

## Unidad 24

### Legislación Nacional e internacional en Investigación y Ética

# **LEGISLACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL EN INVESTIGACIÓN Y ÉTICA**

Autor: Fernando Antúnez Estévez

Doctor en Medicina y Licenciado en Derecho. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública y en Medicina del Trabajo.

Inspector Médico de Servicios Sanitarios. Vicepresidente del Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía.

Delegación Provincial en Granada de la Consejería de Salud de Andalucía

## **SUMARIO/ÍNDICE**

### **INTRODUCCIÓN**

### **OBJETIVOS DEL TEMA**

### **DESARROLLO DE LA UNIDAD DIDÁCTICA 25**

#### **1. LEGISLACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA Y DE ENSAYOS CLÍNICOS**

##### **1.1. Normativa sobre investigación médica. La Ley de Investigación Biomédica**

1.1.1. La investigación en la Ley General de Sanidad

1.1.2. La investigación en la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud

1.1.3. La investigación en la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias y en el Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud

1.1.4. Legislación sobre buenas prácticas de laboratorio y protección de animales de experimentación

1.1.5. Otra legislación española sobre investigación médica

1.1.6. Legislación internacional

##### **1.2. Relación de normas jurídicas sobre ensayos clínicos**

1.2.1. Normativa de la Unión Europea

1.2.2. Normativa española

1.2.3. Normativa autonómica

##### **1.3. Evolución de la regulación de los ensayos clínicos en España**

##### **1.4. Regulación actual en España**

1.4.1. Promotor

1.4.2. Monitor

1.4.3. Investigador principal

1.4.4. Comité Ético de Investigación Clínica

##### **1.5. Contenido que debe tener un protocolo de un ensayo clínico**

##### **1.6. Clasificación de ensayos clínicos desde el punto de vista legal**

1.6.1. Tipos de ensayos clínicos según sus objetivos

1.6.2. Tipos de ensayos clínicos según el número de centros participantes

1.6.3. Tipos de ensayos clínicos en función de su metodología

1.6.4. Tipos de ensayos clínicos según su grado de enmascaramiento

## 1.7. Gestión administrativa de los ensayos clínicos

1.7.1. Actuaciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

1.7.2. El seguro de responsabilidad civil

1.7.3. El contrato entre promotor y centro sanitario

1.7.4. Medicamentos de investigación clínica.

1.7.4.1. Adquisición de medicamentos para ensayos clínicos

1.7.4.2. Requisitos de la solicitud para la autorización de fabricación o importación

1.7.5. Comunicación de acontecimientos adversos y reacciones adversas

1.7.5.1. Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos

1.7.5.2. Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos

1.7.5.3. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a la AEMPS

1.7.5.4. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las comunidades autónomas

1.7.5.5. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los CEICs

1.7.5.6. Informes periódicos de seguridad

1.7.6. Inspección de los ensayos clínicos

1.7.7. Suspensión y revocación de la autorización del ensayo clínico.

1.7.8. Infracciones administrativas y sanciones en materia de ensayos clínicos.

## 2. LA ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

2.1. Principios éticos básicos

2.2. Normas de buena práctica clínica

2.3. Consentimiento informado

## RESUMEN DE LA UNIDAD DIDÁCTICA 25

## NOTAS /CITAS BIBLIOGRÁFICAS

**ANEXOS** (los anexos se encuentran en el apartado **Saber más** del curso).

ANEXO I. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

ANEXO II: LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

ANEXO III. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

ANEXO IV: Orden SCO/256/2007, de 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.

ANEXO V: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

## **INTRODUCCIÓN**

El avance del conocimiento científico, el logro de medicamentos cada vez más eficaces y seguros y la práctica de una práctica médica basada en la evidencia requieren ineludiblemente la realización de ensayos clínicos aleatorizados.

Dados los riesgos e implicaciones éticas que conlleva cualquier investigación experimental en humanos, las autoridades sanitarias han regulado exhaustivamente los requisitos para la realización de ensayos clínicos.

La legislación que regula la investigación biomédica con humanos, en especial la relativa a los ensayos clínicos, debe ser conocida por cualquier médico que desee promoverlos o participar como investigador en los mismos.

## **OBJETIVOS DE LA UNIDAD DIDÁCTICA**

- Conocer la normativa europea, española y autonómica que regula la realización de ensayos clínicos aleatorizados.
- Identificar los requisitos legales y administrativos para realizar un ensayo clínico como promotor, o para participar en su realización como investigador principal o colaborador.
- Valorar las repercusiones de realizar o participar en investigación experimental en humanos que no respete las exigencias legales y éticas aplicables.
- Identificar los principales problemas éticos relacionados con la investigación médica y los ensayos clínicos.

