de tomar decisiones en muchas áreas de la vida; es imprescindible obtener su consentimiento para la participación en el ensayo. Como en los grupos de menor edad la capacidad de entendimiento del adolescente

está ligada a su desarrollo cognitivo y experiencias de vida. En el caso del adolescente legalmente emancipado el consentimiento informado se tomará directamente del paciente. En todo momento habrá que asegurarse que la información ha sido entendida.

- De acuerdo con la legislación vigente en nuestro país, el consentimiento informado debe obtenerse a partir de los 12 años de edad.
- El proceso de obtención del consentimiento/asentimiento del menor debe llevarse a cabo con tiempo suficiente, por personal habituado al trato con niños y a la vez que se obtiene el de los padres o tutores.
- Las hojas de información para la obtención del consentimiento /asentimiento informado y los impresos de consentimiento y asentimiento deben ser diferentes de las de los adultos; debe darse información acorde a la edad y desarrollo del niño. El Young Person's Advisory Group del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona llevó a cabo un proyecto de análisis del formato y contenido de los documentos de asentimiento informado que se utilizan en la práctica. Conscientes de que en muchas ocasiones este documento no se adapta a las necesidades de información y comprensión de los niños, este grupo ha elaborado un informe de recomendaciones para el diseño del documento de asentimiento para pacientes pediátricos participantes en un ensayo clínico (Tabla 1)<sup>17</sup>.

Tabla 1. Recomendaciones para el diseño del consentimiento informado/asentimiento de ensayos clínicos con pacientes pediátricos del grupo Young Person's Advisory Group del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)

Recomendaciones sobre el contenido:

- Contenido conciso.
- Utilizar vocabulario de fácil comprensión.
- Incluir la explicación general de qué es un ensayo clínico.
- Explicar de forma sencilla los posibles efectos secundarios del fármaco en estudio.
- Incluir un glosario con las definiciones de las palabras más difíciles de comprender.
- Detallar datos de contacto básicos del investigador principal y hospital responsable.
- Describir qué hacer en caso de emergencia, a quién avisar, cómo proceder.
- Los recursos audiovisuales como un vídeo o una historieta pueden hacer más fácil la comprensión del objetivo del estudio.

**Recomendaciones sobre el formato:**

- Extensión entre 2 y 5 páginas.
- Tamaño de la fuente: entre 12 y 14 puntos.
- Dirigirse al niño siempre en segunda persona del plural.
- No utilizar el término “sujeto de ensayo”.
- Utilizar el término “paciente” o “niño/joven”.
- Utilizar color, dibujos, fotos o esquemas que faciliten la comprensión de la información.

- El consentimiento y asentimiento es un proceso que debería continuar en las distintas visitas de seguimiento. Tanto los representantes legales como los niños deben conocer que en cualquier momento y por cualquier razón pueden abandonar el ensayo.
- En ningún caso el menor debe ser forzado a participar en el ensayo. Se deben respetar y entender las diferencias de opinión entre el niño y sus padres o representante legal.
- Los padres deben ser informados sobre qué procedimientos son parte de los cuidados habituales y cuáles se llevan a cabo como consecuencia del ensayo. Al niño se le debe dar explicaciones adecuadas a su nivel de comprensión para disminuir la ansiedad y anticipación del dolor.
- El uso de placebo es un tema controvertido en todas las edades. Para la aceptación de ensayos clínicos randomizados se requiere que la incertidumbre acerca de qué brazo es más beneficioso sea real (equipoise) y que la valoración del balance beneficio /riesgo sea igual para los distintos brazos. Las restricciones establecidas respecto a los grados de riesgo aceptable en los ensayos clínicos pediátricos son de aplicación a la valoración del uso de placebo en niños.

**Aspectos relacionados con el desarrollo de medicamentos para niños:**

- La forma farmacéutica a emplear en los ensayos clínicos con niños debe permitir una dosificación exacta y facilitar el cumplimiento terapéutico. La aceptación de una determinada formulación por parte del niño depende de la edad, del desarrollo físico, de la capacidad para coordinar, pero también del desarrollo psicológico del niño y de la patología del paciente<sup>18</sup>. En el documento

de la Agencia Europea del medicamento “Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population” se describen las necesidades actuales de investigación solicitadas por la Agencia a la industria farmacéutica para adaptar los medicamentos a las necesidades reales de los niños. En la selección de la forma farmacéutica habrá que tener en cuenta en ámbito en el que se va a administrar el medicamento en investigación (hospitalario o ambulatorio).

- El sabor, el aroma o la textura del medicamento en investigación son factores importantes en la administración vía oral. Por lo general, los niños menores a 6 años no son capaces de tragar formas farmacéuticas sólidas orales. Resulta poco probable que los niños toleren una administración repetida de medicamentos incómoda, estresante o dolorosa<sup>19</sup>.
- Algunos ensayos incluyen como medicamentos en investigación fórmulas extemporáneas que requieren dispersión en líquidos o alimentos previa a la administración. Es básico incluir información a cuidadores, padres y pacientes sobre su adecuada conservación, preparación y administración.
- La adecuada selección de excipientes es un paso crítico en el desarrollo de los medicamentos en pediatría debido a que ciertos excipientes que son aceptables en formulaciones para adultos pueden no ser adecuados para su uso pediátrico. Un ejemplo es el alcohol bencílico contraindicado en pacientes menores de 2 años por producir acidosis metabólica y depresión respiratoria. En la actualidad hay varias iniciativas europeas en curso para el análisis de la toxicidad y desarrollo de excipientes seguros en niños: “European study of neonatal excipient exposure” (ESNEE) y “STEP database” (base de datos sobre la seguridad y toxicidad de excipientes en pediatría).
- Cuando se necesiten datos de eficacia puede ser necesario desarrollar, validar y emplear distintas variables de valoración según el grupo de edad. La valoración de ciertos síntomas como el dolor requerirá diferentes herramientas según el desarrollo del paciente.
- Los estudios farmacocinéticos generalmente se llevan a cabo para el desarrollo de la formulación y para establecer las recomendaciones de dosis en las distintas subpoblaciones. El volumen de sangre a extraer debe estar justificado en el protocolo, que debe definir la cantidad máxima de sangre (normalmente en ml/kg o en porcentaje del volumen de sangre total) que puede extraerse. La mayoría de centros permite hasta 3% del volumen total de extracciones por mes o hasta 1% por una extracción única. Los pinchazos suponen una molestia



para los niños, por ello se aconseja el uso de EMLA o sprays analgésicos para las extracciones. Se intentará que la extracción coincida con la analítica rutinaria de sangre para disminuir el número de pinchazos y que se lleve a cabo por personal con experiencia en pediatría. A ser posible se utilizarán muestras alternativas a la sangre, como por ejemplo orina o saliva.

## CONCLUSIONES

La investigación con niños implica desafíos éticos, legales, económicos y técnicos. Pero incluso frente a todas esas dificultades los ensayos clínicos en pediatría son una necesidad y el camino correcto para que la población pediátrica pueda acceder a medicamentos eficaces, seguros y adaptados a sus características.

El Reglamento Pediátrico Europeo ha promovido el desarrollo sistemático de fármacos para niños a través de los PIPs. Este cambio cultural ha aumentado la proporción de ensayos clínicos en niños en los últimos años y mejorado la información disponible sobre el uso de los medicamentos en pediatría.

**Anexo 1. Artículo 32 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, que hace referencia a los ensayos clínicos con menores.**

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con menores si, además de las condiciones generales establecidas en el artículo 28, se cumplen todas las siguientes:

a) se ha obtenido de su representante legalmente designado el consentimiento informado;

b) el menor ha recibido la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de modo adaptado a su edad y madurez mental, proporcionada por investigadores o miembros del equipo de investigación con formación o experiencia en el trato con menores;

c) el investigador respeta el deseo explícito de un menor, capaz de formarse una opinión y evaluar la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de negarse a participar en el ensayo clínico o de retirarse en cualquier momento;

d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico al sujeto de ensayo ni a su representante legalmente designado, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico;

e) el propósito del ensayo clínico es investigar tratamientos para un problema de salud que solo padecen menores o el ensayo clínico es esencial para validar, por lo que respecta a los menores, datos obtenidos en ensayos clínicos con personas capaces de dar su consentimiento informado, o por otros métodos de investigación;

f) el ensayo clínico está directamente relacionado con un problema de salud del menor o es de tal naturaleza que solo puede efectuarse con menores;

g) hay motivos científicos por los que cabe esperar que su participación en el ensayo clínico genere:

i) un beneficio directo para el menor afectado superior a los riesgos y cargas que supone, o

ii) algún beneficio para la población representada por el menor afectado y dicho ensayo clínico entrañe solo un riesgo y una carga mínimos para el menor afectado en comparación con el tratamiento estándar del problema de salud que padece.

2. El menor participará en el procedimiento de consentimiento informado de un modo adaptado a su edad y madurez mental.

3. Si, durante el ensayo clínico, el menor alcanza la edad legal para prestar su consentimiento informado con arreglo a lo definido en el Derecho del Estado miembro en cuestión, se obtendrá su consentimiento informado expreso antes de que dicho sujeto de ensayo pueda continuar participando en el ensayo clínico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Gregory L. Kearns et al. Developmental Pharmacology – Drug Disposition, Action and Therapy in Infants and Children. *N Eng J Med* 2003;349:1157-67.
- <sup>2</sup> Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:177-83.
- <sup>3</sup> Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. Disponible en <http://eur-lex.europa.eu>
- <sup>4</sup> Código de Nuremberg. 1947. Disponible en <http://www.hhs.gov/ohrp/references/nurcode.htm>

- <sup>5</sup> Rose K. Challenges in pediatric drug development. A Pharmaceutical Industry Perspective. *Pediatr Drugs* 2009;11:57-59.
- <sup>6</sup> Ética en la investigación con niños y adolescentes: en busca de normas y directrices virtuosas. Délio José Kipper. *Rev. bioét. (Impr.)*. 2016; 24 (1): 37-48
- <sup>7</sup> World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- <sup>8</sup> Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011;96: 305-6.
- <sup>9</sup> European Medicines Agency. 10- year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. [acceso 29 de diciembre de 2016]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016\\_pc\\_report\\_2017/ema\\_10\\_year\\_report\\_for\\_consultation.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf)
- <sup>10</sup> Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética e Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en <http://www.boe.es>
- <sup>11</sup> Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Disponible en <http://eur-lex.europa.eu>
- <sup>12</sup> Frakking FNJ, van der Lee JH, Klassen TP, Offringa M. Survey of current guidance for child health clinical trials. The StaR Child Health Project: Standards for Research in Children. First Pediatric Regulation WHO Network Meeting. Geneva 15-17 feb 2010. Disponible:<http://www.who.int/childmedicines/publications/GUIDANCECHILDHEALTH.pdf>
- <sup>13</sup> International Conference on Harmonisation. ICH tripartite guideline: clinical investigation of medical products in the pediatric population – ICH E11. Disponible en <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf>
- <sup>14</sup> EMEA. Ethical considerations for clinical trials performed in children. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Final 2008.

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol10/ethical\\_considerations\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol10/ethical_considerations_en.pdf)

- 15 Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA. 2013.
- 16 Shah S, Whittle A, Wilfond B, Gensler G, Wendler D. How do institutional review boards apply the federal risk and benefit standards for pediatric research? JAMA. 2004;291:476-82.
- 17 Guidelines about the content and format of the assent document in pediatric clinical trials. Disponible en: [https://www.rarecommons.org/files/aaff\\_eupati\\_english.pdf](https://www.rarecommons.org/files/aaff_eupati_english.pdf)
- 18 EMEA. Reflexion paper: formulations of choice for the paediatric population. 2006. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>
- 19 De Agapito C, Pozas MT. Administración de medicamentos en Pediatría. En: Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Madrid: Elsevier; 2011 p. 63-82.

Capítulo **14** Nuevas tecnologías  
aplicadas a la investigación  
con ensayos clínicos

---

Jaime del Barrio

*Senior Advisor de Healthcare & Life Sciences en EY.*

## Esquema del capítulo

---

- Introducción
- Digitalización del sector salud
- Tendencias en la investigación clínica: el papel de las nuevas tecnologías en los ensayos clínicos
- Registro español de estudios clínicos: un gran paso hacia la transparencia en los ensayos clínicos
- Proyecto Best de excelencia en investigación clínica
- Registro de pacientes: la base para la investigación clínica
- Tecnologías en la investigación básica
- Tecnologías en la investigación preclínica
- Tecnologías en la gestión de ensayos clínicos
- Corolario
- Referencias bibliográficas

## INTRODUCCIÓN

Estamos viviendo momentos mágicos en lo que a la generación de conocimiento y su diseminación se refiere, producidos por cambios exponenciales en los desarrollos tecnológicos, difíciles de entender e imposibles de aplicar si seguimos pensando linealmente.

Es prioritaria la reducción de la información para extraer de ella el dato útil, en esta ocasión para nuestros ensayos clínicos. Tenemos magnitudes inimaginables de textos libres y de datos no estructurados que actualmente se pueden convertir en estructurados gracias a proyectos como el de Savana Médica (1) que está transformando la Sanidad con inteligencia artificial, al ser el único motor lingüístico médico en español, que cuida además aspectos, semánticos, sintácticos y morfológicos, con el principio de que todo lo escrito, independientemente del soporte en el que esté se puede transformar en dato. Por ello hemos de poner el foco en hacer la pregunta que realmente aporta VALOR, convencidos que la tecnología actual nos dará la respuesta.

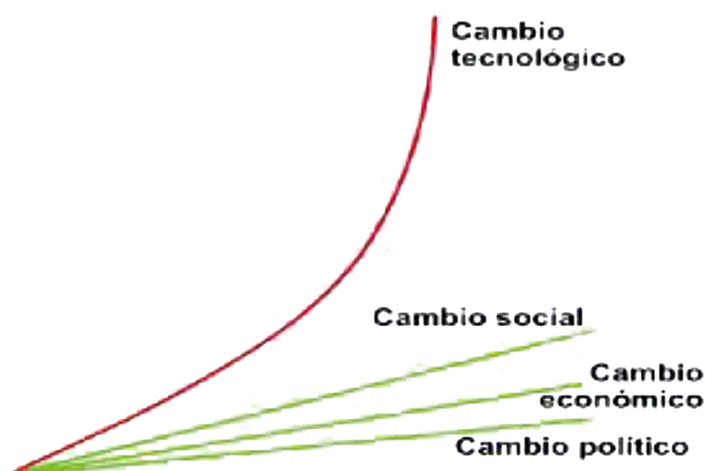


Figura 1.- Cambio exponencial tecnológico

El paso del paciente al “paciente digital” implica un cambio en el paradigma del diseño, ejecución y definidos de los “outcomes” en los ensayos clínicos.

La nueva realidad de las tecnologías que ya están a nuestro alcance, y las previstas próximamente, cuando hablamos de su aplicación a los ensayos clínicos, hace

necesario reconsiderar todos los aspectos regulatorios, éticos y operativos implicados en el proceso.

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio durante dos meses que incluye las respuestas de casi 200 empresas farmacéuticas y de biotecnología, *contract research organization* (CROs) y proveedores de tecnología (2).

Más del 60 % de los encuestados afirmó que han utilizado tecnologías de salud digital en ensayos clínicos y más del 97 % dijeron que planean utilizar estas herramientas cada vez más en los próximos cinco años.

Constata la creciente prevalencia de las pruebas clínicas basadas en la tecnología y la incuestionable necesidad de acceso automatizado, en tiempo real y de forma remota recogiendo datos de los pacientes.

Situaciones a tener en cuenta son: un rápido incremento en la adopción de los dispositivos digitales de salud, el uso de los datos de salud creados por los pacientes en los ensayos clínicos, factores condicionantes de la adherencia a los tratamientos, el manejo de las enfermedades crónicas, y la reducción de los costes de desarrollo.

## **DIGITALIZACIÓN DEL SECTOR SALUD**

Recientemente, la compañía Siemens PLM presentó el informe “España 4.0, el reto de la transformación digital de la economía”, realizado conjuntamente con la consultora Roland Berger.

Es destacable del informe (3) que, si bien la economía española ocupa en el mundo la posición número 14 por volumen de PIB, desciende hasta el puesto 45 en desarrollo relacionado con la transformación digital. El informe señala asimismo que, para reducir este diferencial respecto a otros países, es necesaria una acción coordinada por parte de la Administración, empresas y asociaciones, con la finalidad de impulsar la inversión, potenciar la I+D y fomentar el desarrollo de capacidades digitales, creando así un verdadero ecosistema digital. No obstante, diversos son los obstáculos que España ha de afrontar para asumir el potencial de esta transformación, empezando por la falta de inversión y siguiendo por el cambio cultural.

Según datos del Eurostat, nuestro país invierte solo el 1,2% del PIB en I+D, frente al 3% que dedica Alemania o el 2% de la media de la UE, respectivamente.



## TENDENCIAS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA: EL PAPEL DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los dispositivos móviles mejoran el acceso a la información y reducen los tiempos de trabajo. Los beneficios empiezan desde el primer momento ya que el uso de estas tecnologías facilita el reclutamiento de los pacientes que desean participar en estudios, proporcionan el rápido y cómodo acceso de estos a la información o, simplemente, sirven para fomentar el interés en las personas implicadas dispuestas a participar.

Recordar que el 88% de los españoles posee ya un dispositivo *smartphone*, lo que supone tres puntos porcentuales más que el año pasado y 19 más que en 2013, según el informe Consumo Móvil 2015 elaborado por Deloitte, coloca a España en el segundo puesto del mundo en tasa de penetración de *smartphones*, y la mitad de ellos usará *health apps*.

En concreto, sólo Singapur, con una tasa de penetración de dispositivos *smartphone* del 92%, se sitúa por encima de España, que supera además en diez puntos porcentuales la tasa media de penetración en los países de la Unión Europea que participaron en el estudio (78%).

La incorporación definitiva de las tecnologías móviles en los estudios clínicos dará la posibilidad de monitorizar los informes, realizarlos electrónicamente y hacer análisis de datos a tiempo real, entre otras ventajas (4).



**Figura 2.- Tendencias en investigación clínica:  
El uso de los dispositivos móviles.**

Ya hay casos en los que las tecnologías móviles se usan en estos procesos de reclutamiento de pacientes dispuestos a participar en ensayos, como es el caso del Study Scavenger, y además estas soluciones móviles pueden ofrecer a los pacientes acceso a estudios clínicos que sería difícil que pudieran consultar de otro modo.

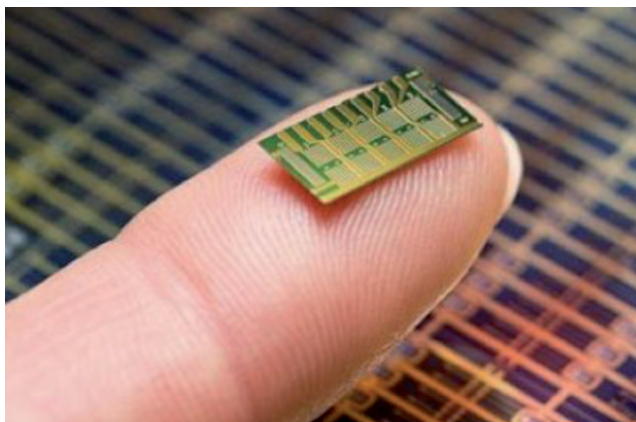
Estas aplicaciones –Healogica, fue uno de los primeros intentos, aunque ya no está disponible– también sirven para potenciar el apartado de seguimiento pormenorizado y personalizado que hace que cada paciente disponga, entre otras cosas, de recordatorios para la medicación.

No solo eso es posible, se pueden, por ejemplo, aplicar sistemas de ludificación o gamificación para hacer que esos procesos sean más atractivos para los pacientes involucrados en los ensayos clínicos (5).

