

ENSAYOS CLÍNICOS ¹³¹

Los medicamentos son productos industriales, fruto de una amplia investigación, que precisan para su puesta en el mercado de pruebas, de todo tipo, sobre su eficacia, calidad y seguridad. Estas pruebas se han de realizar –entre otros métodos– a través de la contratación de la acción terapéutica del producto tanto en laboratorio, con animales, como en seres humanos. La confirmación de la acción de los nuevos fármacos en humanos es lo que se conoce como ensayo clínico.

El régimen normativo de los ensayos clínicos se halla recogido fundamentalmente el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y por la reciente Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que derogó la Ley 25/1990, del medicamento.

42 ¿QUÉ ES UN ENSAYO CLÍNICO?¹³²

Concepto de ensayo clínico

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

Dicha definición debe ser completada con el concepto de medicamentos en investigación que también define el Real Decreto 223/2004 como aquella forma farmacéutica de

¹³¹ Capítulo redactado por XAVIER MOLINE.

¹³² Bibliografía de referencia: ANTONIO GONZÁLEZ BUENO. “Manual de Legislación Farmacéutica”. Doce Calles. 1999. Ensayos clínicos. Un acercamiento práctico. Pocock SJ. JOSÉ MARIA SUNÉ ARBUSSA/ELVIRA BEL PRIETO. “Legislación Farmacéutica Española”. 1997. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. GARCÍA ALONSO F. GUALLAR E, BAKKE OM, CARNE X. ANTONIO G. GARCÍA y LUIS GANDIA “El ensayo clínico en España” Farmaindustria, Madrid, 2001. Ministerio de Sanidad y Consumo “Ensayos clínicos en España” MSC Monografías, Madrid 1988. SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) SCFC (Sociedad Catalana de Farmacia Clínica) “Jornadas de actualización sobre ensayos clínicos” Laboratorio Upjon, Madrid, 1990. M^a Asunción Peiré García “Guía práctica para los ensayos clínicos con medicamentos en pediatría” Graficas Signo, Barcelona 2000.

una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen en forma diferente a la autorizada o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Personas que participan

Las personas físicas o jurídicas que participan en un ensayo clínico se definen del siguiente modo:

PERSONAS FÍSICAS Y/O JURÍDICAS QUE INTERVIENEN EN UN ENSAYO

- **Sujeto del ensayo:** individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.
- **Promotor:** individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación del ensayo clínico.
- **Monitor:** profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, 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.
- **Investigador:** médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.
- **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.
- **Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC):** organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, que vela por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un ensayo y ofrece garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado.

En el caso de ensayos multicéntricos, el CEIC encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia. Dicho dictamen podrá tener la consideración de dictamen único, con validez en todo el territorio nacional. En los ensayos clínicos multicéntricos, que son aquellos realizados de acuerdo con un único protocolo pero en más de un centro y por tanto en el que intervienen más de un investigador, también interviene la figura del “Investigador coordinador” que es el responsable de coordinar los investigadores de todos los centros que participan en un mismo ensayo clínico.

Los ensayos clínicos se realizarán respetando los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos. El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto.

GARANTÍAS BÁSICAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS (Ley 29/2006)

- Garantía de idoneidad (intervención administrativa)
- Garantía de respeto a los postulados éticos (consentimiento)
- Garantía de responsabilidad (garantía financiera)
- Garantía de transparencia (publicación de los resultados)

Los sujetos participantes en ensayos clínicos que no obtengan un beneficio potencial directo, recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo.

En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación en el ensayo. Cuando los sujetos que participen en ensayos puedan obtener un beneficio potencial directo, únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo.