## 1. LEGISLACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA Y DE ENSAYOS CLÍNICOS

### 1.1. NORMATIVA SOBRE INVESTIGACIÓN MÉDICA. LA LEY DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

La **Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica**<sup>1</sup>, fija normas en ámbitos no regulados hasta la fecha o que lo han sido de forma fragmentaria o ajena a los cambios producidos en los últimos años, tales como los análisis genéticos, la investigación con muestras biológicas humanas, en particular las de naturaleza embrionaria, o los biobancos. La investigación biomédica a la que se refiere la norma abarca la investigación básica y la clínica con exclusión de los ensayos clínicos con medicamentos y el implante de órganos, tejidos y células, que se regirán por su normativa específica.

La Ley se construye sobre los principios de la integridad de las personas y la protección de la dignidad e identidad del ser humano en cualquier investigación biomédica que implique intervenciones sobre seres humanos, así como en la realización de análisis genéticos, el tratamiento de datos genéticos de carácter personal y de las muestras biológicas de origen humano que se utilicen en investigación.

La Ley establece que la libre autonomía de la persona es el fundamento del que se derivan los derechos específicos a otorgar el consentimiento y a obtener la información previa. Asimismo, se establece el derecho a no ser discriminado, el deber de confidencialidad por parte de cualquier persona que en el ejercicio de sus funciones acceda a información de carácter personal, el principio de gratuidad de las donaciones de material biológico, y fija los estándares de calidad y seguridad, que incluyen la trazabilidad de las células y tejidos humanos y la estricta observancia del principio de precaución en las distintas actividades que regula. En la regulación de todas estas materias ha tenido en cuenta lo previsto en la Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica<sup>2</sup>, y la Ley

Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>3</sup>, a las que se reconoce su condición supletoria en aquellas cuestiones no reguladas por la Ley.

Desde el punto de vista de la acción investigadora, la Ley garantiza la libertad de investigación y de producción científica.

La Ley regula los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica a partir de los principios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades y con el fin de favorecer que los resultados de la investigación se transformen en terapias eficaces para combatir distintas patologías. De manera destacada se facilita la implantación de la investigación en los centros de salud como una práctica cotidiana, se incentiva la colaboración entre los centros de investigación biomédica básica y los hospitales y demás centros del Sistema Nacional de Salud y se estimulan los vínculos entre el sector público y el privado mediante la investigación en red y la movilidad de los investigadores y los facultativos.

Desde un punto de vista organizativo, la Ley crea diversos órganos colegiados. Por una parte, los Comités de Ética de la Investigación deben garantizar en cada centro en que se investigue la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. A la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos le corresponde, por su parte, evaluar e informar preceptivamente y con carácter favorable los proyectos de investigación que requieran la obtención o utilización de tejidos, células troncales embrionarias u otras semejantes de origen humano obtenidas por diversas técnicas de reprogramación celular que ya existan o puedan descubrirse en el futuro, así como desarrollar otras funciones sobre aspectos científicos, éticos y jurídicos. Por último, el Comité de Bioética de España se crea como el órgano competente para la consulta de todos aquellos aspectos con implicaciones éticas y sociales del ámbito de la Medicina y la Biología.

La Ley prohíbe explícitamente la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación, pero permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales embrionarias humanas con fines terapéuticos o de investigación que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin. Respecto a la utilización de embriones supernumerarios de las técnicas de reproducción humana asistida, prohíbe expresamente la llamada clonación humana reproductiva.



Esta Ley tiene por objeto regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica y, en particular:

- a) Las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.
- b) La donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.
- c) El tratamiento de muestras biológicas.
- d) El almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.
- e) Los biobancos.
- f) El Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica.
- g) Los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

Asimismo y exclusivamente dentro del ámbito sanitario, esta Ley regula la realización de análisis genéticos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.

#### Principios y garantías de la investigación biomédica.

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica comprendida en esta Ley estará sometida a la observancia de las siguientes garantías:

- a) Se asegurará la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación que implique intervenciones sobre seres humanos en el campo de la biomedicina, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales.
- b) 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.
- c) Las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.
- d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.

- e) La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.
- f) La investigación se desarrollará de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.
- g) La investigación deberá ser objeto de evaluación.