Los procesos de investigación biomédica, las formas de prestación asistencial, así como el seguimiento y monitorización de pacientes van a cambiar radicalmente gracias a un amplio abanico de dispositivos tecnológicos (implantables, insertables, *wearables*, apps ) que permiten disponer, en tiempo real, de multitud de variables biométricas (temperatura, ritmo cardíaco, presión arterial, calidad del sueño, nivel de estrés, electrocardiograma,...).

Se estima que, en 2020, se venderán 187 millones de estos dispositivos lo que supondrá un mercado mundial de 31,4 billones de dólares. La captura, análisis, procesamiento y explotación de esta información presenta nuevos retos con el objetivo de conseguir que sea accesible para cualquier paciente (6).

El uso de estos Microchips pretende reemplazar el uso de animales en los ensayos clínicos, para probar con mayor precisión y seguridad, la eficacia del tratamiento para pacientes humanos y salvar las vidas de incontables animales utilizados normalmente en las pruebas. Estos microchips son más pequeños que un pulgar humano, y puede reconstruir la complicada interfaz entre los órganos y los capilares (7).



**Figura 3.- Microchips para ensayos clínicos.**

## mClinical

mClinical, es el sistema de Pfizer para monitorizar y coordinar sus ensayos clínicos (8).

Dentro del proyecto mClinical se establecen cinco fases en las que los investigadores se pueden beneficiar de las nuevas tecnologías:

- i) **Reclutamiento.** En esta fase inicial se utilizan herramientas digitales que facilitan el acceso de los pacientes al ensayo clínico lo que facilita la puesta en marcha del mismo;

El 90% de los ensayos clínicos no reclutan el número de pacientes en el tiempo previsto (9) y el reclutamiento se alarga hasta el doble del tiempo inicial (10). Como resultado, según un estudio de Tufts (10) cada día extra supone un coste operacional adicional de 37,000 USD y una pérdida de 1,1M USD de pérdida comercial de ese nuevo fármaco.



**Figura 4.- Clave para integrar datos, monitorización remota de los pacientes**

Por tanto, la mejora en la eficiencia en los procesos de reclutamiento es clave (11) y la tecnología puede apoyar a conseguirlo:

- Uso de las Redes Sociales (... y el debate ético/legal que puede suponer..., en USA, es una realidad hoy, en Europa tardará unos años más).
  - o Facebook/Twitter *advertising*.
  - o Web *Banners*.

- o Google *Ad-works*.
- Compañías de servicios de reclutamiento de pacientes (... y también, el debate ético/legal que puede suponer).
  - o La conexión digital. Praxis (12).
  - o Apoyo para el reclutamiento de pacientes. CenterWatch. (13).
- *Data Analytics* de Historias Clínicas Electrónicas: Uno de los grandes problemas a la hora de hacer *screening* automático mediante el uso de la HCE (que es lo más lógico y razonable) es la falta de una estructura estandarizada de gran parte de la información que se almacena en la misma.

Si dispusiéramos de una BBDD a la cual fuéramos capaces de realizar consultas estableciendo los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos, tendríamos una herramienta de gran valor para hacer *screenings* poblacionales automatizados.

- Las asociaciones de pacientes, tienen un papel fundamental, aunque dependiendo de los países en diferentes momentos de desarrollo, sirva como muestra el caso de *PatientsLikeMe* (14) una red *on line* de más de 400.000 personas con enfermedades crónicas que comparten información sobre síntomas, tratamientos y estrategias, ello les permite acceder, en colaboración con centros investigadores a información útil para sus usuarios encaminada a mejorar tratamientos y cuidados. En esta red tienen recogidas más de 2.000 enfermedades, con lo que ello supone de valor para la investigación clínica.

Los “*e-patients*”: *empowered, engaged, equipped, enabled*, piden su sitio en el ecosistema de los ensayos clínicos y cómo estamos viendo su papel va a ser determinante.

- ii) **Lavado.** Durante la etapa del filtrado de candidatos a incluir en el ensayo, se utilizan recursos digitales para la selección de pacientes según los criterios establecidos;
- iii) **Consentimiento.** La tecnología ha posibilitado la creación y expansión del eConsentimiento dentro de los estrictos marcos legales del Sector;

El Consentimiento Informado electrónico ó *eConsent*, merece unas líneas, ya que es un elemento clave a nivel ético y regulatorio para la realización de investigación clínica de acuerdo a las ICH/GCP (Buenas Prácticas Clínicas). Sin entrar a valorar en este momento el contenido del mismo, y su situación en nuestro país,

la tecnología actual también puede ayudar ya a optimizar el control y trazabilidad sobre el mismo.

Hay varias iniciativas al respecto, que buscan desarrollar predictores de la enfermedad y acelerar la investigación de la salud a través de la creación de sistemas abiertos, incentivos y normas, y a través de estrategias y plataformas que permiten a los investigadores compartir e interpretar los datos en una escala colosal, *crowdsourcing* pruebas para nuevas hipótesis, y contribuir al conocimiento a través de los desafíos de la comunidad, como hace Sage Bionetworks (15).

- iv) **Retención y cumplimiento.** En el tiempo que dura el ensayo clínico es imprescindible que los pacientes en él incluidos mantengan la adherencia al tratamiento para que los datos después sean válidos y extrapolables. En este sentido, se desarrollan sistemas digitales de recuerdo de tomas, de seguimiento de citas o de información de visitas y dosis;
- v) **Seguimiento y *tracking*.** Por último, el objetivo del ensayo clínico es la recopilación de datos durante la evolución de los pacientes frente a un abordaje terapéutico. Para esto se utiliza un amplio abanico de soluciones digitales como diarios electrónicos, sensores para *smartphones*, *medical devices* para recopilar datos, herramientas de comunicación con pacientes, etc.

En el mercado ya existen diferentes dispositivos para ayudar a los médicos a monitorizar pacientes de ensayos clínicos por ejemplo, pulseras capaces de medir constantemente la temperatura corporal, el ritmo cardíaco, la luz ambiental, y los niveles de ruido (16) y (17).



Figura 5.- Nuevo y potente *wearable*, de Google, solo para uso médico.



## REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS: UN GRAN PASO HACIA LA TRANSPARENCIA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

**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 (19).**

El Consejo de Ministros del gobierno español aprobó el 4 de diciembre de 2015 el proyecto de Real Decreto que regula los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos (CEI) y el registro español de estudios clínicos con el objetivo de poner en vigencia una nueva normativa que favorezca la transparencia y agilice los trámites de los ensayos clínicos.

Con la aprobación del Real Decreto, España permite la adaptación al nuevo reglamento de la Unión Europea sobre ensayos clínicos, que es de plena aplicación a partir de mayo de 2016. De hecho, el Estado español ha sido pionero en tomar la iniciativa de aplicar la nueva normativa europea.

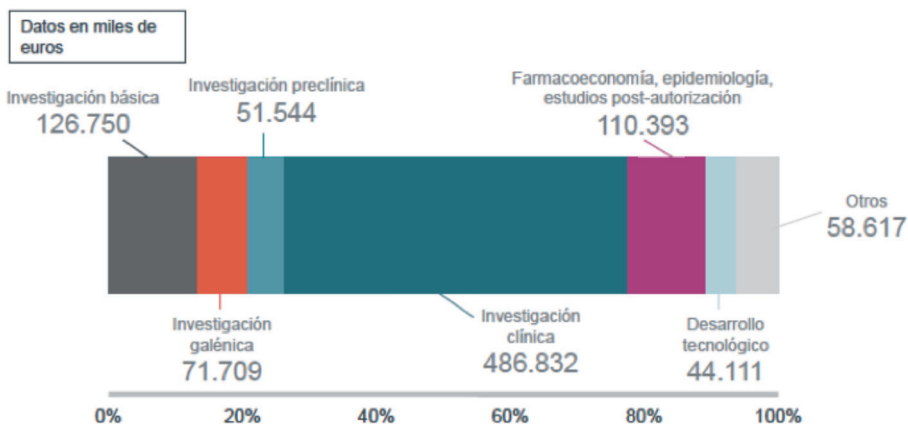
La regulación del Registro Español de ensayos clínicos (REec), ya está disponible *online* y permite que todos los ciudadanos puedan consultar los ensayos clínicos que están autorizados en España y en qué centros se están llevando a cabo. En este registro se deberán fichar obligatoriamente los ensayos clínicos con medicamentos y también queda abierto a cualquier otro tipo de estudio clínico (20).

## PROYECTO BEST DE EXCELENCIA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**El proyecto ha sido lanzado siguiendo el ejemplo de la *Innovative Medicines Initiative* europea en 2005, con el apoyo institucional del entonces Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MICINN) y el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) y bajo el liderazgo de Farmaindustria. La iniciativa cuenta además con el apoyo institucional anual del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO), a través de una ayuda financiera.**

El proyecto tiene como objetivo fomentar la cooperación público-privada entre los agentes participantes para el desarrollo de proyectos I+D; solventar obstáculos en la I+D de medicamentos; facilitar la transferencia y explotación de conocimientos y tecnologías; difusión y promoción de las actividades relacionadas con los programas; revitalizar el entorno de la I+D biofarmacéutica para incrementar la competitividad, el valor añadido y la riqueza del país.

La Base de Datos BEST contiene información detallada sobre tiempos de tramitación y reclutamiento por tipología de ensayo (fase, área terapéutica, etc.) de una importante muestra de los ensayos clínicos realizados en España desde 2004, con actualización semestral. La explotación de la información permite conocer la evolución de indicadores clave (tiempos de puesta en marcha del EC, reclutamiento, áreas terapéuticas prioritarias) (21).



**Figura 8.- El mayor volumen de gasto en I+D biomédica en España corresponde a los ensayos clínicos con un importe superior a los 486 millones de euros.**

## REGISTRO DE PACIENTES: LA BASE PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### 1. Registro de pacientes.

Los registros de pacientes se deben convertir en la herramienta básica para la investigación clínica y la evaluación de los resultados en Salud. Este tipo de registros resultan de especial utilidad, sobre todo por su capacidad para evaluar el impacto que tiene cualquier medicamento o tecnología sanitaria en condiciones de práctica clínica habitual. Además, la recopilación de esta información en amplias bases de datos, hace posible la comparación y evaluación de resultados, convirtiéndose en la piedra angular para el sistema de aprobación y financiación de fármacos innovadores.

El Registro de Pacientes, básico para la investigación clínica y el nuevo sistema de aprobación de fármacos innovadores (22).



## **2. Regulación de los registros de pacientes en España.**

En España aún no contamos con una regulación de los registros de pacientes (23).

## **3. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras.**

El Real Decreto contempla la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras, que establece su regulación básica y la adecuada coordinación entre los registros o sistemas de información de las Comunidades Autónomas (24).

Con esta herramienta es posible mantener un censo de pacientes, conocer la incidencia y prevalencia de las enfermedades raras y orientar la planificación y gestión sanitaria de estas patologías, ya que se puede evaluar la historia natural de las enfermedades poco frecuentes con el fin de adaptar las actuaciones en materia de atención sanitaria y poder realizar un mejor seguimiento de las mismas.

En este punto es destacable mencionar la gobernanza de las bases de datos. La mayoría son propiedad de las asociaciones de pacientes (25) y (26).

## **4. ¿Quién realiza los EECC en nuestro país?**

La industria farmacéutica ha cambiado operaciones de la investigación clínica a partir de un modelo de información vertical y fijo, con un gran número de profesionales internos dedicadas a los estudios clínicos, a un modelo de matriz que utiliza recursos tanto internos como externos, y luego se ha trasladado gradualmente la mayor parte del trabajo que se contrate a organismos de investigación (CRO) (27).

De otra parte, la involucración de la sanidad privada está siendo cada vez más patente en las fases tempranas de los ensayos clínicos, es decir, Ia, Ib y II. Tanto es así, que de los más de 1.000 ensayos clínicos que se llevan a cabo en nuestro país, la participación de este sector está por encima del 36 por ciento, y creciendo.

Navarra y Comunidad Valenciana son las comunidades que cuentan con mayor índice de participación en este sentido; y Oncología, Cardiovascular, Respiratorio, Neurociencias y Antiinfecciosos son las áreas donde se realizan un mayor número de ensayos clínicos con implicación de la privada (28).

## TECNOLOGÍAS EN LA INVESTIGACIÓN BÁSICA

### Tecnología CRISPR.

Desde principios de los años setenta es posible modificar la información genética, gracias al descubrimiento en bacterias de proteínas con las que se podía “cortar y pegar” el ADN. Durante las últimas cuatro décadas, se han desarrollado multitud de técnicas de manipulación genética, algunas de las cuales se pueden utilizar dentro de las propias células. La tecnología CRISPR es la incorporación más reciente, en el año 2013, a este arsenal de instrumentos, suponiendo una verdadera revolución en las ciencias de la vida (29).

Este ‘corta y pega’ genético, ha sido calificado como hito científico de 2015, por la revista *Science*.

### Next-generation sequencing.

El concepto de Medicina de Precisión ha cobrado especial relevancia en los últimos tiempos debido a la creciente necesidad de desarrollar estrategias personalizadas para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de diversas enfermedades de origen genético.

La Medicina de Precisión es una medicina basada en datos digitalizados exactos e integrados, procedentes de fuentes diversas, principalmente de la secuenciación genómica, para una cuantificación precisa de las magnitudes del funcionamiento de la fisiología y la biología.

El siguiente paso en el que ya está es la aplicación de la Inteligencia Artificial y los algoritmos de aprendizaje de *Machine Learning* a la ingente cantidad de datos e información que se recolecta, integra y gestiona, conocida como Medicina Exponencial.

En este contexto ha sido fundamental la implementación de las nuevas tecnologías de secuenciación *next generation sequencing* (NGS) en la práctica clínica. Existe un gran abanico de técnicas de secuenciación NGS que pueden ser utilizadas en función de la aplicación que se les quiera dar. La correcta interpretación de los cambios moleculares detectados mediante estas técnicas es clave para su adecuado uso en la práctica clínica (30) (31) y (32).

### PCR digital.

La dPCR frente a la qPCR, PCR en tiempo real, está demostrando una mayor fiabilidad y sensibilidad de medición de cantidades. Y utilidad para el estudio de las variaciones en la secuencia genómica.

## TECNOLOGÍAS EN LA INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA

En los últimos años, los científicos tratan de dar con alternativas para poder reducir la experimentación con animales, que según cifras aportadas por la Unión Británica para la Abolición de la Vivisección y el Consejo en Bioética Nuffield asciende hasta unos 100 millones de vertebrados en todo el planeta, el 10% de los cuales se usan en la Unión Europea. Uno de los métodos alternativos a los llamados ‘modelos animales’ son las herramientas bioinformáticas y el uso del *big data* o datos masivos, sobre todo a la hora de evaluar la toxicidad de un producto farmacológico.

A través de estas herramientas es posible crear predictores con los que se podrían pronosticar qué nuevas estructuras químicas tendrían un efecto terapéutico o adverso (33).

La genómica ayuda en la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas a partir de las que se pueden identificar nuevos candidatos. Se estima que se pueden identificar entre 10-100 veces más candidatos en 1-2 años utilizando técnicas genómicas que con métodos convencionales.

La farmacoproteómica es la proteómica aplicada al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y al estudio de los efectos de los fármacos y su mecanismo de acción, y al desarrollo farmacológico preclínico. Ofrece una ventaja frente a la genómica, al permitirnos encontrar las proteínas que desempeñan un papel determinante en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, las herramientas proteómicas en los ensayos preclínicos están todavía menos implantadas que las genómicas, fundamentalmente porque no existe el conocimiento necesario de los perfiles proteómicos asociados a enfermedades o a distintos mecanismos de actividad o toxicidad farmacológica.

La metabolómica posee un gran potencial para el desarrollo de fármacos, ya que el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas puede realizarse analizando las diferencias entre los perfiles metabólicos de tejidos normales y enfermos, considerándose una diana potencial aquella que devuelve el equilibrio fisiológico a la normalidad. La metabolómica puede aplicarse también para la selección y optimización de los compuestos candidatos cabeza de serie, seleccionando el que muestra el perfil

bioquímico más próximo al de la línea celular en la cual el gen diana ha sido inactivado, o el que produce menos reacciones secundarias en un determinado modelo biológico.

El desarrollo de bancos de datos sobre perfiles de expresión génica de células diana expuestas a tóxicos, acompañado de modelos matemáticos para analizar e interpretar los datos, hacen posible la predicción del potencial tóxico de una molécula a partir de los cambios en el patrón de expresión génica.

El uso de biomarcadores desde las fases más tempranas del desarrollo preclínico y clínico puede contribuir a reducir el alto porcentaje de fracasos en las fases i y ii. Sobre todo teniendo en cuenta que la mayor proporción de fracasos recae en parámetros que pueden ser monitorizables y prevenidos mediante biomarcadores adecuados, como la falta de eficacia, la falta de seguridad y la farmacocinética/biodisponibilidad. La aplicación de estos biomarcadores alcanza hasta la post comercialización de los fármacos (34).

Una cuestión a considerar son los aspectos bioéticos y legales de la farmacogenómica en la fase clínica de desarrollo de medicamentos (35).

Durante la fase preclínica las bases de datos y los *softwares* juegan un papel clave en el análisis de los datos obtenidos en la fase anterior.

## TECNOLOGÍAS EN LA GESTIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

**En la actualidad la gestión de ensayos clínicos requiere de un abordaje multidisciplinar, flexible, pero cumpliendo, como no podría ser de otra forma, con todos los aspectos y requisitos exigibles, siendo sólo posible a través de metodologías PMI (36), puesto que a todo lo anterior hemos de ir incorporando nuevas tecnologías en tiempo real, que hacen al proceso más eficiente.**

Existen sistemas para detectar efectos adversos de los medicamentos usando redes sociales (37).

### **EDC/eCRF - Captura electrónica de Datos de Ensayos Clínicos.**

Aunque la captura electrónica de datos en ensayos clínicos (Plataforma EDC o eCRF) es una herramienta que se ha extendido en el manejo de datos de ensayos clínicos, en este punto la problemática actual, irá mejorando en los próximos años,

garantizando que estas herramientas cuenten con todas las garantías a nivel de seguridad, confidencialidad, y trazabilidad de acuerdo a la normativa de la FDA (21 CFR Part 11) y además, disponen de todos los documentos de validación necesarios (IQ-*Installation Qualification*, OQ-*Operation Qualification* y UAT- *User Acceptance Tests*).

Podemos ver en el caso de OpenClínica (38) cómo se capturan actualmente los datos electrónicos para investigación clínica y en Fundanet (39) cómo seleccionar un eCRF adecuado para un ensayo clínico.

### **CTMS – *Clinical Trials Management System*.**

Los sistemas denominados CTMS son soluciones informáticas claves para que tanto los Centros de Investigación como los laboratorios farmacéuticos, biotecnológicos y CROs dispongan de herramientas para un control y seguimiento de la actividad realizada en tiempo real.

El CTMS es una herramienta administrativa, complementaria al eCRF, cuyo objetivo es controlar la actividad realizada por cada uno de los pacientes de acuerdo al *flowchart* del estudio (tanto planificada como pruebas extraordinarias), control de los costes reales durante la ejecución y la optimización de los procesos de facturación.

Adicionalmente, la industria cada vez más, exige a los hospitales e institutos de investigación una excelencia, no solo en sus capacidades científicas y en la conformidad de las instalaciones sino también una excelencia en la propia gestión de la investigación. Y hacer una gestión excelente no es solo hacerla de acuerdo a las BPC sino utilizando sistemas de información que garanticen la seguridad, confidencialidad y trazabilidad de la información gestionada por los centros.

A través del programa INSPIRE de Pfizer (*Investigator Networks, Site Partnerships e Infrastructure for Research Excellence*) (40) podemos ver la importancia del uso de un CTMS para los Centros de Investigación.