43 ¿CÓMO SE HA DE PRESTAR EL CONSENTIMIENTO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?¹³³

La inclusión de un sujeto en un ensayo exige que se obtenga por escrito el consentimiento que deberá otorgar el sujeto después de haber entendido, mediante una entrevista con el investigador o un miembro del equipo, los objetivos, riesgos e inconvenientes del ensayo, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El consentimiento se documentará mediante: hoja de información y documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, en términos claros y comprensibles para los sujetos, y en la lengua del sujeto. Si el sujeto presta su consentimiento de forma verbal, deberá hacerlo ante un testigo mayor de edad y con capacidad de obrar. El participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que se derive para el participante responsabilidad ni perjuicio alguno. En los supuestos en los que el sujeto no tenga capacidad para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, hay que distinguir si el sujeto es un menor de edad o si es un adulto incapaz.

CONSENTIMIENTO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

– Si el sujeto del ensayo es menor de edad:

- Se obtendrá el consentimiento previo de los padres o del representante legal; cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento.
- El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.
- El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.
- El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos cuya población incluya menores.

¹³³ JAVIER SÁNCHEZ-CARO y FERNANDO ABELLÁN. "Ensayos clínicos". Editorial Cramaus, Granada 2006.

CONSENTIMIENTO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

- **Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado:**
 - Deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo.
 - Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, éste deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido la información adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo.

- **Con carácter extraordinario podrá someterse a ensayo clínico sin consentimiento previo:**
 - Siempre que el ensayo 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, y además
 - Exista un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, no se disponga de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no sea posible obtener su consentimiento o el de su representante, o
 - Cuando el sujeto no sea capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carezca de representante.

Siempre que sea posible se intentará recabar el consentimiento o consultar a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. La eventualidad de no obtener el consentimiento del sujeto y la forma en que deberá procederse en tal caso debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité Ético, y el sujeto o su representante será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera

44 ¿CÓMO SE AUTORIZAN LOS ENSAYOS?

Para poder realizar un ensayo es necesario que el promotor del ensayo obtenga los siguientes requisitos:

REQUISITOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

- 1) Dictámen favorable del Comité de Investigación Clínica.
 - 2) Conformidad de la Dirección de cada Centro.
 - 3) Autorización de la Agencia Española de Medicamentos.
 - 4) Registro nacional.
-

Dictámen del CEIC

El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) emitirá su dictámen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- 1) la pertinencia del ensayo, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, y de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas en relación con el objetivo del estudio,
- 2) los criterios de selección y retirada de los sujetos, así como la selección equitativa de la muestra, y el plan previsto para el reclutamiento de sujetos,
- 3) la justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos, para otros pacientes y para la comunidad,
- 4) la justificación del grupo control,
- 5) las previsiones para el seguimiento del ensayo,

- 6) la idoneidad del investigador, sus colaboradores y las instalaciones,
- 7) la idoneidad de la información a los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado,
- 8) el seguro o la garantía financiera previstos, y
- 9) las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro.

Autorización administrativa

La autorización del ensayo deberá solicitarse mediante escrito del promotor al Director de la Agencia. La Agencia, en 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos, y notificará al solicitante la admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la resolución. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en 10 días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se archivará la solicitud.

Admitida a trámite una solicitud, la autorización se entenderá otorgada si en 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo. En el caso de que se comuniquen objeciones motivadas, el solicitante dispondrá del plazo de 15 días naturales para modificar su solicitud de acuerdo con las objeciones planteadas o, en caso de discrepancia con dichas objeciones, efectuar las alegaciones y presentar los documentos que estime pertinentes en apoyo de su solicitud. Transcurrido dicho plazo sin que el solicitante haya modificado la solicitud o presentado alegaciones, se le entenderá desistido de su solicitud.

A la vista de la modificación propuesta por el solicitante o, en su caso, de sus alegaciones, la Agencia emitirá resolución expresa, autorizando o denegando el ensayo, que deberá ser notificada al solicitante en el plazo de 15 días a contar desde la entrada en su Registro del escrito de modificación o alegaciones. Sin perjuicio de lo expuesto, para determinados tipos de ensayos clínicos (medicamentos en fase de investigación clínica, medicamentos de terapia génica, terapia celular somática, etc.) es siempre necesaria la previa autorización escrita de la Agencia.