Al margen de la Ley de Investigación Biomédica, existe otra legislación que también trata o regula aspectos parciales de la investigación médica.

#### 1.1.1. La investigación en la Ley General de Sanidad

Así, la **Ley General de Sanidad**<sup>4</sup>, dedicaba el capítulo III del título VI al Fomento de la Investigación, declarando como principios básicos que las actividades de investigación habrán de ser fomentadas en todo el sistema sanitario como elemento fundamental para el progreso del mismo, y que la investigación en biomedicina y en ciencias de la salud habrá de desarrollarse principalmente en función de la política nacional de investigación y la política nacional de salud, aunque actualmente ha sido derogado por la Ley de Investigación Biomédica<sup>1</sup>.

#### 1.1.2. La investigación en la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.

La **Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud**<sup>5</sup>, dedicaba su capítulo IV a la Investigación, si bien alguno de sus artículos han sido derogados por la Ley de Investigación Biomédica<sup>1</sup>, recogiendo como principio que es responsabilidad del Estado en materia de investigación en salud, y sin perjuicio de las competencias de las comunidades autónomas:

- Establecer las medidas para que la investigación científica y la innovación contribuyan a mejorar de manera significativa y sostenible las intervenciones y procedimientos preventivos, diagnósticos, terapéuticos y rehabilitadores.
- Garantizar que la actividad investigadora y de transferencia de resultados a la práctica clínica se desarrolla y se sustenta científicamente de manera demostrable.

- Garantizar la observancia y el cumplimiento de los derechos, la protección de la salud y la garantía de la seguridad de la sociedad, los pacientes y los profesionales involucrados en la actividad de investigación.
- Incorporar la actividad científica en el ámbito sanitario en el Espacio Europeo de Investigación.
- Facilitar que en toda la estructura asistencial del Sistema Nacional de Salud se puedan llevar a cabo iniciativas de investigación clínica y básica, fomentando el desarrollo de la metodología científica y de la medicina basada en la evidencia.

El **Instituto de Salud Carlos III** fomentará la investigación en salud, en los aspectos organizativos de la investigación, por medio de:

- La planificación y priorización de la investigación con la finalidad de adecuar sus planes de trabajo anuales a los objetivos de la iniciativa sectorial de investigación en salud.
- La vertebración de los recursos dedicados a la investigación del Sistema Nacional de Salud, mediante la asociación de centros de investigación del Sistema Nacional de Salud y la acreditación de institutos y redes.
- La potenciación de la investigación, con asesoramiento, difusión de resultados, apoyo a investigadores y registros en la materia.
- El desarrollo de programas de investigación propios.

Tendrán la consideración de **centros de investigación del Sistema Nacional de Salud** aquellos que designe el Ministerio de Sanidad y Consumo, a propuesta del Instituto de Salud Carlos III o de las comunidades autónomas, de acuerdo con las prioridades de la iniciativa sectorial de investigación en salud, entre los centros propios y asociados del Instituto de Salud Carlos III, así como entre los institutos acreditados. Estos últimos se asociarán al Instituto de Salud Carlos III.

### **Redes de investigación cooperativa**

El Instituto de Salud Carlos III fomentará el establecimiento de redes de investigación cooperativa, multidisciplinarias e interinstitucionales, formadas por los centros o grupos de investigación acreditados.

Estas redes actuarán como estructuras de investigación y consulta científica y como tales podrán presentar proyectos conjuntos, acceder a financiación específica y participar en programas de investigación europeos. Se promoverá la integración de las redes con centros nacionales e institutos para facilitar la transferencia de la investigación a la práctica clínica, así como para una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

El Instituto de Salud Carlos III, en su ámbito de investigación sanitaria, está actualmente adscrito al Ministerio de Ciencia e Innovación.

### 1.1.3. La investigación en la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias y en el Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud.

Aspectos importantes en la regulación normativa de la investigación médica son los relacionados con el personal que realiza esta actividad. Así, la **Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias**<sup>6</sup>, dispone que toda la estructura asistencial del sistema sanitario estará en disposición de ser utilizada para la investigación sanitaria y para la docencia de los profesionales.

Los profesionales sanitarios desarrollan, entre otras, funciones en los ámbitos asistencial, investigador, docente, de gestión clínica, de prevención y de información y educación sanitarias.

Tienen la consideración de funciones de gestión clínica las relativas a la jefatura o coordinación de unidades y equipos sanitarios y asistenciales, las de tutorías y organización de formación especializada, continuada y de investigación y las de participación en comités internos o proyectos institucionales de los centros sanitarios dirigidos, entre otros, a asegurar la calidad, seguridad, eficacia, eficiencia y ética asistencial, la continuidad y coordinación entre niveles o el acogimiento, cuidados y bienestar de los pacientes.