### **eTMF – *electronic Trial Master File*.**

El manejo de los documentos de los estudios continua haciéndose en la mayoría de los casos en papel, enviando “*Investigator Binders*” Cuadernos de Recogida de Datos, *Newsletters*, etc. a través de mensajerías alrededor del mundo. Esto además

de ser muy ineficiente supone otro coste extra en la propia ejecución de los ensayos clínicos.

Nuevamente, ya existen tecnologías que hacen posible una gestión documental totalmente electrónica... eso sí, de igual manera que le sucede al eCRF, no cualquier sistema de gestión documental cumple con las garantías necesarias para poder ser incorporado en los estudios clínicos.

Sirvan como ejemplos de eTMF: los casos de SureClinical (41) que permite acelerar la productividad y la calidad; y de Veeva (42) en el que vemos como cada vez más las CROs adoptan estos sistemas, facilitando el seguimiento e inspección del ensayo clínico.

### **ePRO – Diario de paciente electrónico.**

Los sistemas ePRO todavía se utilizan muy tímidamente y normalmente en estudios observacionales sin implicación regulatoria. Evitan que el paciente se lleve “un diario en papel” y presenta grandes ventajas para el estudio. Información en tiempo real, avisos automáticos al paciente, no transcripción manual de información, análisis intermedio de datos, etc.

El *Open Clínica Participate* (43), permite fidelizar y comprometer a los pacientes con sus propios dispositivos, no es necesario descargar una app, recoge datos directamente en el estudio, enviando datos en cualquier momento del día y de la noche.

### **Wearables/Insertables/Implantables.....BioSensores en ensayos clínicos.**

Cuando hablamos de captura de información directamente de pacientes a través de sensores (*wearables*, implantables, insertables, apps, etc.) debemos siempre tener la premisa de que todas estas tecnologías deben ser necesariamente consideradas como dispositivos médicos y estar validadas como tales por la autoridad competente, en este momento ya lo hace la FDA (Clase II).

Si no es así, no deberían ser utilizados para investigación clínica (por lo menos en ensayos clínicos).

Mucho se habla del *Digital Health* y el *Digital Patient* en los ensayos clínicos, pero hay que recordar que la clave no está en las tecnologías (que se irán multiplican-

do exponencialmente en los próximos años), sino en la calidad de la información de las mismas, y en su capacidad de responder a nuestras preguntas.

Interesante echar un vistazo a mc10inc (44) que actualmente está trabajando con unas tecnologías muy eficientes en su aplicación en los ensayos clínicos.

## COROLARIO

El reto de las nuevas tecnologías aplicadas a los ensayos clínicos, es que mañana es tarde. El movimiento es exponencial y por lo tanto hemos de apoyarnos en ellas para no seguir siendo lineales, con lo que esto conlleva y alejarnos drásticamente de nuestro objetivo en un mundo global en la aplicación del conocimiento y la evidencia científica.

El mundo de los ensayos clínicos exige un cambio cultural rápido, *Big data y Advanced Analytics*, van a permitir soñar y atrevernos a hacer la pregunta adecuada en el momento oportuno, ¿porqué no pensar en cómo acortar el ciclo de desarrollo de un nuevo medicamento, no sólo a la mitad de lo habitual, sino a la décima parte?

Nos vemos entre tres vectores: la visualización, el valor y la velocidad, fuera de ellos es retroceder.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Transformando la Sanidad con inteligencia artificial. Savana Médica, <http://savanamed.com/>
- 2.- Resultados de la Encuesta en Salud Digital 2016 realizada en farmacéuticas y biotecnológicas. Validic, <http://www.prnewswire.com/news-releases/validic-reveals-findings-from-2016-global-pharma-and-biotech-survey-on-digital-health-300330012.html>
- 3.- Estudio sobre la digitalización de la actividad económica en España, <http://www.computerworld.es/economia-digital/espana-es-la-14-economia-mundial-pero-baja-al-puesto-45-en-digitalizacion>
- 4.- Tendencias en investigación clínica: El uso de los dispositivos móviles,

- <http://celersol.com/noticias/tendencias-en-investigacion-clinica-el-uso-de-los-dispositivos-moviles/>
- 5.- Se acerca una nueva edad de oro en ensayos clínicos, <http://mobileworldcapital.com/es/478/>
  - 6.- Cómo cambiarán las tecnologías *wearable* los próximos ensayos clínicos, <https://www.fundanet.es/blog/como-cambiaran-las-tecnologias-wearable-los-proximos-estudios-clinicos/>
  - 7.- Microchips para ensayos clínicos, <http://www.marketingmedico.es/las-mayores-innovaciones-tecnologia-salud-2014/>
  - 8.- Herramientas digitales en ensayos clínicos, <http://blogs.icemd.com/blog-emarketing-farmaceutico/herramienta-digitales-ensayos-clinicos/>
  - 9.- Transforming Clinical Research in the United States: Challenges and Opportunities: Workshop Summary. Institute of Medicine. National Academies Press. 2010.
  - 10.- Getz K. The Cost of Clinical Trial Delays Presentation. Tufts Center for the Study of Drug Development. January 2015.
  - 11.- Avanzar en el desarrollo de fármacos con la Salud Digital: 4 formas de integrar los datos generados por el paciente en los ensayos clínicos. [https://www.mdsol.com/sites/default/files/Patient%20Cloud\\_Fierce-Markets\\_Advancing-Drug-Development-Digital-Health\\_20160301\\_ebook.pdf](https://www.mdsol.com/sites/default/files/Patient%20Cloud_Fierce-Markets_Advancing-Drug-Development-Digital-Health_20160301_ebook.pdf)
  - 12.- La conexión digital. Praxis, <https://www.gopraxis.com/our-services/digital/>
  - 13.- Apoyo para el reclutamiento de pacientes. CenterWatch, <http://www.centerwatch.com/clinical-trials/post/>
  - 14.- Usted tiene preguntas. En esta red puede encontrar la respuesta. PatientLikeMe, <https://www.patientslikeme.com/>
  - 15.- Acelerando la Investigación Biomédica, <http://sagebase.org/>



- 16.- Google tiene un nuevo y potente *wearable*, pero es solo para uso médico,  
<http://es.gizmodo.com/google-tiene-un-nuevo-y-potente-wearable-pe-ro-es-solo-1713422015>
- 17.- Su dispositivo móvil de ECG,  
<https://store.alivecor.com/>
- 18.- Móviles y *Big Data* para investigar la enfermedad de Parkinson,  
<http://www.2ti.es/2016/03/moviles-y-big-data-para-investigar-la-enfermedad-de-parkinson/>
- 19.- 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,  
<https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>
- 20.- La investigación clínica en España: nueva regulación de EECC,  
<http://www.fundacioneco.es/wp-content/uploads/2016/05/teresa-hernandez.pdf>
- 21.- Proyecto BEST y nuevo RD sobre ensayos clínicos,  
<http://eu-isciii.es/wp-content/uploads/2015/12/5-Amelia-Martin-Proyecto-BEST-y-RD.pdf>
- 22.- El Registro de Pacientes, básico para la investigación clínica y el nuevo sistema de aprobación de fármacos innovadores,  
<http://www.infosalus.com/actualidad/noticia-registro-pacientes-basico-investigacion-clinica-nuevo-sistema-aprobacion-farmacos-innovadores-20140919130114.html>
- 23.- Expertos reclaman la urgente regulación de los registros de pacientes en España,  
<http://www.infosalus.com/actualidad/noticia-expertos-reclaman-urgente-regulacion-registros-pacientes-espana-20151125122525.html>
- 24.- Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras,  
<https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14083.pdf>

- 25.- Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU),  
<http://geteccu.org/>
- 26.- La participación de pacientes en ensayos clínicos acelera el acceso a la innovación a terapias contra el cáncer,  
<http://www.infosalus.com/asistencia/noticia-participacion-pacientes-ensayos-clinicos-acelera-acceso-innovacion-terapias-contra-cancer-20150619183359.html>
- 27.- The Increasing Shift of Clinical Trials to CROs,  
<http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/174597-The-Increasing-Shift-of-Clinical-Trials-to-CROs/>
- 28.- La sanidad privada participa en el 50% de los ensayos clínicos,  
<http://www.redaccionmedica.com/secciones/privada/la-sanidad-privada-participa-en-el-50-de-los-ensayos-clinicos-8054>
- 29.- Tecnología CRISPR, un gran triunfo de la investigación básica,  
<http://www.elmundo.es/salud/2016/03/21/56eb084d268e3e36568b464f.html>
- 30.- El nuevo reto en Oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión,  
<http://www.analesdepediatria.org/es/el-nuevo-reto-oncologia-secuenciacion/avance/S1695403316301990/>
- 31.- Avanzando juntos en genómica,  
<http://www.bgi.com/>
- 32.- Nuevos sistemas de NGS capaces de aumentar significativamente la capacidad de secuenciar genomas completos.  
<https://www.genomeweb.com/sequencing-technology/bgis-complete-genomics-launches-new-ngs-system-capable-sequencing-10k-genomes>
- 33.- ¿Se puede hacer ciencia sin experimentación animal?,  
<http://www.lavanguardia.com/ciencia/planeta-tierra/20160114/301395228254/big-data-bioinformatica-reducir-experimentacion-animal.html>

- 34.- Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos,  
<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-aplicacion-farmacogenomica-otras-nuevas-tecnologias-S0025775313001553>
- 35.- Aspectos bioéticos de la farmacogenómica en la fase clínica de desarrollo de medicamentos.  
[http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol35\\_1\\_16/ibi06116.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol35_1_16/ibi06116.htm)
- 36.- Control y seguimiento integral de tus ensayos clínicos,  
<https://www.fundanet.es/gestion-de-proyectos>
- 37.- Nuevo sistema para detectar efectos adversos de los medicamentos usando redes sociales,  
[http://portal.uc3m.es/portal/page/portal/actualidad\\_cientifica/noticias/farmacos\\_redes\\_sociales](http://portal.uc3m.es/portal/page/portal/actualidad_cientifica/noticias/farmacos_redes_sociales)
- 38.- Cómo se capturan los datos electrónicos para investigación clínica. OpenClínica,  
[www.openclinica.com](http://www.openclinica.com)
- 39.- **Cómo seleccionar un eCRF adecuado para un ensayo clínico.** Fundanet,  
<https://www.fundanet.es/blog/como-seleccionar-un-ecrf-adecuado/>
- 40.- Programa INSPIRE de Pfizer (*Investigator Networks, Site Partnerships e Infrastructure for Research Excellence*),  
<http://www.pfizer.co.uk/content/inspire-programme>
- 41.- Acelerando la productividad y la calidad, en los ensayos clínicos,  
<http://www.sureclinical.com/>
- 42.- Las CROs adoptan sistemas que facilitan inspección. Veeva,  
<https://www.veeva.com/products/vault-etmf/>
- 43.- Fidelizar y comprometer a los pacientes con sus propios dispositivos,  
<https://www.openclinica.com/clinical-trial-software-solutions/participate-electronic-patient-reported-outcomes/?lang=es>
- 44.- Mejorar la salud humana a través de soluciones digitales. mc10inc,  
[www.mc10inc.com](http://www.mc10inc.com)

# Registro Español de ensayos clínicos (REec)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es el punto nacional de contacto de los estudios clínicos con medicamentos.


La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá en su página web un registro actualizado de estudios clínicos con medicamentos de uso humano.

## ¿QUÉ ES REec?

El Registro Español de estudios clínicos (REec) es una base de datos pública, de uso libre y gratuito para todo usuario, accesible desde la página web de la AEMPS, cuyo objetivo es servir de fuente de información primaria en materia de estudios clínicos con medicamentos.

Dispone de una búsqueda sencilla y una avanzada, permitiendo la búsqueda por numerosos campos.

Su base legal se encuentra en el artículo 62.1 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 julio. Dicho precepto se ha desarrollado en los artículos 47 y 48 del 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.

Desde enero de 2013 se encontraba disponible para el público una primera versión del REec. Tras la entrada en vigor de la nueva legislación de ensayos clínicos, que regula entre otros aspectos, el propio registro, la AEMPS ha publicado una versión revisada del REec que puede consultarse en la dirección, <https://reec.aemps.es/> 

## ¿QUÉ CONTIENE?

El REec actualmente contiene la información de todos los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España desde el 1 de enero de 2013, excepto los fase I que no incluyen menores de 18 años. Los ensayos clínicos fase I que solo incluyen adultos o ancianos se publican de forma voluntaria cuando lo solicita a la AEMPS el promotor. En el futuro, el REec incluirá además, información sobre estudios observacionales con medicamentos de forma obligatoria y otros tipos de investigaciones clínicas de forma voluntaria.

El contenido del REec se ajusta a los estándares fijados en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La información que se ofrece en el REec es similar a la de otros registros de ensayos clínicos e incluye los datos generales del formulario de solicitud y las fechas sobre el avance del ensayo que son enviadas a la AEMPS por el promotor. Pero además, y a diferencia de otros registros, el REec incluye un resumen de la justificación del ensayo en lenguaje lego e información sobre los centros participantes así como de su estado en relación al reclutamiento de participantes.

### **¿QUIÉN PUEDE ACCEDER?**

La nueva versión ha cambiado el diseño de la aplicación para que se adapte a cualquier dispositivo desde el que se quiera acceder. La información se ha clasificado en secciones para mejorar la visibilidad de los datos, se ha potenciado al máximo la búsqueda simple y avanzada, y permite filtrar los resultados de una búsqueda sobre la marcha en función de criterios relevantes además permite descargar los resultados de la búsqueda.

El REec tiene la voluntad de servir de fuente de información relevante a cualquier persona interesada en los estudios clínicos con medicamentos ya sean éstos pacientes, profesionales sanitarios, investigadores, hospitales entidades gestoras de la investigación, administraciones públicas, etcétera. Para cumplir con su función y, sobre todo, para que la información sea útil, es indispensable que los promotores mantengan actualizados los datos de sus estudios, función que ahora podrán también cumplir de manera más simple a través de esta nueva versión.

### **¿PARA QUE SIRVE?**

- Para garantizar que las decisiones relacionadas con la salud y cuidados médicos se toman con el aval de datos científicos y por lo tanto, reconocidos.
- Para garantizar que se ponen a disposición de la sociedad datos y resultados tanto positivos como negativos de los estudios clínicos reconocidos.
- Para que los sujetos participantes en dichos estudios tengan información previa de calidad.

- Para evitar estudios repetitivos o no aceptables, especialmente en niños, ancianos y otras poblaciones vulnerables, potencialmente desfavorecidas o con dificultades para poder tomar una decisión por sí mismos.
- Para detectar aspectos científicos poco investigados y ayudar a cubrir esas carencias.
- Para facilitar la participación en estudios clínicos recién autorizados o en marcha y poder así alcanzar resultados fiables.

### **ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE REec.**

En el Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España, que puede consultarse en el apartado Normativa Española en <https://www.aemps.gob.es/investigacion-Clinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm> se aclaran varios aspectos sobre el REec y entre otros la información de los ensayos clínicos que se publica en el REec.

- FECHAS DEL ESTUDIO: Fecha de inicio del ensayo, fecha de la primera visita del primer sujeto, fecha de fin de reclutamiento y fecha de finalización del ensayo en España.
- ACTUALIZACIÓN DE LOS CENTROS PARTICIPANTES: no iniciado, activo o cerrado.
- PUNTO DE CONTACTO CON EL PROMOTOR. El promotor tendrá que asignar un punto de contacto para proporcionar información sobre el ensayo (correo y/o teléfono a ser posible en español).
- RESPONSABLE DEL ESTUDIO DESIGNADO POR EL PROMOTOR. Será el responsable de actualizar la información en el REec.
- INFORMACIÓN QUE PUEDE GESTIONAR EL RESPONSABLE DEL PROMOTOR.
  - Incluir y editar la justificación del estudio en español y en inglés. El responsable del ensayo clínico en REec debe incluir esta información en los 14 días siguientes a la publicación del ensayo y en la AEMPS se valida.
  - Cambiar los estados de los centros del ensayo (desde no iniciado a activo, o cerrado).
  - Asignar, desasignar o asociar usuarios a su estudio. Estos usuarios pueden ser dados de alta por el propio responsable del REec.

- Cuando solicite a la AEMPS la publicación de forma voluntaria de un ensayo clínico fase I que no incluya población pediátrica, en el REec se publicará información reducida del ensayo. El responsable del estudio podrá hacer que se publiquen todos los datos como para el resto de los ensayos.
- CREACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE NUEVOS USUARIOS. El responsable del ensayo en REec puede crear un nuevo usuario responsable y desasignarse de serlo.
- INFORMACIÓN QUE SE PUBLICA EN EL REec.
  - Incluir y editar la justificación del estudio en español y en inglés. El responsable del ensayo clínico en REec debe incluir esta información en los 14 días siguientes a la publicación del ensayo y en la AEMPS se valida.
  - Cambiar los estados de los centros del ensayo (desde no iniciado a activo, o cerrado).
  - Asignar, desasignar o asociar usuarios a su estudio. Estos usuarios pueden ser dados de alta por el propio responsable del estudio en REec.
  - Cuando solicite a la AEMPS la publicación de forma voluntaria de un ensayo clínico fase I que no incluya población pediátrica, en el REec se publicará información reducida del ensayo. El responsable del estudio podrá hacer que se publiquen todos los datos como para el resto de los ensayos..

## GUÍA DEL REec.

Existe una guía de usuario del REec (Guía rápida) que se puede descargar en <https://reec.aemps.es/>.



### **FUENTE DE INFORMACIÓN.**

Página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

- Instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España.  
<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>
- Notas informativas.  
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2016/home.htm>
- Guía de usuario del REec.  
<https://reec.aemps.es/>



## Anexos en Legislación

### NORMATIVA LEGAL REFERENTE A ÉTICA Y DERECHOS DEL PACIENTE

#### 1. ÉTICA

- **Convenio de Oviedo.** Disponible en <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638> (Acceso 10 de marzo de 2017).
- Sobre consentimiento de España al Protocolo adicional al Convenio: Disponible en <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-737> (Acceso 10 de marzo de 2017).
- **Declaración de Helsinki (2013).** Disponible en [http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10\\_helsinki](http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10_helsinki). (Acceso 10 de marzo de 2017).
- New CIOMS International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans <http://www.cioms.ch/index.php/12-newsflash/400-cioms-international-ethical-guidelines>.

#### 2. DERECHOS DEL PACIENTE

- **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. Disponible en [http://www.boe.es7diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188](http://www.boe.es7diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188) (Acceso 10 de marzo de 2017).
- **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Disponible en [http://www.boe.es7diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1999-23750](http://www.boe.es7diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1999-23750) (Acceso 10 de marzo de 2017).
- **Decreto 1720/2007**, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Disponible en [http://www.boe.es7diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2008-979](http://www.boe.es7diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2008-979) (Acceso 10 de marzo de 2017).

### NORMATIVA EN MATERIA DE ENSAYOS CLÍNICOS

#### 1. NORMATIVA EUROPEA

- **Reglamento (UE) n° 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.

Disponible en [eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1401310984740&uri=OJ:JOL\\_2014\\_158R\\_0001](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1401310984740&uri=OJ:JOL_2014_158R_0001)

(Acceso 10 de marzo de 2017).

- Corrección de errores del Reglamento (UE) nº 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 53, de 25 de febrero de 2015, página 31. Disponible en [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=uriserv:OJL\\_2015.053.01.0031.01.SPA](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=uriserv:OJL_2015.053.01.0031.01.SPA) (Acceso 10 de marzo de 2017).