ENSAYOS MULTICENTROS Y DICTÁMEN ÚNICO ¹³⁴

- La Directiva 2001/20/CE, de 4 de abril, introdujo la posibilidad de desarrollar los ensayos clínicos en varios centros sanitarios (multicéntricos) con distintos equipos y responsables para lo que previó, a efectos de la intervención de los Comités Éticos de Investigación Clínica, la posibilidad de disponer de un dictamen único.

¹³⁴ RAFAEL DAL-RÉ SAAVEDRA, ANA CASAS, MANUEL DE LOS REYES LÓPEZ RAMÓN GOMIS DE BÁRBARA, CRISTINA AVENDAÑO, DIEGO GRACIA GUILLÉN y ALFONSO MORENO, "Comités éticos de investigación clínica y «dictamen único» de los ensayos clínicos multicéntricos" *Medicina Clínica*, ISSN 0025-7753, Vol. 120, Número 5, 2003, Págs. 180-188.

ENSAYOS MULTICENTROS Y DICTÁMEN ÚNICO

- Para la unificación de la intervención de los CEICs de los distintos centros sanitarios afectados, en el Real Decreto 223/2004 se crea, dependiendo de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios el denominado Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, una unidad técnica que tiene como objetivo facilitar que los CEICs acreditados compartan estándares de calidad y dispongan de criterios de evaluación adecuados y homogéneos, así como favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único.
 - El Centro Coordinados gestiona el sistema informático de comunicación entre CEICs, la base de datos estatal de ensayos clínicos y promueve la formación e intercambio de información entre los miembros de los CEICs. Corresponde al Centro Coordinador la coordinación de las autoridades autonómicas competentes y la homogenización de criterio de evaluación.
 - Para los ensayos clínicos multicéntricos se emitirá un dictamen único. A esos efectos el promotor presentará la solicitud en aquel CEIC que actúe de Comité de referencia, emitiendo éste un dictamen único favorable o desfavorable sobre el ensayo a realizar. Los plazos que deberá cumplir el CEIC de referencia son los mismos que en los dictámenes unicéntricos, debiendo el CEIC comunicar su dictamen al resto de los CEIC implicados y tener en cuenta los informes de los demás Comités para la emisión del dictamen final.
-

Registro de los ensayos

Los ensayos clínicos autorizados por la Agencia formarán parte de un registro nacional de ensayos clínicos, público y libre, que será accesible en unas determinadas condiciones. Los resultados de dichos ensayos, ya fueren positivos o negativos, también deberán ser publicados por el promotor, pudiendo publicarlos la propia Agencia en el caso de que el promotor no lo haga. La publicación se realizará, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial, preferentemente en revistas científicas y, de no ser ello posible, a través de los medios y en los plazos máximos que se establezcan reglamentariamente, haciéndose constar los fondos obtenidos y la fuente de financiación.

La realización de un ensayo clínico exigirá que, mediante la contratación de un seguro o la constitución de otra garantía financiera, se garantice previamente la cobertura de los daños y perjuicios que pudieran derivarse. Cuando, por cualquier circunstancia el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor del ensayo, el investigador responsable del mismo y el hospital o centro responderán solidariamente. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta al ensayo, durante la realización del mismo y durante el plazo de un año contado desde su finalización, se han producido como consecuencia del ensayo, una vez concluido el año, el sujeto del mismo está obligado a probar el daño y nexo entre el ensayo y el daño producido.

FOMENTO DE LA I+D FARMACÉUTICA

Los instrumentos públicos de fomento de la I+D en el ámbito de la salud, en lo que se incluye la actividad farmacéutica, son de diferentes tipos: de un lado, los incentivos fiscales a la investigación, de otro, las ayudas comprendidas en los Planes de I+D (VII Programa Marco Europeo y VI Plan Nacional) y, por último, otras medidas económicas de impulso a la investigación, entre las que cabe subrayar los descuentos sobre los retornos de los laboratorios al SNS que se articulan mediante el denominado Plan Profarma.