Se constituye el sistema de reconocimiento del desarrollo profesional de los profesionales sanitarios, consistente en el reconocimiento público, expreso y de forma individualizada, del desarrollo alcanzado por un profesional sanitario en cuanto a conocimientos, experiencia en las tareas asistenciales, docentes y de investigación, así como en cuanto al cumplimiento de los objetivos asistenciales e investigadores.

La **Ley 55/2003, de 16 de diciembre, del Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud**<sup>7</sup>, regula, en el ámbito de permisos, la posibilidad de que las comunidades autónomas, en el ámbito de sus competencias, puedan conceder permisos no retribuidos o con retribución parcial, para la asistencia a cursos o seminarios de formación o para participar en programas acreditados de cooperación internacional o en actividades y tareas docentes o de investigación sobre materias relacionadas con la actividad de los servicios de salud.

Los becarios de investigación tienen regulada su situación laboral mediante un Estatuto específico, mediante el Real Decreto 63/2006, de 27 de enero, por el que se aprueba el Estatuto del personal investigador en formación<sup>8</sup>.

#### 1.1.4. Legislación sobre buenas prácticas de laboratorio y protección de animales de experimentación

Previamente a la investigación clínica con pacientes, se realizan estudios no clínicos en laboratorio y con animales de experimentación. En este sentido, deben conocerse los principios de **buenas prácticas de laboratorio** y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos, establecidos en España por el Real Decreto 822/1993, modificado por el Real Decreto 1369/2000, así como la inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio.<sup>9-12</sup>

Existe un **Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos**, de 1986, ratificado por España en 1990<sup>13</sup>, y aprobado por la Comunidad Europea mediante Decisión del Consejo de 23 de marzo de 1998<sup>14</sup>, con una posterior enmienda, ratificada por España en 2005.<sup>15</sup>

La transposición en España de las diversas directivas europeas sobre la materia se realizó mediante el Real Decreto 223/1988, de 14 de marzo, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos<sup>16</sup>, posteriormente derogado por el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre.<sup>17</sup>

La utilización de animales en experimentación solo podrá tener lugar cuando esta persiga los siguientes fines:

a) La investigación científica, incluyendo aspectos como la prevención de enfermedades, alteraciones de la salud y otras anomalías o sus efectos, así como su diagnóstico y tratamiento en el hombre, los animales o las plantas; el desarrollo y la fabricación de

productos farmacéuticos y alimenticios y otras sustancias o productos, así como la realización de pruebas para verificar su calidad, eficacia y seguridad.

- b) La valoración, detección, regulación o modificación de las condiciones fisiológicas en el hombre, en los animales o en las plantas.
- c) La protección del medio ambiente natural, en interés de la salud o del bienestar del hombre o los animales y mantenimiento de la biodiversidad.
- d) La educación y la formación.
- e) La investigación médico-legal.

#### 1.1.5. Otra legislación sobre investigación médica

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**<sup>2</sup>, regula el consentimiento informado de los pacientes o usuarios previo a toda actuación en el ámbito de la sanidad, que debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, incluyendo las actividades de investigación.

El acceso a la historia clínica con fines de investigación se rige por lo dispuesto en la **Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal**<sup>3</sup>, y en la Ley 4/1986, General de Sanidad<sup>4</sup>, 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. El acceso a los datos y documentos de la historia clínica queda limitado estrictamente a los fines específicos de cada caso.

Gran importancia reviste cara a la investigación biomédica la regulación a nivel estatal y autonómico de los ámbitos de las técnicas de reproducción asistida, los trasplantes y de la medicina regenerativa para la reparación de los tejidos y órganos dañados mediante la utilización de células troncales humanas de distinta procedencia, y la utilización de tejidos y células humanos.<sup>1,18-24</sup>

Los derechos económicos derivados de las patentes de los descubrimientos de centros e investigadores están regulados por el **Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual**, y su posterior reforma por la Ley 23/2006.<sup>25-26</sup>

### 1.1.6. Legislación internacional

Son varias las normas jurídicas internacionales, con rango de Convenio, y que han sido adoptados por España, que deben tenerse en cuenta en lo relativo a la protección de las personas en la investigación médica:

- la Declaración Universal de los Derechos Humanos, proclamada por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 10 de diciembre de 1948;
- el Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y de las Libertades Fundamentales, de 4 de noviembre de 1950;
- la Carta Social Europea de 18 de octubre de 1961;
- el Pacto Internacional de derechos civiles y políticos y el Pacto Internacional de derechos económicos, sociales y culturales de 16 de diciembre de 1966;
- el Convenio para la Protección de las Personas con respecto al tratamiento automatizado de datos de carácter personal de 28 de enero de 1981; y
- la Convención sobre los Derechos del Niño, de 20 de noviembre de 1989.