## 2. NORMATIVA ESPAÑOLA

### Leyes

- **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. Disponible en [www.boe.es/diario\\_boe7txt.php?id=BOE-A-2015-8343](http://www.boe.es/diario_boe7txt.php?id=BOE-A-2015-8343). (Acceso 10 de marzo de 2017).
- Corrección de errores del 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. Disponible en [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14027](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14027). (Acceso 10 de marzo de 2017).

### Reales Decretos

- Documento de instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España. Instrucciones complementarias al 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. Este documento es un documento dinámico

que se irá actualizando sucesivamente para dar respuesta a todas las dudas que vayan surgiendo. Disponible en: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082). (Acceso 10 de marzo de 2017).

- **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. Disponible en [www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082). (Acceso 10 de marzo de 2017).
- **Real Decreto 824/2010** de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación (Modificado por la Disposición final primera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano) Disponible en [www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-10827](http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-10827). (Acceso 10 de marzo de 2017).

## Resoluciones

Resolución de 16 de octubre de 2009, de la Subsecretaría, por la que se autoriza la presentación a través del registro electrónico del departamento de determinados escritos, comunicaciones y solicitudes relativos a ensayos clínicos con medicamentos dirigidos a Comités Éticos de Investigación clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en [www.boe.es/boe/dias/2009/10/26/pdfs/BOE-A-2009-16996.pdf](http://www.boe.es/boe/dias/2009/10/26/pdfs/BOE-A-2009-16996.pdf) (Acceso 10 de marzo de 2017).

## 3. BUENAS PRÁCTICAS

- **Normas de Buena Práctica Clínica.** Guía Tripartita armonizada de la ICH.(CPMP/ICH/135/95). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf) (Acceso 10 de marzo de 2017).
- Guideline for good clinical practice E6 (R2). EMA/CHMP/ICH/135/1995. Committee for Human Medicinal Products Disponible en: <http://www.ema>.

[europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/08/WC500191488.pdf](http://europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191488.pdf) (Acceso 10 de marzo de 2017).

- Normas de correcta fabricación ANEXO 13, fabricación de medicamentos en investigación. Disponible en [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/26\\_anexo-13.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/26_anexo-13.pdf) (Anexo 10 de marzo de 2017).

## **14082 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.**

La investigación clínica con medicamentos constituye el elemento básico que permite que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamentos, que sean comercializados por sus titulares con las garantías que la legislación exige y que lleguen finalmente a la práctica clínica para beneficio de los pacientes. Permite también investigar nuevas formas de uso o formas de uso más eficientes una vez que los medicamentos se encuentran ya comercializados. En definitiva, la investigación clínica permite generar conocimiento de alta calidad para desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles y que contribuyan a la prevención, el alivio y la curación de las enfermedades y a la mejora de la calidad de vida de la población.

Para ello, la investigación clínica debe desarrollarse en un entorno que garantice la protección de las personas que participan en ella y en consonancia con elementos como la Declaración de Helsinki, aprobada por la Asociación Médica Mundial, y el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en Oviedo. Asimismo, debe garantizar los principios básicos recogidos 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, y en la Ley 26/2011, de 1 de agosto, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Finalmente, debe también garantizar que los resultados que de ella se deriven sean de calidad y útiles para los fines expresados anteriormente por lo que debe desarrollarse en un contexto de máxima transparencia.

Al mismo tiempo, es necesario fomentar la investigación clínica de medicamentos huérfanos y de medicamentos destinados al tratamiento de grupos de población como niños, mujeres y ancianos que tradicionalmente han estado poco representados en la investigación clínica.

La armonización europea en materia de ensayos clínicos se debe tanto a la normativa general sobre medicamentos como, específicamente, a 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 con medicamentos de uso humano. En España, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, vino a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno esta directiva, estableciendo los principios y requisitos básicos que han regulado hasta hoy la realización de ensayos clínicos con medicamentos y a los Comités Éticos de Investigación Clínica como garantes de su calidad ética y científica. Posteriormente, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, al igual que en la actualidad el texto refundido aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24

de julio, amparó en su título III los ensayos clínicos con medicamentos bajo la rúbrica «De las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano» y, adicionalmente, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano incorporó en su totalidad al ordenamiento jurídico nacional la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

Sin embargo, la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos ha sido objeto en los últimos años de algunas críticas y análisis públicos que se han centrado en la complejidad del procedimiento de autorización del ensayo, lo que imponía una carga burocrática desproporcionada a la autorización que ha dificultado la investigación clínica en la Unión Europea. Aunque la Comisión Europea publicó diferentes documentos para mejorar y armonizar aún más la aplicación de la legislación, finalmente se ha publicado el 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 y en el que se plantean cambios profundos buscando la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes en los ensayos clínicos.

El nuevo Reglamento establece, por un lado, procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en toda Europa instando a que los Estados miembros cooperen en la evaluación mediante una posición única y común, pero deja fuera de esta cooperación, por otro, aquellos aspectos de carácter intrínsecamente nacional que requieren una evaluación por parte de cada Estado miembro. Además, con el fin de fomentar la investigación clínica en la Unión Europea, fija unos plazos de evaluación muy tasados, mantiene el concepto de autorización tácita y no establece plazos mínimos para la autorización.

La nueva regulación europea introduce también algunos cambios en las definiciones que son de gran relevancia, especialmente pero no solo, para la investigación promovida por investigadores académicos. Así, introduce el concepto de «ensayo clínico de bajo nivel de intervención» sobre el que llama a adoptar normas menos rigurosas en aspectos como la monitorización, el contenido del archivo maestro o la trazabilidad, sin menoscabo de la seguridad de los individuos que participan en ellos.

En definitiva, y al optar la Comisión Europea por la fórmula jurídica de reglamento, los aspectos regulados en este son de aplicación directa para los Estados miembros y redundarán en una menor variabilidad en la aplicación de las normas. Sin embargo, el propio reglamento deja al desarrollo nacional aspectos básicos como son la organización por la que cada Estado llega a la posición única en la evaluación, la evaluación de los aspectos éticos y el consentimiento informado o, entre otros, los mecanismos de compensación. Por otro lado, dado que la fecha de aplicación del reglamento se pospone hasta no antes de mayo de 2016, manteniendo la posibilidad de que el promotor solicite la autorización de un ensayo clínico al amparo de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, al menos

en los tres años siguientes a la fecha de publicación del reglamento, deben mantenerse de forma temporal algunos aspectos de la transposición de la citada directiva.

Los cambios adoptados en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, requieren consecuentemente de la introducción de modificaciones sustanciales en la legislación nacional con el objeto de hacer posible su cumplimiento cuando el reglamento sea de aplicación. Sin embargo, después de diez años de la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, se habían identificado también algunas posibles mejoras a efectuar en el procedimiento de autorización de los ensayos clínicos en España. Estas, en línea con las que ha recogido el nuevo reglamento, abarcan aspectos como el incremento de la eficiencia en los procesos de comunicación y evaluación o la delimitación de las responsabilidades de todos los agentes implicados. Todo ello ha hecho aconsejable no esperar a la fecha de aplicación del reglamento para acometer aquellos cambios necesarios en la legislación nacional con el objetivo de adaptarse rápidamente a la nueva regulación y mantener una posición competitiva de España en el contexto europeo y mundial de la investigación clínica.

En este sentido, hay dos aspectos del desarrollo nacional de la legislación que merecen un comentario aparte. Por un lado, era necesario acometer la integración de los Comités Éticos de Investigación Clínica en el desarrollo de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Esta ley determina en su disposición transitoria tercera que los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir en el momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación. En el desarrollo de la Ley 14/2007, de 3 de julio, se prevé además la creación de una Autoridad Nacional de Comités de Ética de la Investigación que se encargue de los aspectos generales de coordinación y del registro de los Comités. Sin embargo, dadas las peculiaridades de la investigación clínica con medicamentos y las necesidades impuestas en el nuevo reglamento, la coordinación de la decisión única para los ensayos clínicos con medicamentos, así como de otros aspectos de supervisión relativos a aquellos Comités de Ética de la Investigación acreditados para la evaluación de estudios con medicamentos le corresponderá, según este real decreto, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Además, se establecen los requisitos adicionales que deberán cumplir los Comités de Ética de la Investigación para poder ser acreditados como Comités de Ética de la investigación con medicamentos, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios, y tomando como referencia los criterios de acreditación que se determinen en el desarrollo de la citada ley.

Finalmente, este real decreto desarrolla un aspecto del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que, en su artículo 62, sienta las bases del registro nacional público y libre de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano como una medida necesaria para la transparencia. Para ello establece que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios debe poner a disposición de los ciudadanos en su página web cierta información sobre los ensayos clínicos autorizados. En este real decreto se desarrolla reglamentariamente el Registro español de estudios clínicos desde una perspectiva más amplia para permitir también el registro de los estudios observacionales con medicamentos que son clasificados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Además, en la creación de este registro se ha tenido en cuenta la utilidad pública

que se plantea en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, para los ensayos clínicos con medicamentos extendiéndola, de manera voluntaria, a todos los estudios clínicos prospectivos fuera del ámbito de los medicamentos. Así, el registro será obligatorio y completo en lo que se refiere a estudios clínicos con medicamentos, pero queda abierto a su utilización como registro voluntario para cualquier otro tipo de estudio clínico cuando sus promotores deseen utilizarlo con los fines establecidos en la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

Para la Organización Mundial de la Salud, el registro, la publicación y el acceso del público a los contenidos relevantes de los ensayos clínicos es una responsabilidad científica, ética y moral. La propia Organización Mundial de la Salud ha establecido cuál es el conjunto mínimo de datos de un ensayo clínico que deben hacerse públicos. Este estándar es el mismo que han adoptado el Parlamento y el Consejo Europeos para hacer públicos los datos contenidos en la base de datos EudraCT que contiene la información de los ensayos clínicos con medicamentos en los que participa algún centro ubicado en el Espacio Económico Europeo y que han sido autorizados por la autoridad nacional competente. El contenido del Registro español de estudios clínicos se ajusta a los estándares fijados en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud. También se ha tenido en cuenta que el solicitante de una autorización de ensayo clínico con medicamentos o de clasificación para estudios observacionales ya proporciona la información sobre el estudio clínico con medicamentos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con la normativa española y europea al respecto. Por ello, se utilizarán las tecnologías de la información y la comunicación para agilizar la tramitación.

Este real decreto persigue, por tanto, adaptar la legislación española para hacer viable la aplicación actual y futura del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, y desarrollar aquellos aspectos que el reglamento deja a la legislación nacional. Con ello se pretende impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos en España, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados. En definitiva, consolidar la confianza de la sociedad en la investigación y favorecer su progreso.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución, este real decreto se dicta de acuerdo con la competencia exclusiva que ostenta el Estado en materia de legislación sobre productos farmacéuticos, garantizando, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, el respeto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo.

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, el presente real decreto ha sido objeto de informe previo por parte del Comité Consultivo y del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Además, la Agencia Española de Protección de Datos ha emitido su informe preceptivo, en virtud de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en el Estatuto de la citada Agencia, aprobado por el Real Decreto 428/1993, de 26 de marzo.



En el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, a las ciudades de Ceuta y Melilla, y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la aprobación previa del Ministro de Hacienda y Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día 4 de diciembre de 2015,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

### **Disposiciones generales**

#### *Artículo 1. Objeto.*

1. Este real decreto se aplicará a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España y tiene por objeto:

a) Desarrollar las disposiciones específicas para la aplicación en España del 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, relativas a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.

b) Regular los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, así como el Registro español de estudios clínicos, conformado tanto por los ensayos clínicos como por los estudios posautorización observacionales que se realicen con medicamentos de uso humano.

A estos efectos, no tendrá la consideración de ensayo clínico con medicamentos la administración de un medicamento en investigación a pacientes individuales, en el ámbito de la práctica médica y con el único propósito fundamental de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente. En ese supuesto, el uso de medicamentos no autorizados o en condiciones de uso distintas de las autorizadas se regirá por lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

2. La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico u otros profesionales sanitarios no ampararán, en ningún caso, la realización de ensayos clínicos no autorizados ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

#### *Artículo 2. Definiciones.*

1. A los efectos de lo dispuesto en este real decreto se entiende por:

a) «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.

b) «Radiofármaco»: Cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).

c) «Reacción adversa»: Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento.

d) «Reacción adversa grave»: Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

e) «Acondicionamiento primario»: El envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

f) «Embalaje exterior»: El embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario.

g) «Producto sanitario»: Cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

1.º Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad.

2.º Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia.

3.º Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.

4.º Regulación de la concepción, y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos, ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.

h) «Estudio clínico»: Toda investigación relativa a personas destinada a:

1.º Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.

2.º Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.

3.º Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

i) «Ensayo clínico»: Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

2.º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3.º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

j) «Ensayo clínico de bajo nivel de intervención»: Un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:

1.º Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados.

2.º Según el protocolo del ensayo clínico:

1.ª Los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o

2.ª el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados.

3.º Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

k) «Estudio observacional»: Un estudio clínico distinto de un ensayo clínico.

l) «Medicamento en investigación»: El que se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico.

m) «Práctica clínica habitual»: el tratamiento que suele seguirse para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o problema de salud.

n) «Medicamento de terapia avanzada en investigación»: Medicamento en investigación que responde a la definición de medicamento de terapia avanzada del artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004.

ñ) «Medicamento auxiliar»: Medicamento utilizado para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo, pero no como medicamento en investigación.

o) «Medicamento en investigación autorizado»: Medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004, o bien, en cualquier Estado miembro implicado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, con independencia de los cambios de etiquetado, que se utiliza como medicamento en investigación.

p) «Medicamento auxiliar autorizado»: Medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004 o bien, en cualquier Estado miembro implicado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, con independencia de los cambios de etiquetado, que se utiliza como medicamento auxiliar.

q) «Estado miembro implicado»: Estado miembro en el que se ha presentado una solicitud de autorización de ensayo clínico o de modificación sustancial en virtud, respectivamente, de los capítulos II y III del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

r) «Modificación sustancial»: Todo cambio de cualquier aspecto del ensayo clínico que se realice tras la notificación de la decisión a que se hace referencia en los artículos 8, 14, 19, 20 o 23 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de

abril de 2014, y que pueda tener repercusiones importantes en la seguridad o los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

s) «Promotor»: Individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico.

t) «Investigador»: Persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.

u) «Investigador principal»: Investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.

v) «Sujeto de ensayo»: Persona que participa en un ensayo clínico, bien como receptor del medicamento en investigación o bien como control.

w) «Consentimiento informado»: La expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico.

x) «Protocolo»: Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.

y) «Manual del investigador»: Recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación que sean pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

z) «Fabricación»: La fabricación total o parcial, así como las operaciones de división, acondicionamiento y etiquetado (incluido el enmascaramiento).

aa) «Inicio de un ensayo clínico»: Primer acto de selección de un posible sujeto para un ensayo clínico concreto, salvo que el protocolo lo defina de otro modo.

ab) «Finalización de un ensayo clínico»: Última visita del último sujeto de ensayo, o un momento posterior según lo defina el protocolo.

ac) «Finalización anticipada de un ensayo clínico»: Terminación prematura de un ensayo clínico por cualquier motivo antes de que se cumplan las condiciones señaladas en el protocolo.

ad) «Paralización temporal de un ensayo clínico»: Interrupción no prevista en el protocolo de la realización de un ensayo clínico por el promotor, que tiene la intención de reanudarlo.

ae) «Suspensión de un ensayo clínico»: Interrupción de la realización de un ensayo clínico por un Estado miembro.

af) «Buena práctica clínica»: Conjunto detallado de requisitos de calidad éticos y científicos del diseño, la dirección, el desarrollo, la monitorización, la auditoría, el registro, el análisis y el informe de los ensayos clínicos que garanticen la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, así como la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

ag) «Inspección»: Revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros recursos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo clínico, en las instalaciones del promotor o de la organización de investigación por contrato o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

ah) «Acontecimiento adverso»: Cualquier incidente perjudicial para la salud que sobreviene a un sujeto de ensayo al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con el mismo.

ai) «Acontecimiento adverso grave»: Cualquier incidente perjudicial para la salud que, a cualquier dosis, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de esta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, dé lugar a una anomalía o malformación congénita, ponga en peligro la vida o produzca la muerte.

aj) «Reacción adversa grave e inesperada»: Reacción adversa grave cuya naturaleza, gravedad o desenlace no sean coherentes con la información de seguridad de referencia.

ak) «Informe del estudio clínico»: Informe del ensayo clínico presentado en un formato de búsqueda fácil y preparado de conformidad con el anexo I, parte I, módulo 5, de la Directiva 2001/83/CE, y presentado en una solicitud de autorización de comercialización.

2. Se aplicarán, además, las siguientes definiciones:

a) «Comité de Ética de la Investigación (en adelante CEI)»: Órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes.

b) «Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante CEIm)»: Comité de Ética de la Investigación que además está acreditado de acuerdo con los términos de este real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

c) «Copromotores»: Aquellos promotores que realizan conjuntamente un ensayo clínico y que se encuentran sometidos a las obligaciones del promotor con arreglo a este real decreto, salvo que mediante contrato escrito establezcan sus responsabilidades respectivas.

d) «Investigación clínica con productos sanitarios»: Cualquier investigación sistemática en uno o más sujetos humanos con objeto de evaluar la seguridad o las prestaciones de un producto.

e) «Investigación clínica sin ánimo comercial»: Investigación llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios que reúne todas las características siguientes:

1.º El promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual.

2.º La propiedad de los datos de la investigación pertenece al promotor desde el primer momento del estudio.

3.º No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial.

4.º El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor.

5.º Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

f) «Investigador coordinador»: Investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un ensayo multicéntrico.

g) «Investigador clínico contratado»: Aquel investigador contratado por el centro o entidades de investigación relacionadas con este para la realización de uno o varios ensayos clínicos, siempre que cuenten con la titulación exigible para el desarrollo de las funciones que le son asignadas y pueda desarrollar estas en el marco asistencial del centro.

h) «Menor»: Sujeto de ensayo, que según 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, no ha alcanzado la edad legal para dar su consentimiento informado.

i) «Monitor»: Profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador.

j) «Organización de investigación por contrato (en adelante CRO)»: Persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

k) «Persona con la capacidad modificada para dar su consentimiento»: Sujeto de ensayo que, por razones distintas a las de la edad legal para dar su consentimiento informado, no es capaz de prestar su consentimiento informado, según la ley nacional.

l) «Registro español de estudios clínicos»: Base de datos cuyo titular es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, accesible desde su página web, de uso libre y gratuito para todo usuario, cuyo objetivo es servir de fuente de información en materia de estudios clínicos a los ciudadanos.

A los efectos de este Registro, se considerará «otro tipo de estudio clínico» como cualquier investigación que de forma prospectiva asigne a las personas participantes a una o más intervenciones relacionadas con la salud que no sean medicamentos para estudiar sus efectos en indicadores de salud.

m) «Representante legal del promotor»: Persona acreditada por el promotor, con objeto de representarle cuando dicho promotor no esté establecido en un Estado miembro de la Unión Europea.

n) «Representante legalmente designado»: Persona física o jurídica, autoridad o institución que, de acuerdo con la ley nacional, tiene la capacidad de otorgar el consentimiento informado en nombre de la persona con la capacidad modificada para dar su consentimiento o el menor.

ñ) «Subestudio»: Estudio que forma parte del ensayo clínico pero que puede estar relacionado o no con el objetivo principal de este, en el que participan de forma voluntaria una parte de las personas incluidas en el ensayo clínico y para el que se solicita un consentimiento informado adicional, por ejemplo, subestudios farmacocinéticos o farmacogenéticos.

## CAPÍTULO II

### **Protección de los sujetos del ensayo y consentimiento informado**

#### *Artículo 3. Requisitos generales.*

1. Solo se podrá iniciar un ensayo clínico objeto de esta regulación cuando el CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que se cumplen la totalidad de las siguientes condiciones:

a) El ensayo clínico es ético y metodológicamente correcto y está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos.

b) Los beneficios para el sujeto del ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles, y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición. No obstante, los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos prevalecen sobre cualquier otro interés.

c) Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos en los artículos 4 a 8.

d) Se respetan los derechos del sujeto a su integridad física y mental, y a su intimidad, y se protegen los datos de carácter personal que le conciernen, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, así como con la normativa europea vigente en la materia.

e) El ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos del ensayo y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante.

f) La atención sanitaria que se dispensa y las decisiones médicas que se adoptan sobre las personas son responsabilidad de un médico, de un odontólogo debidamente cualificado o de otro profesional sanitario, siempre en orden a sus competencias para ofrecer los cuidados necesarios.

g) Se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad. En el caso de personas con discapacidad, esta información complementaria se ofrecerá según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que les resulte accesible y comprensible.

h) No se ha ejercido en los sujetos del ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo.

En este sentido, las personas que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación de la persona en el ensayo. En situaciones especiales, el CEIm podrá informar favorablemente la compensación a los sujetos del ensayo por las molestias derivadas de su participación en el mismo, siempre y cuando se asegure que dicha compensación no influye en la decisión del sujeto de participar en el estudio.

La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo clínico se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente, según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo.

i) Se ha contratado el seguro o garantía financiera equivalente al que se refiere el artículo 9.2, o se dispone de la cobertura prevista en el artículo 9.4 para los «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención».

2. Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial y teniendo en cuenta el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, así como a cualesquiera otras normas que pudieran resultar de aplicación.

3. En el caso de que en el ensayo clínico se prevea la recogida de muestras biológicas se establecerán las previsiones oportunas para que una vez finalizado el ensayo su utilización en investigación se adecue a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, especialmente en lo que se refiere a los apartados correspondientes del consentimiento informado y posibles documentos de transferencia de material biológico.

#### Artículo 4. *Consentimiento informado.*

1. La obtención y el contenido del consentimiento informado seguirá lo estipulado en el artículo 29 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, así como en los artículos 8 y 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

2. Cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona discapacitada, la información se le ofrecerá en formatos adecuados, según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento.

3. En el caso de menores o personas con la capacidad modificada y para dar su consentimiento, habiendo dado el consentimiento su representante legalmente designado, cuando



estos alcancen o recuperen la capacidad de consentir, deberá recabarse su consentimiento para continuar participando en el ensayo clínico.

4. Se comunicará a la persona que participa en el ensayo, particularmente en el caso de personas con especial vulnerabilidad, las vías de acceso a la práctica clínica habitual para su patología.

5. La persona participante en un ensayo clínico, por sí misma o con la asistencia de su representante legalmente designado, o de la persona vinculada a ella por razones familiares o de hecho, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para la persona participante responsabilidad ni perjuicio alguno. La retirada del consentimiento no afectará a las actividades realizadas en base a su consentimiento antes de haberlo retirado, garantizando a su vez que ni los datos ni las muestras obtenidas en base a dicho consentimiento podrán emplearse en análisis ni estudios posteriores a la fecha de retirada a menos que se obtenga su consentimiento para hacer uso de ellos posteriormente o, si la finalidad es legítima, se pueda obtener la información de fuentes accesibles al público.

6. Cuando en el ensayo clínico se prevea la recogida de muestras biológicas se deberá informar al posible participante de lo previsto en relación con el uso futuro de las muestras. De acuerdo con el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, las muestras podrán destruirse después de finalizado el ensayo, incorporarse a una colección o a un biobanco autorizado. En los dos últimos casos se informará del biobanco o de la persona responsable de la colección, así como de la ubicación donde serán custodiadas las muestras.

7. Cuando un ensayo clínico vaya a llevarse a cabo exclusivamente en España, sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados anteriores y no obstante lo dispuesto en el artículo 3 y en los artículos 5 a 8 de este real decreto, se podrá permitir que el investigador obtenga el consentimiento informado por los medios simplificados que se indican en el apartado 2 del artículo 30 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, siempre y cuando se cumplan todas las condiciones establecidas en el apartado 3 del citado artículo 30.

#### Artículo 5. *Ensayos clínicos con menores.*

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con menores si, además de las condiciones establecidas en los artículos 3 y 4 de este real decreto, se cumplen todas las que se enumeran en el artículo 32 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. El CEIm que se encargue de evaluar la parte II del informe de evaluación de un ensayo clínico con menores debe contar entre sus miembros con expertos en pediatría o haber recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

3. Será necesario que se haya obtenido el consentimiento informado previo de los padres que no estuvieran privados de la patria potestad o del representante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de doce años, tuviera suficiente juicio. El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con

el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado, según lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

*Artículo 6. Ensayos clínicos con personas con la capacidad modificada para dar su consentimiento.*

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado, ni se hayan negado a darlo, con anterioridad al comienzo de la ausencia de capacidad, cuando, además de lo indicado en los artículos 3 y 4 de este real decreto, se cumplan todas las condiciones enumeradas en el artículo 31 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. El protocolo debe ser aprobado por un CEIm que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectados.

3. Será necesario que se haya obtenido el consentimiento informado previo del representante legal de la persona participante en un ensayo clínico o el consentimiento de la persona vinculada a ella por razones familiares o de hecho, según proceda. En todo caso, el investigador se asegurará razonablemente de que no existen instrucciones previas de la persona expresadas al respecto antes de presentar una modificación de su capacidad, teniendo estas que ser respetadas. Esta eventualidad y la forma de proceder deben hallarse previstas en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm.

*Artículo 7. Ensayos clínicos en situaciones de urgencia.*

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 3.1.c) y en los artículos 4 a 6 de este real decreto, cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación, y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a una persona a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento informado previo cuando se cumplan todas las condiciones enumeradas en el artículo 35, apartados 1 y 2, del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

3. Esta eventualidad y la forma de proceder deben hallarse previstas en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm, y la persona, o su representante legalmente designado será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo, si procediera, o ratificarlo en todo caso.

4. Si el sujeto de ensayo o, en su caso, su representante legalmente designado no otorgan su consentimiento, serán informados de su derecho a objetar al uso de los datos obtenidos del ensayo clínico.

Artículo 8. *Ensayos clínicos con mujeres embarazadas o en período de lactancia.*

Solo podrá realizarse un ensayo clínico con mujeres embarazadas o en período de lactancia si, además de las condiciones establecidas en los artículos 3 a 6 de este real decreto, se cumplen todas las condiciones enumeradas en el artículo 33 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

### CAPÍTULO III

#### **Indemnización por daños y perjuicios y régimen de responsabilidad**

Artículo 9. *Indemnización por daños y perjuicios.*

1. En los ensayos clínicos distintos de los «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención» el promotor velará para que el sujeto de ensayo sea indemnizado por los eventuales daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo. Esta indemnización será independiente de la capacidad financiera del promotor, del investigador y del centro.

2. El promotor del ensayo es el responsable de que se haya contratado un seguro o garantía financiera que cubra los daños y perjuicios señalados en el apartado 1, al mismo tiempo que las responsabilidades en que pudieran incurrir el promotor, el investigador principal y sus colaboradores, incluyendo a los investigadores clínicos contratados, y el hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico, lo cual deberá documentar previamente a la realización del ensayo, salvo que se trate de «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención».

3. En el caso de ensayos clínicos encuadrados dentro de la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial» se podrá presentar una solicitud sin haber contratado el seguro o garantía financiera a que hace referencia el apartado 2. Sin embargo, en caso de ser favorable el dictamen del CEIm, la resolución de autorización quedará supeditada a la presentación de dicha documentación al propio CEIm en un plazo de treinta días naturales no pudiendo iniciarse el estudio hasta que este considere que se cuenta con el seguro o garantía financiera exigidos.

4. Los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que pudieran resultar como consecuencia de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención no precisarán estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera a los que se refiere el apartado 2 si los mismos estuvieran cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

5. Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una administración pública, esta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.

6. Las actuaciones de los «investigadores clínicos contratados» referidas a aquella asistencia médica al sujeto que, concurriendo en el tiempo con el desarrollo del ensayo, se lleve a cabo por razones ajenas al mismo o no traiga causa del mismo, deberán estar amparadas por

un seguro como el que ampara al resto del personal de plantilla del centro para los aspectos no cubiertos por el seguro del ensayo clínico.

*Artículo 10. Régimen de responsabilidad.*

1. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la finalización del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

2. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico de la persona sometida al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que este no sea inherente a la patología objeto de estudio o a la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

3. El importe mínimo que se garantizará en concepto de responsabilidad será de 250.000 euros por persona sometida a ensayo clínico, pudiendo ser percibido en forma de indemnización a tanto alzado o de renta equivalente al mismo capital. Podrá establecerse un capital asegurado máximo o importe máximo de la garantía financiera por ensayo clínico y anualidad de 2.500.000 euros.

## CAPÍTULO IV

### **Comités de Ética de la Investigación con medicamentos**

*Artículo 11. Supervisión y coordinación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.*

1. Los CEIm serán supervisados en los aspectos éticos, de formación y materiales de igual forma que el resto de los Comités de Ética de la Investigación (CEI), de acuerdo con la normativa reguladora de estos últimos.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios facilitará el procedimiento de evaluación y la emisión del dictamen por parte del CEIm en los ensayos clínicos con medicamentos con el objeto de integrar la evaluación de uno y otro en una decisión única por ensayo clínico, válida para todo el Estado. Para que la evaluación integrada sea positiva, deberán serlo por separado la evaluación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el dictamen del CEIm.

3. Para la coordinación del dictamen en los ensayos clínicos con medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desarrollará las siguientes actividades:

a) Facilitar el intercambio de información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm.

b) Coordinar con las comunidades autónomas, los órganos supervisores de los CEI y los propios CEIm el desarrollo y mantenimiento de un sistema de información único e integrado para los ensayos clínicos con medicamentos.

c) Gestionar la base de datos de ensayos clínicos con medicamentos de la red nacional de CEIm.

d) Proporcionar asesoramiento a los CEIm en cuestiones de procedimiento relativas a los ensayos clínicos con medicamentos.

e) Cualquier otra que, en relación con las actividades de los CEIm, se le atribuya por la normativa vigente.

#### Artículo 12. *Funciones de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.*

1. Los CEIm, además de las funciones que pudieran tener encomendadas en su calidad de CEI, desempeñarán las siguientes funciones en relación con la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios:

a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y emitir el dictamen correspondiente.

b) Evaluar las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emitir el dictamen correspondiente.

c) Realizar un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

2. Para el desempeño de estas funciones en materia de estudios clínicos con medicamentos deberán tener en cuenta lo establecido en el capítulo V.

#### Artículo 13. *Acreditación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.*

1. Además de los requisitos establecidos para la acreditación de los CEI en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y en su normativa de desarrollo, los CEIm deberán cumplir los requisitos de acreditación específicos que se fijan en este real decreto.

2. Los CEIm serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma o, en el caso de los centros dependientes de la Administración General del Estado, por el órgano competente de la misma. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en coordinación con las comunidades autónomas, a través del Comité Técnico de Inspección, fijará los criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de estos comités.

3. Esta acreditación deberá ser renovada periódicamente por la autoridad sanitaria competente, sin perjuicio del procedimiento previsto para el mantenimiento de su acreditación como CEI, según los procedimientos y plazos que se determinen en el Comité Técnico de Inspección. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que las hará públicas en su página web, así como a quien determine la normativa vigente reguladora de los CEI.

#### Artículo 14. *Secretaría técnica.*

1. Cada CEIm acreditado debe contar con una secretaría técnica profesional y estable integrada en el organigrama de la institución a la que el mismo esté adscrito o de sus instituciones de apoyo.

2. La secretaría técnica tendrá las siguientes funciones:

- a) Gestionar la actividad del CEIm.
- b) Actuar como interlocutora en nombre del CEIm en lo referente a la comunicación con todos los agentes interesados, incluyendo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- c) Asegurarse de que se celebren las reuniones presenciales y no presenciales necesarias para que el CEIm cumpla con su cometido en los tiempos establecidos.
- d) Rendir, en colaboración con los miembros del CEIm, los informes que se le soliciten desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o cualquier otra autoridad competente para mantener su acreditación como CEIm.

3. La secretaría técnica deberá disponer de los siguientes medios e infraestructura:

- a) Una jefatura desempeñada por un titulado superior con conocimientos de medicina, metodología de la investigación, bioética, farmacología y regulación de medicamentos y de la investigación biomédica en general.
- b) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.
- c) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información recibida y generada por el comité y conexión al sistema de información de la base de datos nacional de estudios clínicos con medicamentos y al «portal de la UE» y la «base de datos de la UE», cuando estén disponibles.
- d) Un presupuesto económico específico anual, aprobado por la dirección de la institución, destinado a las actividades de formación que se organicen para los miembros del CEIm así como, en su caso, presupuesto destinado a dietas por asistencia de sus miembros o posibles expertos o invitados.

Artículo 15. *Composición de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.*

1. El CEIm estará constituido por un mínimo de diez miembros, al menos uno de los cuales será un miembro lego, ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica, que representará los intereses de los pacientes.

Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital o de atención primaria y un diplomado o graduado en enfermería.

Si en el centro existe una Comisión de Investigación o un Comité de Ética Asistencial, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte del CEIm.

Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado o graduado en derecho.

Además, al menos uno de sus miembros debe tener formación acreditada en bioética.

2. La composición del CEIm deberá asegurar la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria.

3. Los CEIm contarán con una presidencia, una vicepresidencia y una secretaria técnica que tendrán, al mismo tiempo, la consideración de miembros del comité.

La presidencia ostentará la representación del comité y su titular será elegido por los vocales de forma que se garantice la independencia.

La vicepresidencia será elegida en forma similar y realizará las funciones de la presidencia en los supuestos de vacante, ausencia o enfermedad de su titular.

La jefatura de la secretaria técnica corresponderá a la persona mencionada en el artículo 14.3.a).

Todos los miembros del comité tendrán un voto de igual valor con excepción de la persona titular de la secretaria técnica que tendrá voz, pero no voto.

4. Los CEIm garantizarán un sistema de renovación de sus miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité.

5. La pertenencia a un CEIm será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios. Sus miembros deberán garantizar la confidencialidad de la información a la que tengan acceso y deberán hacer pública una declaración de conflicto de interés.

6. Las autoridades competentes en materia de CEIm establecerán criterios por los que las actividades de sus miembros puedan tener una repercusión positiva en su carrera profesional.

#### *Artículo 16. Normas generales de funcionamiento de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.*

1. Ni el CEIm en su conjunto ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del estudio.

2. La percepción de tasas por el ejercicio de cualquiera de las funciones de los CEIm a las que se refiere el artículo 12 se regirá por lo dispuesto en el artículo 33.

El acuerdo entre el centro y el promotor para el abono de los gastos administrativos será no obstante posible pero deberá siempre regularse como una condición económica más de las previstas en el contrato al que hace referencia el artículo 32.1 o ser publicada por la autoridad sanitaria competente, central o autonómica, en sus respectivos boletines oficiales y, en cualquier caso, nunca podrán establecerse bajo concepto supeditado al cumplimiento de cualesquiera de las funciones del CEIm a las que se refiere el artículo 12.

3. Los CEIm deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que, como mínimo, se referirán a:

a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.

b) La periodicidad de las reuniones presenciales y no presenciales que como mínimo deberán asegurar el cumplimiento de los plazos de evaluación de este real decreto. Los CEIm

harán públicos los calendarios de sus reuniones con información sobre su disponibilidad para la evaluación de nuevos estudios clínicos en cada una de ellas.

- c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
- d) Los aspectos relativos al funcionamiento administrativo.
- e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un estudio clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos, entre los que se encuentran los «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención».
- f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los estudios.
- g) Los mecanismos de toma de decisiones ordinarias y extraordinarias que deberán incluir un procedimiento escrito para la adopción de decisiones.
- h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
- i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los estudios clínicos evaluados, de acuerdo con el apartado 7.
- j) Un procedimiento para declarar una incompatibilidad sobrevenida sobre un miembro del «CEIm» y las garantías para asegurar la confidencialidad en su funcionamiento interno.

4. Cuando el CEIm no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado estudio clínico recabará el asesoramiento de al menos alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. Este asesoramiento será considerado específicamente cuando:

- a) El comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas, productos sanitarios o terapias avanzadas. En este caso contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.
- b) El comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a sujetos con especial vulnerabilidad. En este caso contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo y, en su caso, en el tratamiento de la enfermedad.

5. El investigador principal o los colaboradores de un estudio clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité. Cuando se den dichas circunstancias, en el acta donde se refleje la evaluación del ensayo por el comité quedará constancia de que este principio se ha respetado.

6. Las reuniones no presenciales podrán celebrarse mediante multiconferencia telefónica, videoconferencia o cualquier otro sistema análogo, de forma que los miembros del CEIm asistan a dicha reunión mediante el indicado sistema, siempre y cuando se asegure la comunicación entre ellos en tiempo real y, por tanto, la unidad de acto.

Cada reunión del CEIm quedará recogida en el acta correspondiente en la que se detallarán, como mínimo, los miembros, presenciales o no, y asesores asistentes, en su caso, se indicará que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en la normativa aplicable y se recogerá la decisión adoptada sobre cada estudio.



7. Los comités conservarán todos los documentos esenciales relacionados con cada estudio clínico evaluado durante, al menos, tres años tras la finalización del mismo o durante un período más largo si así lo establece la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en colaboración con las comunidades autónomas. El contenido del archivo relativo a ensayos clínicos se indicará en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que se publiquen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## CAPÍTULO V

### **Presentación, validación y procedimiento de evaluación y autorización de los ensayos clínicos con medicamentos**

#### *Sección 1.ª Disposiciones comunes*

##### *Artículo 17. Requisitos para la realización de ensayos clínicos.*

1. Los ensayos clínicos con medicamentos estarán sujetos a autorización previa por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tras una evaluación científica y ética de las partes I y II.

2. Para poder iniciar un ensayo clínico con medicamentos en un centro se precisará:

a) El dictamen favorable emitido por un CEIm del territorio nacional conforme a lo indicado en el artículo 24 que será único y vinculante.

b) La resolución de autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

c) La conformidad de la dirección del centro participante que se expresará mediante la firma del contrato entre el promotor y el centro al que se refiere el artículo 32. Solo en ensayos clínicos en los que el promotor/investigador pertenezca al centro y no se requiera firma de contrato se precisará la conformidad expresa de la dirección del centro participante.

Este contrato podrá formalizarse en cualquier momento y será efectivo cuando el ensayo clínico sea autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y disponga del dictamen favorable del CEIm para la realización del ensayo en dicho centro.

3. Quedan prohibidos los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica de la línea germinal de la persona.

##### *Artículo 18. Colaboración e intercambio de información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información en materia de estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios con los CEIm, que se harán públicos.

2. Todo ello se plasmará en un «memorando de colaboración» que recoja e identifique las responsabilidades de los CEIm y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como aquellos aspectos que, de acuerdo con lo previsto en los artículos 22 y

siguientes, serán objeto de evaluación y responsabilidad por cada uno de ellos, con el fin de garantizar la mayor eficiencia y garantías en la evaluación y permitir, en los ensayos clínicos multinacionales llevados a cabo en la Unión Europea, disponer de una decisión única para España.

3. El «memorando de colaboración» establecerá qué partes del expediente de solicitud deberán ser presentadas en castellano y cuáles podrán ser aceptadas en una lengua generalmente comprendida en el ámbito médico como se recoge en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

*Artículo 19. Intercambio de información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá con los órganos competentes de las comunidades autónomas el marco de colaboración y un procedimiento de intercambio de información en materia de estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios.

2. En las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios constarán los puntos de contacto de las comunidades autónomas a los que deberá remitirse la información mientras no esté disponible dicho proceso.