Los rápidos avances de la biología y la medicina, que deben ser aprovechados en favor de las generaciones presentes y futuras, así como la necesidad de respetar al ser humano a la vez como persona y como perteneciente a la especie humana, y la consciencia de que determinadas acciones podrían poner en peligro la dignidad humana mediante una práctica inadecuada de la biología y la medicina, han conllevado la necesidad de adoptar normas internacionales en la materia. Así, en el ámbito del Consejo de Europa y de la Comunidad Europea, cabe destacar el **Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, ratificado por España en 1999.**<sup>27</sup>

Este Convenio dedica su capítulo V a la investigación científica, y declara como principio básico la primacía del ser humano, por lo que el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia.

La investigación científica en el ámbito de la biología y la medicina se efectuará libremente, a reserva de lo dispuesto en el Convenio y en otras disposiciones jurídicas que garanticen la protección del ser humano.

No podrá hacerse ningún experimento con una persona, a menos que se den las siguientes condiciones:

- i) Que no exista un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable.
- ii) Que los riesgos en que pueda incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento.
- iii) Que el proyecto de experimento haya sido aprobado por la autoridad competente después de haber efectuado un estudio independiente acerca de su pertinencia científica, comprendida una evaluación de la importancia del objeto del experimento, así como un estudio multidisciplinar de su aceptabilidad en el plano ético.
- iv) Que la persona que se preste a un experimento esté informada de sus derechos y las garantías que la ley prevé para su protección.
- v) Que el consentimiento se haya otorgado expresa y específicamente y esté consignado por escrito. Este consentimiento podrá ser libremente retirado en cualquier momento.

Sólo podrá hacerse un experimento con una persona que no tenga capacidad para expresar su consentimiento acerca del mismo, cuando se den las siguientes condiciones:

- i) Que se cumplan las condiciones enunciadas en los párrafos anteriores (i) a (iv).
- ii) Que los resultados previstos del experimento supongan un beneficio real y directo para su salud.
- iii) Que el experimento no pueda efectuarse con una eficacia comparable con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo.
- iv) Que se haya dado específicamente y por escrito la autorización prevista.
- v) Que la persona no exprese su rechazo al mismo.

De modo excepcional y en las condiciones de protección previstas por la ley, podrá autorizarse un experimento cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona si se cumplen las condiciones enumeradas en los párrafos (i), (iii), (iv) y (v) anteriores, así como las condiciones suplementarias siguientes:

- i) El experimento tenga por objeto, mediante una mejora significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su trastorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padezcan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características.



ii) el experimento sólo represente para la persona un riesgo o un inconveniente mínimo.

Se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación.

Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético apropiado.

Posteriormente, se añadió un Protocolo Adicional para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos, hecho en París el 12 de enero de 1998, y que fue ratificado por España en 2001. Por él, se prohíbe toda intervención que tenga por finalidad crear un ser humano genéticamente idéntico a otro ser humano vivo o muerto. Por ser humano «genéticamente idéntico» a otro ser humano se entiende un ser humano que comparta con otro la misma serie de genes nucleares.<sup>28</sup>

A nivel no gubernamental, cabe destacar la gran importancia que reviste la **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial** sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, con sus sucesivas revisiones.<sup>29</sup> (Anexo V).

Uno de sus principios recoge que el progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

Estos principios éticos sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación del material humano o de información identificables.

El Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) es un organismo no gubernamental, establecido conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud y la UNESCO en 1949. Dispone de una Guía Ética para la Investigación Biomédica, desarrollada conjuntamente con la OMS, y publicada en 1993, con revisiones posteriores.

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH), cuyo origen se remonta a 1990, es una iniciativa conjunta de las autoridades reguladoras de los medicamentos y de la industria farmacéutica de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. Algunas de sus guías y normas de buena práctica clínica están dedicadas a los ensayos clínicos y específicamente a la utilización de placebos. La Guía E-6 de la ICH corresponde a las Buenas Prácticas Clínicas, y la Guía E-9 a los Principios Estadísticos en los Ensayos Clínicos.<sup>30</sup>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha editado una traducción oficial al castellano de las Normas de Buena Práctica Clínica.<sup>31-32</sup>

## 1.2. NORMAS JURÍDICAS SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS

### 1.2.1. NORMATIVA DE LA UNIÓN EUROPEA

#### ANTECEDENTES:

- Directiva 75/318/CEE, de 20-V-1975.
- Directiva 91/507/CEE, de 19-VII-1991.