*Artículo 20. Aspectos de un ensayo clínico que requieren evaluación.*

1. El CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluarán la documentación del ensayo clínico.

2. La evaluación se diferenciará en dos partes, denominadas como parte I y parte II del informe de evaluación:

a) La parte I incluirá los aspectos que se enumeran dentro del artículo 6 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

b) La parte II incluirá los aspectos que se enumeran dentro del artículo 7 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. La evaluación relacionada con lo recogido en el párrafo h) del apartado 1 de dicho artículo 7 debe incluir las previsiones en relación con la recogida, almacenamiento y posible uso futuro de las muestras biológicas de los sujetos del ensayo obtenidas en el propio centro o en centros colaboradores, incluidas las muestras de preselección de sujetos, asegurando que no se lleve a cabo procedimiento alguno que impida en el futuro la aplicación de lo dispuesto en artículo 3.2 del Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm acordarán en el «memorando de colaboración» la distribución de responsabilidades para la evaluación de las solicitudes.

4. De acuerdo con el artículo 29.5 del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos

humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, en los ensayos clínicos de terapia celular, además de lo dispuesto en el apartado 2, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solicitará informe a la Organización Nacional de Trasplantes. Este informe deberá emitirse en la forma y plazos necesarios para cumplir con los requisitos fijados en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

### *Sección 2.ª Procedimiento de autorización de un ensayo clínico*

#### *Artículo 21. Presentación de las solicitudes y recepción de las notificaciones.*

1. Los promotores presentarán sus solicitudes y comunicaciones y recibirán las notificaciones a través del portal mencionado en el artículo 80 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 («el portal de la UE»), dirigidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm que haya aceptado la evaluación.

2. La documentación que debe acompañar a la solicitud de autorización y dictamen del ensayo clínico está recogida en el anexo I del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, en las directrices europeas vigentes y, en su caso, en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que, en desarrollo del citado anexo I, se publiquen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### *Artículo 22. Validación de la solicitud.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios valorará la aceptación o no del carácter de «ensayo clínico» para el estudio y verificará que la solicitud es completa respecto a los documentos de la parte I para realizar la evaluación a la que hace referencia el artículo 6 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. El CEIm verificará que la solicitud es completa respecto a los documentos de la parte II para realizar la evaluación a que hace referencia el artículo 7 del citado Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

3. La validación se realizará de forma que se cumplan los plazos y el procedimiento previsto en el artículo 5 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

#### *Artículo 23. Parte I del informe de evaluación.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será la encargada de comunicar al promotor la parte I del informe de evaluación, integrando aquellos aspectos que hayan sido evaluados por el CEIm, de forma que se notifique al promotor en los plazos y según el procedimiento indicado en el artículo 6 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. La participación del CEIm en la evaluación sobre la parte I estará fijada en el memorando de colaboración al que hace referencia el artículo 18, así como los plazos para transmitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios su informe, de tal manera que pueda cumplirse lo indicado en el apartado anterior.

3. En el caso de una evaluación coordinada por un Estado miembro notificante se tendrá en cuenta lo indicado en el apartado 2 del artículo 8 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

#### Artículo 24. *Parte II del informe de evaluación.*

El CEIm será responsable de elaborar la parte II del informe de evaluación de forma que se cumplan los plazos y el procedimiento previsto en el artículo 7 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

#### Artículo 25. *Resolución de autorización.*

1. La persona titular de la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en un plazo de cinco días según lo previsto en el artículo 8 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, dictará resolución autorizando el ensayo clínico, autorizándolo con condiciones o denegando su autorización.

2. La resolución dictada pondrá fin a la vía administrativa, por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, de la Jurisdicción Contencioso-administrativa.

3. La autorización del ensayo clínico se entenderá sin perjuicio de la aplicación, cuando proceda, de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente.

#### Artículo 26. *Modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos.*

1. Cualquier «modificación sustancial» en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del CEIm y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Sin embargo, si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos participantes, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como al CEIm de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.

2. Como norma general, el CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluarán aquellos aspectos sobre los que ya se hubieran pronunciado en el informe de evaluación inicial al que se hace referencia en los artículos 23 y 24, sin perjuicio de que el

«memorando de colaboración» al que se hace referencia en el artículo 18 determine un reparto distinto de las tareas.

3. La solicitud deberá presentarse ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y ante el CEIm que evaluó la solicitud inicial según lo indicado en el capítulo III y en el artículo 25 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, en las directrices europeas vigentes y, en su caso, en la parte correspondiente de las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La validación y evaluación de la parte II de la modificación sustancial por el CEIm, cuando proceda, será conforme a los plazos y procedimiento de evaluación establecidos en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

5. La validación y evaluación de la parte I de la modificación sustancial por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será conforme a lo indicado en los artículos 17, 18, 21 y 22 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

6. La resolución de autorización se emitirá teniendo en cuenta lo indicado en los artículos 19, 20 y 23 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, y según lo indicado en el artículo 25 de este real decreto. No obstante, en el caso de modificaciones relevantes que solo impliquen cambios en aspectos incluidos en la parte II del informe de evaluación, la autorización se entenderá concedida o denegada en la fecha en que el CEIm comunique al promotor su dictamen con las conclusiones de la parte II del informe de evaluación.

#### *Artículo 27. Suspensión y revocación de la autorización del ensayo clínico.*

1. La autorización del ensayo clínico se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los supuestos indicados en el artículo 77 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. La resolución por la que se suspenda o revoque la autorización del ensayo se adoptará por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado que deberá pronunciarse en el plazo de siete días naturales a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la citada resolución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, al CEIm, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea de Medicamentos, a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas y a las autoridades sanitarias de los demás Estados miembros.

3. Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas podrán dictar resolución de suspensión cautelar del ensayo clínico en los casos previstos en el apartado 1 y lo notificarán de inmediato, acompañado de un informe motivado debidamente detallado, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual, conforme a lo establecido en el

apartado 2, resolverá la suspensión o revocación de la autorización del ensayo o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

4. La resolución dictada pondrá fin a la vía administrativa por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio.

*Artículo 28. Medidas correctoras a adoptar por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de oficio, o a petición justificada del CEIm podrá exigir al promotor una modificación de cualquier aspecto del ensayo.

2. La resolución por la que se exija la modificación de cualquier aspecto del ensayo se adoptará previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado, que deberá pronunciarse en el plazo de siete días naturales a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

3. La resolución dictada pondrá fin a la vía administrativa por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio.

*Artículo 29. Comunicación de incumplimientos graves.*

1. Los incumplimientos graves del protocolo autorizado o del presente real decreto que hayan ocurrido en España deben comunicarse por el promotor, sin demoras indebidas y a más tardar en el plazo de siete días naturales a partir de la fecha en que haya tenido conocimiento del incumplimiento, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm por los medios indicados en el artículo 21.

2. A estos efectos se entenderá por incumplimiento grave aquel que puede comprometer significativamente la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas de aquellos incumplimientos graves que afecten directamente a centros que pertenezcan a su comunidad.

*Artículo 30. Finalización, paralización temporal y finalización anticipada de un ensayo clínico y presentación de resultados.*

1. El promotor comunicará la fecha de finalización del ensayo clínico en España, la fecha de finalización en todos los países en que se haya realizado el ensayo, así como cualquier paralización temporal del ensayo y los resultados del mismo según los plazos y el procedimiento indicado en los artículos 37 y 38 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. En caso de finalización anticipada del ensayo, la comunicación indicará los motivos de dicha acción y especificará las medidas de seguimiento sin perjuicio de que posteriormente sea remitido el informe de resultados requerido en los anexos IV y V del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. Esta información será transmitida a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas de acuerdo con lo especificado en el artículo 19. La fecha de finalización del ensayo clínico y los motivos en el caso de finalización anticipada deberán ser publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## CAPÍTULO VI

### **De la continuación del tratamiento tras el ensayo**

Artículo 31. *Continuación del tratamiento con un medicamento sin autorización de comercialización en España después de terminado el ensayo.*

Toda continuación en la administración de un medicamento en investigación sin autorización de comercialización en España a los sujetos que han finalizado su participación en un ensayo clínico, en tanto no se comercialice de forma efectiva el medicamento en España para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. El suministro de los citados medicamentos deberá ajustarse a lo establecido en el párrafo f) del artículo 39.3, si el promotor obtiene alguna información de la administración y el uso del citado medicamento en estas condiciones.

## CAPÍTULO VII

### **Aspectos económicos**

Artículo 32. *Aspectos económicos del ensayo clínico.*

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo.

Se remitirá al CEIm una memoria económica del proyecto que incluya todos los aspectos reflejados en el contrato de todos los centros participantes.

2. Las administraciones sanitarias competentes de cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación y acordarán un modelo de contrato único válido para todo el Sistema Nacional de Salud. Este modelo de contrato único será elaborado de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y deberá contar, con carácter previo a su utilización, con la aprobación de este.

3. En el contrato constará:

a) El presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como:

- 1.º Análisis y exploraciones complementarias añadidas.
- 2.º Cambios en la duración de la atención a los enfermos.
- 3.º Reembolso por gastos a los pacientes.
- 4.º Compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores.

b) Los términos y plazos de los pagos.

c) Cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes, de acuerdo con las condiciones establecidas en cada centro.

4. No podrá requerirse por los centros importes adicionales a los previstos en la memoria económica presentada al CEIm, salvo los que en su caso se aprueben de conformidad con lo previsto en el artículo 31 y lo referido en el artículo 16.

#### Artículo 33. *Tasas.*

1. De conformidad con el artículo 87 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, se exigirá el pago de una única tasa por la evaluación de un ensayo clínico, con independencia de que sean diversos organismos los que intervengan en la evaluación. Esta tasa será fijada en la legislación vigente de forma transparente y sobre la base del principio de recuperación de los costes. El promotor deberá abonarla a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que será encargada de transferir al CEIm la parte correspondiente a su evaluación.

2. En ningún caso podrá requerirse el pago de tasas que no estén amparadas en el marco legal correspondiente por parte de los centros respecto a la realización del ensayo ni en relación con el cumplimiento de cualquiera de las funciones de un CEIm relacionadas con las evaluaciones referidas en el artículo 12.

3. Los estudios clínicos que se correspondan con la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial» se beneficiarán de las exenciones de tasas o tasas reducidas, de acuerdo con lo previsto en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.

## CAPÍTULO VIII

### **Medicamentos utilizados en un ensayo clínico**

Artículo 34. *Fabricación e importación de los medicamentos en investigación o medicamentos auxiliares.*

1. La fabricación e importación de medicamentos en investigación para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse por aquellos fabricantes e importadores de medicamentos que dispongan de la correspondiente autorización de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.



2. No se exigirá la citada autorización para el reetiquetado o el reacondicionamiento, en caso de que se realice en un servicio de farmacia autorizado de un centro participante, siempre que los medicamentos en investigación estén destinados a ser utilizados únicamente en hospitales, centros de salud o clínicas que participen en el mismo ensayo clínico.

3. Cuando en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores un servicio de farmacia autorizado de un centro participante desee realizar una operación de fabricación distinta de las contempladas anteriormente, deberá solicitar una autorización previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acordará con las comunidades autónomas los procedimientos de verificación de las normas de correcta fabricación de medicamentos aplicables en estos casos.

4. Asimismo, no precisan disponer de la autorización como fabricante e importador de medicamentos contemplada en el apartado 1 los centros vinculados al Sistema Nacional de Salud donde se elaboren medicamentos de terapia avanzada en fase de investigación para su utilización en ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sin perjuicio de la exigencia de normas de calidad específicas.

5. En la fabricación de medicamentos en investigación se han de seguir las normas de correcta fabricación de la Unión Europea aplicables.

6. El fabricante deberá disponer de manera permanente y continua de una persona cualificada o de un director técnico, conforme a lo establecido en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio. Las responsabilidades de esta persona cualificada o director técnico se encuentran establecidas en el citado real decreto.

En el caso de un medicamento en investigación procedente de un tercer país y que cuente con una autorización de comercialización en ese país, cuando no pueda obtenerse la documentación por la que se certifica que cada lote de fabricación se fabricó según prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a las anteriormente citadas, la persona cualificada o director técnico deberá velar por que cada lote de fabricación haya sido objeto de todos los análisis, pruebas o comprobaciones pertinentes y necesarios para confirmar su calidad.

7. La autorización para la importación de los medicamentos en investigación, para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, se entenderá otorgada si a los sesenta días naturales a contar desde la recepción de la solicitud la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al promotor, siempre y cuando el ensayo haya sido autorizado.

8. La solicitud de autorización de importación de medicamentos en investigación podrá solicitarse en unidad de acto con la solicitud de realización del ensayo clínico al que estén destinados.

La autorización de fabricación o importación de medicamentos hemoderivados, estupeficientes o psicótropos se regirán por su normativa específica en la materia.

#### Artículo 35. *Etiquetado.*

1. El etiquetado de los medicamentos en investigación o auxiliares se ajustará a lo indicado en los artículos 66 a 68 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, teniendo en cuenta lo establecido en las directrices detalladas de las normas de correcta fabricación aplicables a medicamentos en investigación de la Unión Europea y, en su caso, las instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Salvo excepciones justificadas, deberá figurar al menos en la lengua oficial del Estado.

#### Artículo 36. *Adquisición de medicamentos para ensayos clínicos.*

1. Los almacenes mayoristas y los laboratorios farmacéuticos podrán suministrar al promotor de un ensayo clínico autorizados medicamentos incluidos en dicho ensayo, previa presentación por el mismo de la autorización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el ensayo.

2. Cuando los medicamentos que se vayan a utilizar en un ensayo clínico procedan de un tercer país se tendrá en cuenta lo establecido en el artículo 34 en lo relativo a la importación de medicamentos en investigación.

#### Artículo 37. *Medicación sobrante de un ensayo clínico.*

1. En caso de medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares comercializados en España, una vez finalizado el ensayo clínico se podrán usar en la práctica clínica habitual, en las condiciones estipuladas en su autorización de comercialización, aquellos envases sobrantes que estén inalterados, es decir, que no hayan sido modificados ni en su envase primario ni secundario, y siempre bajo la autorización expresa y previa por parte del promotor.

2. En caso de medicamentos en investigación no comercializados en España, una vez finalizado el ensayo clínico el promotor podrá solicitar la utilización de los envases sobrantes inalterados para la continuación del tratamiento fuera del ensayo de acuerdo con lo indicado en el artículo 31.

## CAPÍTULO IX

### **Normas de buena práctica clínica**

#### Artículo 38. *Normas de buena práctica clínica.*

1. El promotor de un ensayo clínico y el investigador garantizarán que el ensayo clínico se lleva a cabo de conformidad con el protocolo y con los principios de la buena práctica clínica.

2. Sin perjuicio de otras disposiciones, el promotor y el investigador, al elaborar el protocolo y aplicar este real decreto y el protocolo, tendrán debidamente en cuenta las normas de calidad y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre buena práctica clínica.

3. En el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada se seguirán adicionalmente las normas de buena práctica clínica específicas para medicamentos de terapia avanzada.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hará accesible públicamente las directrices sobre buena práctica clínica previstas en este artículo.

#### Artículo 39. *Promotor.*

1. El promotor, o su representante legal, habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

2. Corresponde al promotor firmar las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al CEIm y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Son responsabilidades del promotor:

a) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este real decreto. Deberá disponer de procedimientos normalizados de trabajo que garanticen estándares de calidad en todas las fases de la documentación de un acontecimiento adverso, recogida de datos, validación, evaluación, archivo, comunicación y seguimiento.

b) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.

c) Seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que este llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

d) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.

e) Solicitar el dictamen del CEIm y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como comunicarles el inicio del ensayo, los incumplimientos graves al protocolo, y demás información necesaria, recabando las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de las comunicaciones que deban realizar a las comunidades autónomas, de acuerdo con el artículo 19.

f) Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.

En los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico, o en aquellos en los que exista común acuerdo con la dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se podrán acordar con el centro otras

formas de suministro, especialmente cuando el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo.

g) Asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual.

h) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.

i) Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 49 a 53.

j) Proporcionar al investigador, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm, de forma inmediata, cualquier información de importancia relacionada con el ensayo clínico a la que tenga acceso durante el mismo.

k) Cumplir con las obligaciones de indemnización por daños y perjuicios en los términos previstos en el artículo 9. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

l) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar el informe final y los informes anuales del ensayo así como comunicarlos a quien corresponda.

m) El promotor dispondrá de un punto de contacto donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre este, que podrá delegar opcionalmente en el investigador.

n) Cumplir con las obligaciones que impone el Registro español de estudios clínicos para la publicación de los ensayos de los que es promotor.

ñ) Acordar con el investigador, la dirección del centro y el CEIm modos de distribución alternativa en los casos en los que el centro no disponga de un Servicio de Farmacia. En este caso, será posible el envío de los medicamentos en investigación por el promotor al centro de investigación asumiendo el investigador de dicho centro las responsabilidades relativas a la correcta administración, custodia y entrega de dichos medicamentos, de acuerdo con lo especificado en el protocolo del estudio.

4. El promotor de un ensayo clínico podrá delegar la totalidad o una parte de sus tareas en un particular, organización de investigación por contrato (CRO), institución u organismo, que deberá disponer de un sistema de garantía y control de calidad.

5. Las obligaciones del promotor establecidas en las normas de buena práctica clínica que se hayan delegado serán de aplicación al particular, CRO, empresa, institución u organismo contratado. No obstante, en estos casos, el promotor seguirá siendo el responsable de garantizar que la realización del ensayo clínico y los datos finales generados en dicho estudio se ajustan a lo dispuesto en este real decreto. Cualquier delegación de funciones del promotor en relación con un ensayo clínico debe quedar específicamente documentada en un contrato entre ambas partes.

6. El promotor y el investigador pueden ser la misma persona.

7. Si un ensayo clínico tiene más de un promotor, todos los copromotores asumirán la responsabilidad del promotor establecida en el presente artículo, a menos que decidan otra cosa en un contrato que establezca sus responsabilidades respectivas. Si el contrato no especifica a qué copromotor se atribuye una determinada responsabilidad, esta recae en todos ellos.

8. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 7, todos los copromotores serán conjuntamente responsables de designar:

a) Un promotor responsable para el cumplimiento de las obligaciones del promotor en cuanto a los procedimientos de autorización establecidos en el capítulo V.

b) Un promotor responsable para ser el punto de contacto que reciba y responda todas las preguntas de los sujetos de ensayo, los investigadores, el CEIm o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios relacionadas con el ensayo clínico.

c) Un promotor responsable para aplicar las medidas correctoras que se le impongan.

#### Artículo 40. *Monitor.*

1. Son responsabilidades del monitor:

a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo, en función del tipo de estudio, para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.

c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor, especialmente en materia de supervisión de la seguridad del ensayo.

d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.

e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

2. El monitor no podrá formar parte, en ningún caso, del equipo investigador.

#### Artículo 41. *Investigador.*

1. El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un determinado ámbito.

2. Solamente podrá actuar como investigador un médico o una persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

3. Son responsabilidades del investigador:

- a) Firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- c) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este real decreto.
- d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- e) Seguir las instrucciones respecto a la comunicación de acontecimientos adversos establecidas en el protocolo.
- f) Comunicar inmediatamente al promotor los incumplimientos graves al protocolo.
- g) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- h) Informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo.
- i) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

4. Cada persona que participe en la realización de un ensayo estará capacitada por su titulación, formación y experiencia para ejecutar sus tareas. Asimismo, el investigador garantizará que sus colaboradores estén informados sobre el protocolo, sobre los medicamentos en investigación y acerca de sus funciones en el estudio.