#### NORMATIVA ACTUAL:

- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.<sup>33</sup>
- Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de Junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.<sup>34</sup>
- Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, 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.<sup>35</sup>
- Reglamento (CE) no 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) no 1768/1992, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004.<sup>36</sup>

-

## 1.2.2. NORMATIVA ESPAÑOLA

### ANTECEDENTES:

- Real Decreto 944/1978, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales.
- Orden de 3 de agosto de 1982, sobre ensayos clínicos en humanos.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.<sup>37</sup>
- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento<sup>11</sup> (Título III: ENSAYOS CLÍNICOS), con la redacción dada por el artículo 125 de la Ley 53/2002, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, por la que se modifican los arts. 38, 59, 60, 62, 63 y 65.<sup>38-39</sup>

### NORMATIVA ACTUAL:

- 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.<sup>2</sup>
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.<sup>40</sup>
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.<sup>41</sup>
- 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.<sup>42</sup>
- Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero, por la que se modifica la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero.<sup>43</sup>

### NORMATIVA AUTONÓMICA

- Andalucía: Decreto 232/2002, de 17 de septiembre, por el que se regulan los órganos de Ética e Investigación Sanitarias y los de ensayos clínicos en Andalucía.

- Aragón: Decreto 26/2003, de 14 de febrero, del Gobierno de Aragón, por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.
- Asturias: Resolución de 28 de noviembre de 1994 por la que se regula la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- Castilla La Mancha: Orden de 8 de junio de 1994 de acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- Castilla y León: Orden de 11 de marzo de 1994 sobre acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- Cantabria: Decreto 84/2005, de 21 de julio, por el que se regula el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria.
- Cataluña: Decreto 406/2006, de 24 de octubre, por el que se regulan los requisitos y el procedimiento de acreditación de los comités de ética de investigación clínica.
- Comunidad Valenciana: Orden 94/5127 de 6 de julio de 1994 de la Conselleria de Sanidad y Consumo de la Comunidad Valenciana por la que se regulan las competencias de la Comunidad Valenciana en materia de ensayos clínicos con medicamentos.
- Extremadura: Decreto 139/2008, de 3 de julio, por el que se establece la regulación de los Comités Éticos de Investigación Clínica de Extremadura.
- Galicia: Decreto 32/1996, de 25 de enero, por el que se regula la realización de ensayos clínicos, y Orden de 11 de julio de 1996, por la que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.
- Islas Baleares: Decreto 132/2000, de 15 de septiembre por el que se crea el Comité de Investigación Clínica de las Islas Baleares, y Decreto 146/2002, de 13 de diciembre, de modificación del Decreto 132/2000.
- La Rioja: Decreto 71/2005, de 2 de diciembre, por el que se crea el Comité de Investigación Clínica de La Rioja.
- Madrid: Decreto 39/1994, de 28 de abril, por la que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos.

- Murcia: Decreto 58/1998, de 8 de octubre de 1998, por el que se regulan los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- Navarra: Decreto Foral 308/1993, de 4 de octubre de creación del Comité Ético de Investigación Clínica y Decreto Foral 252/1996, de 24 de junio, de modificación del Decreto Foral 308/1993.
- País Vasco: Orden de 28 de septiembre de 1994, del Consejero de Sanidad, por la que se regula la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad Autónoma del País Vasco, y Decreto 3/2005, de 11 de enero, por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma del País Vasco.

### 1.3. EVOLUCIÓN DE LA REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

En España, el primer documento legal sobre ensayos clínicos es el Real Decreto 944/1978. En él se establecía la obligatoriedad de contar con la autorización por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) para la realización de ensayos clínicos en todo el territorio nacional. Además, se exigía que en los centros hospitalarios donde se fueran a desarrollar proyectos de investigación se creara un Comité de Ensayos Clínicos, cuyas funciones incluían valorar la idoneidad del equipo investigador, supervisar la iniciación y seguimiento del ensayo, velar por las personas en las que se realizara, y otras.