5. El investigador principal podrá delegar tareas en los miembros del equipo de investigadores. Dicha delegación no exime al investigador de ser responsable de la realización del ensayo conforme a la legislación vigente. En la hoja de delegación de responsabilidades del investigador de cada ensayo clínico deben constar no solo el personal participante sino también los investigadores colaboradores a los que haya delegado el desarrollo de alguna función, así como sus funciones y responsabilidades. Si hay cambios, deben quedar reflejados.

6. El personal contratado debe ser autorizado por la dirección del centro sanitario, especificando si tiene o no acceso a la historia clínica y datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el ensayo. Esta autorización puede materializarse de dos formas, mediante:

- a) La firma de un contrato, si es personal contratado por el centro.
- b) Documento independiente de acceso si es personal contratado por terceros.

#### Artículo 42. *Publicaciones.*

1. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados, preferentemente, en revistas científicas antes de ser divulgados al público no sanitario, con independencia de las obligaciones de publicación del informe de los resultados en el Registro español de estudios clínicos (REec) y de lo establecido al respecto en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor, por o para su realización, y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

4. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista tratamientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará esta. No se dará publicidad a resultados intermedios que puedan comprometer la fiabilidad de los resultados finales del ensayo.

5. La publicidad de medicamentos de uso humano en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano, en el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria, y en la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.

6. En todos los casos, para hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, se seguirán las directrices de la Comisión Europea y, en su caso, las instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

7. Cuando un subestudio de un ensayo clínico finalice en fecha posterior al resto del ensayo será necesario que el resumen de sus resultados se publique en el año siguiente a su finalización, sin que esto suponga retraso en la presentación de los resultados del resto del ensayo.

#### Artículo 43. *Contenido y conservación del archivo maestro del ensayo clínico.*

1. El archivo maestro del ensayo clínico cumplirá con lo establecido en los artículos 57 y 58 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. Su contenido deberá tener en cuenta las orientaciones suplementarias al respecto publicadas por la Comisión Europea.

2. El promotor y el investigador conservarán el contenido del archivo maestro en formato papel o digital de cada ensayo clínico durante al menos veinticinco años tras la finalización del ensayo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, como en el caso de que el estudio se presente como base para el registro de un medicamento en que se deberá cumplir el anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.

3. El contenido del archivo maestro se conservará de tal forma que se pueda poner fácilmente a disposición de las autoridades competentes, en caso de que lo soliciten.

4. La historia clínica del sujeto del ensayo deberá ser custodiada con arreglo a lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, y conforme al período máximo permitido por el hospital, la institución o la consulta privada.

5. Se documentará toda transferencia de la propiedad del contenido del archivo maestro y el nuevo propietario asumirá las responsabilidades establecidas en el presente artículo.

6. El promotor nombrará a las personas de su organización responsables de los archivos y el acceso a los mismos deberá limitarse a las personas designadas.

7. Los soportes utilizados para conservar los documentos esenciales serán, con carácter general, en formato electrónico y deberán garantizar que los documentos permanecen completos y legibles durante el período previsto de conservación y que estén a disposición de las autoridades competentes en caso de que los soliciten. Cualquier modificación de los registros habrá de ser trazable, permitiendo conocer el dato inicial y el corregido, así como la fecha y la firma del autor.

Esta documentación debe archivar, preferentemente agrupada por protocolos, en un lugar que permita garantizar la confidencialidad de la información durante el tiempo de archivo requerido.

En el caso que haya procesos judiciales abiertos se conservarán los documentos esenciales mientras no haya una decisión judicial firme.

## CAPÍTULO X

### **Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica**

#### *Artículo 44. Disposiciones generales en materia de inspección.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, verificarán la aplicación de este real decreto, de las normas de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación en los ensayos clínicos que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones.

2. Las autoridades de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas competentes se auxiliarán mutuamente a efectos de estas inspecciones.

3. En la actividad de inspección de buena práctica clínica se deberán cumplir los requisitos en cuanto a la protección de los datos de carácter personal, establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

4. Las inspecciones se realizarán de conformidad con las directrices elaboradas a nivel europeo para apoyar el reconocimiento mutuo de las conclusiones de las inspecciones dentro de la Unión Europea.

5. La relación con las autoridades competentes de los Estados miembros de la Unión Europea en materia de inspección de buena práctica clínica se llevará a cabo a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

6. Cuando una autoridad sanitaria de un Estado miembro de la Unión Europea solicite información relativa a una inspección mediante escrito motivado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá el informe correspondiente. Para ello solicitará, en su caso, el citado informe a las autoridades competentes de la comunidad autónoma en que esté radicado el centro.



7. Del mismo modo, cuando sea necesario pedir información a otro Estado miembro sobre una inspección realizada en el mismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se dirigirá al organismo competente de dicho Estado, mediante escrito motivado, y requerirá la información correspondiente.

8. Las autoridades competentes de terceros países que vayan a realizar inspecciones de buena práctica clínica en España deberán notificarlo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con tiempo suficiente. El promotor será el responsable de informar a la autoridad competente del tercer país de esta obligación de notificación. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará de la inspección a la comunidad autónoma donde se encuentre el centro a inspeccionar.

9. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará a la Agencia Europea de Medicamentos de las inspecciones efectuadas en España y de sus resultados. Para ello, las comunidades autónomas enviarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la información de las inspecciones que realicen en el formato acordado en el Comité Técnico de Inspección.

#### Artículo 45. *Procedimiento de inspección.*

1. Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos y, entre otros, en el centro o centros en los que se lleve a cabo el ensayo, en el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico, en el CEIm, así como en las instalaciones del promotor y/o de las organizaciones o empresas de investigación implicadas por contrato en la realización del ensayo.

2. Al término de cada inspección los inspectores levantarán un acta de inspección reglamentaria que será firmada por el inspector o inspectores actuantes, así como por los inspeccionados. En ella se harán constar los hechos y hallazgos más relevantes que hayan resultado de las actuaciones inspectoras.

3. Posteriormente, los inspectores redactarán un informe sobre el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y de los requisitos establecidos en este real decreto que se ajustará al formato europeo acordado a nivel comunitario. Antes de adoptar el informe, se dará a la entidad inspeccionada correspondiente la oportunidad de presentar comentarios al mismo.

4. Este informe deberá ponerse a disposición de las partes inspeccionadas, de las autoridades competentes en España y del promotor, salvaguardando los aspectos confidenciales. Previa solicitud motivada, el informe podrá ponerse a disposición del CEIm correspondiente, si no hubiere sido objeto directo de la inspección, así como de las autoridades sanitarias de la Unión Europea, de la Agencia Europea de Medicamentos y de las autoridades sanitarias con las que existan acuerdos.

5. En el caso de que en la inspección se hayan encontrado incumplimientos graves, según se define en el artículo 52.2 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, o haya dado lugar a la adopción de las medidas cautelares contempladas en el artículo 109 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de

los medicamentos y productos sanitarios, la autoridad sanitaria que adoptó la medida cautelar deberá informar de modo inmediato de la misma al promotor, al CEIm y a las otras autoridades sanitarias en función de sus competencias.

## CAPÍTULO XI

### Comunicaciones

#### Artículo 46. *Sistemas de información.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será el punto nacional de contacto que establece el artículo 83 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. Todas las comunicaciones entre los agentes implicados en la solicitud, evaluación y autorización de los ensayos clínicos con medicamentos se llevarán a cabo, cuando estén disponibles, a través del portal de la UE y la base de datos de la UE a los que se hace referencia en los artículos 80 y 81 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

3. Hasta que los sistemas de información a los que se hace referencia en el apartado 2 estén disponibles o como complemento de aquellos:

a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios incluirá en la base de datos europea de ensayos clínicos (EudraCT) los datos relativos a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se lleven a cabo en el territorio nacional.

b) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá el sistema de información de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se lleven a cabo en el territorio nacional. Este sistema de información servirá como único punto de contacto para el promotor en todo lo relacionado con sus ensayos clínicos, redirigiendo la información, según proceda, a la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los CEIm, así como a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al REec.

4. El sistema de información al que se hace referencia en el apartado anterior servirá igualmente para todo tipo de comunicación y transmisión de resoluciones entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm con el promotor, así como las comunicaciones y transmisión de dictámenes u otros documentos entre el CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### Artículo 47. *Registro español de estudios clínicos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá en su página web un registro de estudios clínicos con medicamentos de uso humano.

2. El REec incluirá la siguiente información:

a) De modo obligatorio, los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que sean autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con este real decreto.

b) De modo obligatorio, los estudios posautorización de tipo observacional que se vayan a realizar y hayan sido clasificados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

c) De forma voluntaria, al igual que otras bases de datos similares, otro tipo de estudios clínicos promovidos por entidades públicas o privadas, nacionales o internacionales, siempre y cuando tengan al menos un centro participante radicado en España que incluya casos o, aun no incluyendo casos, tenga una contribución española que se considere como significativa.

3. El registro de un ensayo o estudio clínico en el REec será compatible con su inclusión en otros registros nacionales o internacionales. El REec incluirá información prospectiva en su ámbito de aplicación desde su puesta en funcionamiento.

4. El REec incluirá para cada estudio la información relacionada en el anexo, que incluye el conjunto de datos requeridos en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará la correspondencia entre estos campos y los del formulario de solicitud de autorización del ensayo clínico remitido a la misma para el caso de los ensayos clínicos con medicamentos, así como los del formulario de solicitud de clasificación de estudios observacionales.

5. En todos los casos, los promotores deberán hacer públicos en este registro los resultados de las investigaciones registradas una vez concluidas. Para ello, se seguirá el estándar y los plazos indicados en las directrices de la Comisión Europea y, en su caso, en las instrucciones publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### Artículo 48. *Procedimiento para la publicación de un estudio en el REec.*

1. El REec está dirigido a proporcionar información fiable y comprensible a los ciudadanos por lo que la información contenida en algunos campos podrá estar limitada en cuanto a extensión y deberá estar redactada en un lenguaje sencillo y accesible al ciudadano sin especiales conocimientos científicos.

Con el objetivo de que el REec sea incluido en la Plataforma Internacional de Registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, toda la información estará disponible en español y en inglés.

2. El promotor será el responsable de la calidad, exactitud y actualización periódica de toda la información del estudio que se incluya en el REec. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios verificará antes de su inclusión que los datos son completos y adecuados para sus objetivos.

3. El registro del estudio deberá tramitarse, en todo caso, después de haber obtenido todas las autorizaciones que procedan según la normativa vigente y antes de la inclusión del primer sujeto en el mismo, con independencia de que el estudio haya sido registrado con anterioridad en otro registro público, incluido o no en la Plataforma Internacional de Registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

4. Con carácter general, la publicación de los estudios clínicos se realizará de acuerdo con alguno de los procedimientos establecidos en los apartados 5, 6 y 7.

5. La información de los ensayos clínicos con medicamentos, común con el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea, será publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el momento de la autorización del ensayo. El promotor de un ensayo clínico con medicamentos dispondrá de un plazo máximo de catorce días naturales a partir de la notificación de esta autorización para completar la información adicional necesaria en el REec, con un breve resumen sobre el ensayo y centros participantes.

6. Para la inscripción en el REec de estudios posautorización de tipo observacional, el promotor incluirá los datos del estudio en aquel antes de su inicio o en un plazo máximo de catorce días naturales tras la obtención de las autorizaciones correspondientes según la normativa vigente para aquellos estudios que precisan autorización previa.

7. El promotor del tipo de estudios contemplados en el artículo 47.2.c) podrá de forma voluntaria optar por la inscripción de sus datos en el REec una vez que el estudio cuente con un dictamen favorable de un CEI y, en su caso, la autorización administrativa correspondiente. El dictamen del CEI será remitido a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al solicitar la inscripción en el registro.

No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se reserva la potestad última de verificar la información recibida y admitir su publicación en el «REec» o, en el supuesto de que la información no pueda ser validada, a no incluirla.

En cualquier caso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará un documento que relacione las normas a cumplimentar para la inscripción de los estudios en el REec.

8. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá decidir hacer pública una información parcial sobre un ensayo clínico o un estudio posautorización de tipo observacional en el que el promotor haya incumplido los plazos de remisión de la información, haciendo constar expresamente los datos del promotor así como los motivos por los que la información del registro es parcial. Y ello con independencia del ejercicio de aquellas acciones sancionadoras a que pudiera haber lugar, en aplicación de la legislación vigente.

9. Es responsabilidad del promotor actualizar periódicamente la información incluida en el REec. Esta actualización será obligatoria respecto a la fecha de inicio del estudio en España, los centros participantes, la fecha de finalización del reclutamiento en España, las modificaciones sustanciales que conlleven un cambio en los datos incluidos en el registro y la fecha de finalización del estudio en España. La actualización se realizará de forma global y, en todo caso, con una periodicidad anual hasta la conclusión del estudio y la publicación de sus resultados.

## CAPÍTULO XII

### **Vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación**

Artículo 49. *Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.*

1. El investigador registrará y documentará los acontecimientos adversos o los resultados de laboratorio anómalos que el protocolo considere cruciales para la evaluación de seguridad

y los comunicará al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los plazos especificados en el protocolo, conforme a lo indicado en el artículo 41 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2. El investigador comunicará al promotor los acontecimientos adversos graves sin demoras indebidas y en un plazo de veinticuatro horas a partir del momento en que tenga conocimiento de dichos acontecimientos, salvo que, para determinados acontecimientos adversos graves, el protocolo disponga que no se requiere una comunicación inmediata. El investigador, cuando proceda, enviará al promotor un informe de seguimiento para permitirle evaluar si el acontecimiento adverso grave tiene repercusiones en la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo únicamente mediante el código de identificación del sujeto en el ensayo, específico para cada uno de ellos.

3. En caso de que se haya comunicado el fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y al CEIm toda la información complementaria que se le solicite.

4. Si el investigador tiene conocimiento de un acontecimiento adverso grave que guarde una supuesta relación causal con el medicamento en investigación, que se haya producido tras la finalización del ensayo clínico en un sujeto tratado por él, comunicará al promotor sin demora indebida dicho acontecimiento adverso grave.

5. En cualquier caso, deberá tenerse en cuenta lo especificado en las directrices de la Comisión Europea o, en su caso, en los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### *Artículo 50. Otras obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.*

1. El promotor mantendrá un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos acontecimientos adversos se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando esta así lo solicite.

2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua el balance entre los beneficios y los riesgos del ensayo, lo que incluye una evaluación continua de la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar sin demoras indebidas en el plazo de quince días naturales a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm, por los medios indicados en el artículo 21, cualquier información que afecte de manera importante a la relación beneficio/riesgo del ensayo, con excepción de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que se comunicarán conforme al artículo 51. Dicha comunicación se realizará de acuerdo con las directrices de la Comisión Europea o, en su caso, con los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. El promotor deberá comunicar rápidamente a los investigadores cualquier información importante que pudiera afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo. La comunicación de dicha información será concisa y práctica. La comunicación se ajustará a los criterios y al procedimiento especificado en las directrices de la Comisión Europea.

*Artículo 51. Notificación de sospechas de reacción adversa graves e inesperadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

1. El promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios todas las sospechas de reacciones adversas graves y, a la vez, inesperadas, asociadas a los medicamentos en investigación de las que haya tenido conocimiento, que hayan ocurrido en el ensayo clínico, tanto si ocurren en España como en otros países. Adicionalmente, se notificarán las sospechas de reacciones adversas graves y, a la vez, inesperadas ocurridas fuera del ensayo conforme a los criterios establecidos en las directrices de la Comisión Europea.

2. En todos los casos, dicha notificación se realizará a través de la base de datos europea Eudravigilance\_CTM.

3. El plazo de notificación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas por el promotor a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dependerá de la gravedad de la reacción y se determinará como sigue:

a) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas mortales o que pongan en peligro la vida, lo antes posible y, en cualquier caso, en el plazo de siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción.

b) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas no mortales o que no pongan en peligro la vida, a más tardar quince días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción.

c) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, mortales o que pongan en peligro la vida, que en un principio no hayan sido consideradas tales, lo antes posible y, en cualquier caso, a más tardar siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de que la reacción es mortal o pone en peligro la vida.

Cuando sea preciso para garantizar la notificación rápida, el promotor podrá realizar una notificación inicial incompleta que deberá ser completada en lo posible en los ocho días siguientes.

4. La notificación de reacciones adversas graves e inesperadas por parte del promotor a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se ajustarán, en todo caso, a los criterios y al procedimiento especificado en los artículos 42, 45 y 46 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

*Artículo 52. Intercambio de información sobre ensayos clínicos con los órganos competentes de las comunidades autónomas.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios proveerá un sistema por el que las sospechas de reacciones adversas, que sean a la vez graves e inesperadas, asociadas

al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes incluidos en el ensayo clínico en España estén disponibles para los órganos competentes de las comunidades autónomas en tiempo real a través del sistema de información de ensayos clínicos.

2. Mientras no se disponga de un sistema de intercambio de información electrónico válido para todas las comunidades autónomas, tal como se indica en el artículo 19, la notificación a las comunidades autónomas por parte del promotor se realizará según los criterios que se fijen en las instrucciones correspondientes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### Artículo 53. *Informe anual de seguridad y otros informes de seguridad.*

1. Los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe anual de seguridad en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible. Dicho informe se comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm.

2. Independientemente del informe anual de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación «ad hoc» siempre que exista un problema de seguridad relevante. Este informe se presentará inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm según lo indicado en el apartado anterior.

3. La presentación del informe anual de seguridad y otros informes de seguridad por parte del promotor se ajustará, en todo caso, a los criterios y al procedimiento especificado en los artículos 43, 45 y 53 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

4. Los promotores de ensayos clínicos en los que los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, estén autorizados y, según el protocolo del ensayo clínico, se utilicen de conformidad con los términos de la autorización de comercialización podrán presentar un informe simplificado conforme a las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## CAPÍTULO XIII

### **Infracciones**

#### Artículo 54. *Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.*

Constituirán infracciones administrativas las previstas en el capítulo II del título IX del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y serán sancionadas de acuerdo con lo establecido en el artículo 114 de ese mismo texto refundido.

#### Disposición adicional primera. *Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. En el plazo de dos años a contar desde la entrada en vigor de este real decreto, los Comités Éticos de Investigación Clínica podrán ser acreditados como CEIm por las autoridades

sanitarias competentes de las comunidades autónomas, teniendo en cuenta para ello los criterios establecidos en el capítulo IV.

2. Una vez transcurrido el referido plazo de dos años, aquellos Comités Éticos de Investigación Clínica que no sean acreditados como CEIm podrán continuar asumiendo aquellas funciones de los Comités de Ética de la Investigación no relacionadas con la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios hasta que se cumplan las previsiones establecidas en la disposición transitoria tercera de la Ley 14/2007, de 3 de julio.

3. Las referencias a los Comités Éticos de Investigación Clínica previstas en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se entenderán realizadas a los CEIm en los términos previstos en este real decreto.

#### Disposición adicional segunda. *Estudios observacionales.*

Sin perjuicio de lo que se establece en el capítulo IV y en los artículos 18, 47 y 48, los estudios observacionales definidos en el párrafo k) del artículo 2.1 se regirán por su normativa específica.

#### Disposición adicional tercera. *Ensayos clínicos con productos sanitarios.*

1. Las investigaciones clínicas con productos sanitarios se regirán por los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo contemplados en este real decreto, teniendo en cuenta lo establecido en la reglamentación de productos sanitarios.

2. El CEIm emitirá dictamen sobre las investigaciones clínicas con productos sanitarios. Para ello, se tendrá en cuenta, en particular, lo establecido en el artículo 16.4.a). Cuando estas investigaciones se realicen en varios centros, el dictamen será emitido por un CEIm del territorio nacional y será único y vinculante.