Este Real Decreto fue posteriormente desarrollado por una Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982, en la que se establecían las responsabilidades y funciones de las personas implicadas en la realización de ensayos clínicos; se definían los distintos tipos de ensayos clínicos y se describían las condiciones objetivas relativas a los mismos; trámites administrativos e información que debía contener un protocolo de ensayo clínico, e inspección, infracciones y sanciones administrativas en caso de no cumplimiento.

La Ley 25/1990, del Medicamento, dedicaba su Título Tercero íntegramente a los ensayos clínicos, e incorporaba importantes novedades respecto a la situación anterior:

- Definición específica de ensayo clínico.

- Necesidad de un seguro en determinados casos.
- Extensión a todos los profesionales sanitarios de la capacidad de ser investigadores principales de un ensayo clínico.
- Creación de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) multidisciplinares (farmacólogo clínico, personal de enfermería, personal ajeno a las profesiones sanitarias, uno de ellos jurista...).
- Trámite de autorización abreviado en determinados casos, incluyendo silencio administrativo positivo.
- Inspecciones para el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) a cargo de las Administraciones Sanitarias.
- Posibilidad de conocer por los CEICs las fuentes y cuantía de la financiación de los ensayos clínicos.

En la actualidad, la regulación normativa de los ensayos clínicos viene dada por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y, a nivel reglamentario, por una norma anterior, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, en transposición de la Directiva 2001/20/CE, y que entró en vigor el 1 de mayo de 2004.

Las modificaciones más importantes que introdujo el Real Decreto 223/2004 son las siguientes:

- Ampliación de la definición de ensayo clínico, ya incorporada a la Ley del Medicamento, mediante la Ley 53/2002.
- Incorporación del concepto de estudio observacional, con una diferenciación clara de los ensayos clínicos aleatorios, siendo los criterios definidores la prescripción según manera habitual, la decisión de tratamiento del paciente dissociada de la inclusión en el estudio, la no utilización de procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento, y el análisis de los resultados mediante métodos epidemiológicos.
- Exigencia del consentimiento informado por escrito en cualquier caso.
- Exigencia de seguro de responsabilidad civil en todos los casos.

- Modificación de las cuantías mínimas de las pólizas de seguro de responsabilidad civil, alcanzando los 250.000 € por sujeto, a tanto alzado; los 25.000 € por año, en caso de indemnización en forma de renta anual; y sublímite global por ensayo de 2.500.000 €.
- Desaparición de la exigencia de la puesta en conocimiento del Ministerio Fiscal de los ensayos realizados en menores de edad por parte de los investigadores, sino que será el promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.
- Prohibición de investigaciones repetitivas u obsoletas.
- Introducción de plazos máximos para la evaluación por parte de los CEICs.
- Modificación de la composición mínima de los CEICs, que pasa a ser de nueve miembros, de los cuales al menos un miembro deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité.
- Imposición de un dictamen único de CEIC para ensayos multicéntricos, para lo que se pondrá en marcha el Centro Coordinador de CEICs, en el Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Introducción de los datos de ensayos realizados en España en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT.
- Potenciación de las inspecciones realizadas sobre ensayos clínicos.

Por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la principal novedad introducida, y como garantía de transparencia, es la posibilidad de que la Administración sanitaria pueda publicar los resultados de los ensayos clínicos cuando dicha publicación no se haya llevado a cabo por el promotor del mismo en plazo y siempre que los citados resultados permitan concluir que el producto presenta modificaciones de su perfil de eficacia o de seguridad; y ello, porque se toma en especial consideración el interés que, tanto para los pacientes que han participado en el ensayo como para los médicos y para la población en general, reviste el poder conocer los resultados del mismo, si de éstos se deriva que el medicamento plantea problemas de eficacia o de seguridad.

No debe dejar de señalarse la importancia del deber introducido por esta Ley a las autoridades sanitarias en cuanto que deberán facilitar la realización de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud, tanto en el ámbito de la atención primaria como de la hospitalaria.

Es destacable, asimismo, una mejor regulación de las infracciones relacionadas con ensayos clínicos respecto a la Ley 25/1990, del Medicamento.

#### 1.4. REGULACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

##### Definición de ensayo clínico:

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 de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia.**

No se aplica la normativa de ensayos clínicos a los estudios observacionales. Se entiende por estudio observacional el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Un aspecto esencial de la regulación de los ensayos es el de las figuras que intervienen en los ensayos: promotor, monitor e investigadores, aparte de los sujetos a los que se aplican.