3. El inicio de investigaciones clínicas con productos sanitarios que ostenten el marcado CE y se utilicen en las mismas indicaciones contempladas en el procedimiento de evaluación de la conformidad se notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios siempre y cuando en estas investigaciones se practique alguna intervención que modifique la práctica clínica habitual.

Disposición adicional cuarta. Órganos colegiados de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En el plazo de un año a partir de la entrada en vigor de este real decreto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios planteará al Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas una propuesta de racionalización de los órganos colegiados de ella dependientes, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 776/2011, de 3 de junio, por el que se suprimen determinados órganos colegiados y se establecen criterios para la normalización en la creación de órganos colegiados en la Administración General del Estado y sus Organismos públicos.

#### Disposición adicional quinta. *No incremento de gasto de personal.*

Las medidas incluidas en esta norma no podrán suponer incremento de dotaciones ni de retribuciones ni de otros gastos de personal.



Disposición adicional sexta. *Aplicación de este real decreto a los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.*

En tanto no se desarrollen las previsiones contenidas en la disposición adicional segunda del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en la aplicación de este real decreto a los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas se observarán las siguientes normas:

a) Corresponderá al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad la acreditación como CEIm de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.

b) El Ministerio de Defensa, a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, ejercerá las competencias en materia de inspección, recepción de comunicaciones y notificaciones y las demás que este real decreto atribuye a las comunidades autónomas, en su ámbito de competencias.

Disposición adicional séptima. *Adopción de instrucciones de desarrollo.*

Se faculta a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la adopción de las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, que mantendrá actualizadas en su página web.

Disposición transitoria primera. *Régimen transitorio relativo a las funciones de evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Durante los dos años siguientes a la entrada en vigor de este real decreto, los Comités Éticos de Investigación Clínica ya acreditados a la entrada en vigor de esta norma asumirán las funciones de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos relacionadas con la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios y serán supervisados y coordinados, en lo que respecta a dichas funciones, del mismo modo que estos.

Disposición transitoria segunda. *Procedimiento para las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos, comunicaciones y notificaciones antes de la plena funcionalidad del portal de la UE y de la base de datos de la UE.*

1. Hasta la fecha de plena aplicación del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, de conformidad con lo dispuesto en su artículo 99, la presentación de solicitudes y comunicaciones y la recepción de notificaciones, citadas en los artículos 21.1, 26.3, 30.1, 51.2, 51.4 y 53.3 de este real decreto, se ajustarán a lo previsto en los párrafos siguientes teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 46, apartados 3 y 4:

a) Las solicitudes de autorización y dictamen del ensayo clínico, así como todas las comunicaciones posteriores, se presentarán por el promotor únicamente por vía o medio electrónico y de forma simultánea a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm que acepte la evaluación a propuesta del promotor, conforme a lo previsto en el artículo 27.6 de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos, salvo que se justifique que no se tiene garantizado el acceso y disponibilidad de los

medios tecnológicos precisos. En cualquier caso, si no se produjera esta presentación simultánea, se tendrá en consideración, a efectos de tramitación del procedimiento, la fecha de la solicitud presentada en último lugar.

b) Para realizar el envío por medios electrónicos se encuentra habilitado el Portal de Ensayos Clínicos con medicamentos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al que puede accederse en la sede electrónica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Alternativamente se podrá realizar el envío telemático sin certificado digital reconocido presentando en el registro de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de los CEIm, según corresponda, el justificante del envío telemático firmado de forma manuscrita.

c) Las notificaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al promotor se realizarán de forma electrónica. Para ello, el promotor deberá comparecer en la sede electrónica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Asimismo, el CEIm realizará sus notificaciones por correo electrónico.

d) Para realizar el envío por medios electrónicos y recibir notificaciones electrónicas, los promotores deberán contar con un equipo informático, conexión a Internet y certificado digital reconocido emitido por alguno de los prestadores que se encuentran inscritos en el registro de la Secretaría de Estado de Telecomunicaciones y para la Sociedad de la Información conforme a lo establecido en el artículo 30 de la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica. Además, para recibir notificaciones electrónicas, los promotores deben disponer de cuenta de correo electrónico y haber manifestado su consentimiento al presentar la solicitud.

e) Cuando un promotor, por falta de recursos, no pueda efectuar una notificación de sospecha de reacción adversa grave e inesperada a la base de datos Eudravigilance\_CTM, podrá notificarla a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios siguiendo el procedimiento establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por dicha Agencia.

2. En consonancia con lo previsto en el artículo 98 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, durante el año siguiente a la fecha de plena aplicación del citado reglamento el promotor podrá optar por solicitar la autorización de un ensayo clínico de conformidad con el artículo 21.1 de este real decreto o de la forma indicada en el apartado anterior. En este último caso, las notificaciones posteriores referentes al ensayo seguirán realizándose de acuerdo con lo previsto en esta disposición hasta tres años después de la fecha de aplicación plena del citado Reglamento (UE).

*Disposición transitoria tercera. Procedimiento para la autorización de un ensayo clínico antes de la plena funcionalidad del portal de la UE y de la base de datos de la UE.*

Hasta la fecha de plena aplicación del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, de conformidad con lo dispuesto en su artículo 99, el procedimiento de autorización de un ensayo clínico, regulado en los artículos 21 a 30 de este real decreto, deberá ajustarse a las siguientes reglas:

a) Para la validación de una solicitud, el promotor deberá presentar una solicitud que contenga todos los documentos necesarios respecto a la parte I y parte II. En el caso de ensayos clínicos con un medicamento no autorizado en algún país del Espacio Económico Europeo que contenga un principio activo o una combinación de principios activos no autorizados en España, solicitará la calificación de producto en fase de investigación clínica para dicho medicamento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el CEIm notificarán al promotor si la solicitud de la parte I y de la parte II, respectivamente, son completas en el plazo máximo de diez días naturales. Si alguna de las partes está incompleta se lo comunicarán al promotor fijando un plazo máximo de diez días naturales para que el promotor presente sus observaciones. Este plazo se ampliará a treinta días naturales en el caso de ensayos clínicos que cumplan con la definición de «Investigación Clínica no comercial».

Si el promotor no contesta en el plazo indicado se considerará que ha desistido de su solicitud, notificándose así. Si el promotor presenta documentación complementaria que permita completar la solicitud, el CEIm o la Agencia, según corresponda, comunicará al promotor en el plazo de cinco días naturales el calendario de evaluación, que empezará a contar a partir del día siguiente a la fecha de recepción de dicha documentación que tendrá, a efectos de lo previsto en este artículo, la consideración de fecha de solicitud válida.

b) En relación con la parte I del informe de evaluación, regulada en el artículo 23 de este real decreto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será la encargada de enviar al promotor las conclusiones de la parte I del informe de evaluación, integrando aquellos aspectos que hayan sido evaluados por el CEIm en los plazos indicados en el artículo 6 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. No obstante, el plazo de evaluación se contará a partir de la fecha de solicitud válida.

c) Respecto a la parte II del informe de evaluación, regulada en el artículo 24, debe tenerse en cuenta que el plazo de evaluación se contará a partir de la fecha de solicitud válida.

d) Acerca de la resolución de autorización, regulada en el artículo 25, la persona titular de la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en un plazo de cinco días a partir de la última fecha de notificación al promotor de las conclusiones de la parte I o parte II, dictará resolución autorizando el ensayo clínico, autorizándolo con condiciones o denegando su autorización.

e) No podrá iniciarse un ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

1.º Ensayos clínicos en los que dicha Agencia haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo de cuarenta y cinco días al que se refiere el artículo 6 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

2.º Ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica.

3.º Ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada, así como ensayos clínicos con medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

En estos supuestos, una vez transcurrido el plazo de cinco días previsto en el párrafo d) sin que se notifique al interesado la resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

Para la autorización de posteriores ensayos clínicos con un medicamento en investigación previamente calificado como producto en fase de investigación clínica deberá actualizarse, cuando resulte necesario, la documentación citada en el artículo 22.1.

f) En relación con la modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos, regulada en el artículo 26, se tendrá en cuenta que el plazo de evaluación se contará a partir de la fecha de solicitud válida.

g) En último término, y en relación con la aplicación del artículo 30, se tendrá en cuenta que, independientemente del resultado del ensayo clínico, en el plazo de un año a partir de su finalización el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm el resumen de los resultados del ensayo conforme a lo establecido en las directrices europeas vigentes.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en este real decreto y, en particular, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, así como la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Disposición final primera. *Modificación del Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto.*

Se añade un nuevo artículo al Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto, en el tenor siguiente:

«Artículo 28 bis. El Comité de Productos Sanitarios.

1. El Comité de Productos Sanitarios es el órgano colegiado para el asesoramiento técnico, científico y clínico en materia de seguridad, eficacia y calidad de productos sanitarios en todos los procedimientos desarrollados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tanto en calidad de autoridad competente, como en calidad de organismo notificado.

2. Son funciones del Comité de Productos Sanitarios:

a) Proponer a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la realización de los estudios e investigaciones que estime necesarios en relación con los productos sanitarios.

b) Asesorar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los aspectos relacionados con la seguridad, la eficacia clínica, el funcionamiento, la calidad, la información y el correcto uso de los productos sanitarios.

c) Asesorar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de la función de evaluación de los incidentes adversos que a esta le compete en el marco del Sistema de Vigilancia de productos sanitarios, así como en la evaluación de los riesgos que puedan presentar los productos sanitarios comercializados.

d) Prestar asesoramiento técnico a los representantes españoles en los grupos de trabajo y reuniones en materia de productos sanitarios que se celebren en la Unión Europea y otros organismos internacionales.

e) Informar sobre métodos de ensayo y normas técnicas.

f) Asesorar acerca de las medidas a adoptar encaminadas a la salvaguardia de la salud pública y la protección de los pacientes y usuarios en materia de productos sanitarios, así como en las recomendaciones a emitir para la protección de la salud de la población, la utilización segura de los productos y el seguimiento y tratamiento de los pacientes.

g) Emitir informe a solicitud de la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en los procedimientos de certificación “CE” de los productos sanitarios.

h) Informar sobre cualquier otra cuestión en materia de productos sanitarios.

3. El Comité de Productos Sanitarios estará constituido por los siguientes vocales:

a) Cinco vocales por razón de su cargo:

1.º La persona titular de la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o persona en quien delegue.

2.º La persona que ostente la jefatura del Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3.º La persona responsable del Área de vigilancia y control del mercado del Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4.º La persona responsable del Área de certificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

5.º La persona que presida el Comité Técnico de Inspección.

b) Cuatro vocales en representación de:

1.º El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

2.º El Instituto de Salud Carlos III, a propuesta de su máximo órgano de dirección.

3.º El Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, a propuesta de su máximo órgano de dirección.

4.º El Consejo Superior de Investigaciones Científicas, a propuesta de su máximo órgano de dirección.

4. En virtud de lo dispuesto en el artículo 29.3, el Comité podrá requerir la colaboración de cuantos expertos considere oportunos.

5. Actuará como Presidente la persona titular de la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, o persona a quien designe esta como sustituta, y como Secretario uno de los vocales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En caso de vacante, ausencia o enfermedad, la presidencia del Comité corresponderá a la persona que ostente la jefatura del Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

6. El Comité de Productos Sanitarios llevará a cabo las reuniones que sus funciones de asesoramiento requieran, en respuesta a las necesidades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, funcionando en Pleno o en Comisiones conforme a la normativa que establezca su Reglamento de Funcionamiento Interno.

Igualmente, podrá celebrar sus reuniones a distancia y emitir los informes y adoptar decisiones por procedimiento escrito, sin necesidad de recurrir a la reunión presencial de sus miembros.»

Disposición final segunda. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.<sup>ª</sup> de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final tercera. *Facultad de desarrollo.*

Se faculta a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este real decreto, así como para actualizar su anexo, conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea. En particular, se faculta a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para revisar los límites establecidos en el artículo 10.3.

Disposición final cuarta. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado», salvo el apartado 1 del artículo 21, el artículo 22, los apartados 1 y 3 del artículo 23 y el apartado 1 del artículo 25 que entrarán en vigor en la fecha en que el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sea plenamente aplicable de conformidad con lo dispuesto en su artículo 99.

Dado en Madrid, el 4 de diciembre de 2015.

FELIPE R.

El Ministro de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad,  
ALFONSO ALONSO ARANEGUI

## ANEXO

### Datos que incluirá el REec

1. Número de identificación del estudio en el registro primario.
2. Fecha de registro en el REec.
3. Números de identificación secundarios.
4. Resumen breve con justificación de la realización del estudio.
5. Fuente de financiación o de soporte material.
6. Promotor.
7. Contacto para consultas del público en general.
8. Contacto para consultas científicas.
9. Título público del estudio.
10. Título científico del estudio y acrónimo, si el estudio lo tuviera.
11. Países donde se prevé reclutar sujetos participantes.
12. Centros del ensayo.
13. Enfermedad o problema de salud objeto del estudio.
14. Intervenciones que se investigan.
15. Criterios principales de inclusión y de exclusión.
16. Tipo y ámbito del estudio.
17. Fecha de reclutamiento del primer participante en España.
18. Tamaño de la muestra (número de sujetos a incluir).
19. Estado del estudio (no iniciado; reclutamiento iniciado; reclutamiento concluido, interrumpido o suspendido temporalmente; finalizado en España; finalizado en todos los países participantes).
20. Objetivo y variables principales y momentos en los que se va a realizar la evaluación.
21. Objetivos y variables secundarios del estudio y momentos en los que se va a realizar la evaluación.
22. Fecha del dictamen del CEIm y de la autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la comunidad autónoma correspondiente (cuando proceda).
23. Portal del estudio (si procede).
24. Resultados del estudio (el registro contendrá un vínculo a las publicaciones científicas del estudio. La presentación de los resultados se ajustará, en su caso, al estándar Unión Europea).
25. Fecha de la última modificación del registro en el REec.





## Abreviaturas

AA: Acontecimiento adverso.

AAG: Acontecimiento adverso grave.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AMM: La Asociación Médica Mundial.

ARN: Ácido ribonucleico.

AVAC: Años de vida ajustados a calidad.

BBDD: Bases de datos.

BPC: Buenas Prácticas Clínicas.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CD(CD ROM): Compact disc (Compact Disc Read only Memory).

CDTI: Centro para el desarrollo tecnológico industrial.

CE: Comunidad Europea.

CEI: Comité de Ética de la Investigación.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.

CHMP: (anteriormente CPMP): Comité de medicamentos de uso humano de la EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use).

CI: Consentimiento Informado.

CMD/DMC: Comité de monitorización de datos (Data monitoring committee).

CPMP: Comité de medicamentos anterior al CHMP (Committee for Proprietary Medicinal Products).

CRD(CRF): Cuaderno de recogida de datos (Case Report Form).

CRF-e: Cuaderno de recogida de datos electrónicos.

CRO: Organización de investigación por contrato. (Contract Research Organization).

CTI: Comité Técnico de Inspección.

CTMS: Clinical Trials Management System.

- DIBD: Development International birth date.
- DSUR: Informe anual de seguridad (Development Safety update Report).
- EC: Ensayos Clínicos
- ECG: Electrocardiograma.
- EECC: ver EC.
- EMA: (anteriormente EMEA): Agencia Europea de Medicamentos.
- ePRO : (electronic patient-reported outcome). Diario electrónico de paciente.
- ES: Estadística significativa.
- ESNEC: European study of neonatal excipient exposure
- eTMF: Electronic Trial Master File.
- EudraCT: identificación única para cualquier EC, organizado en un centro ubicado en UE.
- EVCTM: Eudra Vigilance Clinical Trial Module.
- EVMPD: Eudra Vigilance Medical Product Dictionary.
- EVPM: Eudra Vigilance Post-Marketing.
- EY: Ernst & Young.
- FDA: Food and Drug Administration.
- FEA: Facultativo Especialista de Area.
- GCP: Good Clinical Practices. Ver BPC.
- GWAS: Genome-wide association study.
- HIP: Hoja de información al participante.
- Ho: Hipótesis Nula.
- HR: Hazard Ratio.
- I+D: Investigación y desarrollo.
- IC: Intervalo de confianza. (CAPÍTULO 2).
- IC: Investigación Clínica.
- ICH: International Conference on Harmonization (previamente International Conference on Harmonization).
- ICSR: Individual case safety report.

IMPD: Expediente de medicamento en investigación (Investigational Medicinal Product Dossier).

INSPIRE. Investigator Networks site partner ships e infraestructure for Research excellence.

IP: Investigador Principal.

IRB: Institutional Review Boards.

ISR: Información de seguridad de referencia.

LCR: Límite Clínico Relevante.

LIB: Ley de Investigación Biomédica.

LOPD: Ley orgánica de Protección de Datos.

MC: Método científico.

MedDRA: Medical dictionary for Regulatory activities.

MI: Manual del Investigador.(CAPÍTULO 5)

MI: Medicamento en investigación. (CAPÍTULO 8)

MICINN: Ministerio de Ciencia e Innovación.

MINECO: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad.

Micro RNA: moléculas de ARN monocatenario.

NCF: Normas de correcta fabricación.

NCI: National Cancer Institute.

NIH: National Institute of Health.

NGS: Next Generation sequencing.

NIMPD: Expediente de medicamento no investigado (auxiliar).

NNH: Number Needed to Harm.

NNT: Number Needed to Treat.

NS: Estadísticamente no significativo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PDCO: Dictamen de Comité Pediátrico.

PEI: Producto en fase de Investigación Clínica.

- PGH: Proyecto Genoma Humano.
- PIB: Producto Interior Bruto.
- PIP: Plan investigación pediátrica.
- PNT: Procedimientos Normalizados de Trabajo.
- RA(RAM): Reacción adversa (Reacción adversa de medicamentos).
- RA: Riesgo atribuible.
- RAG: Reacción Adversa Grave.
- RAGI: Reacción Adversa Grave Inesperada.
- RAR: Reducción riesgo absoluto.
- RC: Relevancia Clínica.
- RD: Real Decreto.
- RDL: Real Decreto Legislativo.
- REec: Registro español de estudios clínicos.
- RR: Riesgo relativo.
- RRR: Reducción riesgo relativo.
- RT-PCR: Reacción de la Cadena de Polimerasa en Transcripción Reversa.
- SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- SNPs: Single Nucleotide Polymorphism.
- STEP: database. Base de datos sobre la seguridad y toxicidad de excipientes en pediatría.
- UE: Unión Europea.
- USA: Estados Unidos de América.
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- WGAS: Whole genome association study.



Desde la edición en 2010 del libro: "Ensayos clínicos en España: ética, normativa, metodología y aspectos prácticos", no sólo se han producido cambios legislativos, con el objetivo de simplificar procesos en un único sistema de evaluación europeo, acortar plazos, transparencia de los resultados y la participación obligatoria de los pacientes en los EC; sino que nos encontramos a la espera de la publicación de las nuevas GCPs.

A estos cambios, hay que sumarle la incorporación de las nuevas tecnologías a la investigación (página Web, REec, CRD electrónicos...) lo que implica un cambio adicional en el paradigma del diseño y ejecución del ensayo así como la transformación del paciente al Paciente Digital.

Este proceso de cambio provocado por la aplicación de las nuevas tecnologías a los ensayos clínicos dinamiza, aún más si cabe, la puesta en marcha, ejecución y seguimiento y cierre de los ensayos clínicos del futuro. Un futuro... en el que ya estamos inmersos.

Por eso considero que es el momento adecuado para editar este nuevo libro, dirigido fundamentalmente a profesionales sanitarios interesados en el apasionante mundo de la investigación y para ello he vuelto a contar con la colaboración de un grupo de expertos, que me han ayudado a describir estos nuevos cambios a lo largo de 14 capítulos. Espero que el libro que tiene entre sus manos le resulte de utilidad y que pueda guiarle en este proceso de cambio de la investigación clínica en nuestro país.

Con la colaboración de:

**MERCK**