##### **1.4.1. PROMOTOR**

Es cualquier persona física o jurídica que tiene interés en la realización del ensayo, firma la solicitud de autorización dirigida al Comité Ético y a la AEMPS, y se responsabiliza de él. Legalmente, se entiende como Promotor cualquier individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.



Puede ser:

- ♦ Un laboratorio de Especialidades Farmacéuticas (EF).
- ♦ Un investigador clínico.
- ♦ Grupos cooperativos de investigadores.
- ♦ Cualquier persona o entidad con capacidad jurídica que financie la realización de una investigación clínica.

En la práctica, la inmensa mayoría de los ensayos que se realizan en España tienen como promotor real un laboratorio fabricante de EF.

El promotor o su representante legal -normalmente una **Organización de Investigación Por Contrato (CRO)** tiene que estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea. Un promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a una CRO, pero la responsabilidad final sobre la integridad y calidad de los datos del ensayo siempre recae en el promotor. La CRO debe implementar la garantía y el control de calidad. Cualquier función y obligación relacionada con el ensayo que sea transferida y asumida por una CRO se especificará por escrito.

#### **Funciones y obligaciones del promotor:**

- a) Solicitar por escrito de la AEMPS la autorización correspondiente.
- b) Presentar la solicitud del dictamen de evaluación del ensayo ante el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, que será el denominado “comité de referencia” en el caso de ensayos multicéntricos.
- c) Proporcionar la documentación preclínica y clínica disponible en el momento de iniciarse el ensayo y mantener una continuidad de información con los datos nuevos que vayan surgiendo referidos al producto objeto del ensayo.
- d) 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 la normativa aplicable.
- e) 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. Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro. Esta excepción se ha introducido en la transposición española de la Directiva 20/2001, ya que éste aspecto del suministro de los medicamentos es uno de los más controvertidos, especialmente por los investigadores independientes y los grupos cooperativos, que alegan que la aplicación estricta del mismo podría suponer la desaparición de la investigación independiente en Europa.

- f) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.
- g) Es responsabilidad del promotor no iniciar el ensayo en un centro hasta que disponga de la documentación relativa a dicho centro (compromiso del investigador, aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica, o el de referencia en el caso de ensayos multicéntricos, y conformidad de la Dirección del Centro).
- h) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los CEICs involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas.
- i) El promotor puede establecer un comité independiente de monitorización de datos (CIMD) con la finalidad de que analice periódicamente los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia y le asesore sobre la conveniencia de continuar, modificar o detener el ensayo. El CIMD debe tener procedimientos de trabajo escritos y debe conservar las actas de todas sus reuniones.
- j) Cuando se manejen los datos con sistemas electrónicos y/o sistemas electrónicos remotos, el promotor deberá:
  - ♦ Asegurar y documentar que los sistemas electrónicos de procesamiento de datos se adaptan a los requisitos establecidos por el promotor en cuanto a la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia (es decir, validación).
  - ♦ Mantener los PNTs para estos sistemas.
  - ♦ Asegurarse de que el diseño de los sistemas permite modificar los datos de tal modo que estos cambios estén documentados y que no haya eliminación completa de datos entrados (esto es, mantener auditorías, datos y edición del ensayo).
  - ♦ Tener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos.

- ♦ Tener una lista de los individuos que están autorizados a hacer cambios en los datos.
  - ♦ Hacer copias de seguridad de los datos.
  - ♦ Salvaguardar el ciego, si lo hay (esto es, mantener el ciego durante la entrada y proceso de datos).
- k) Archivar todos los datos, incidencias y resultados del ensayo, por lo menos 5 años, después de la finalización del mismo.
- l) Informar a la AEMPS y a los CEICs de los centros donde se haya llevado a cabo el ensayo de los resultados del mismo.
- m) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

#### **1.4.2. MONITOR**

Es monitor del ensayo clínico el 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 estas condiciones no concurren en la misma persona.

##### **Funciones y obligaciones del monitor:**

- a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo 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.

- 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.

### **1.4.3. INVESTIGADOR**

Es investigador principal quien dirige la realización del ensayo y firma en unión del promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él. La condición de promotor y la de investigador principal pueden concurrir en la misma persona física.

Debe ser un profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio.

Solamente podrá actuar como investigador un médico o 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. 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.

Se entiende por investigador coordinador al investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.

#### **Funciones y obligaciones del investigador:**

- a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- c) Conocer y cumplir las normas de BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
- d) Informar al sujeto del ensayo.
- e) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en la normativa aplicable.

- f) Tener suficiente tiempo para realizar adecuadamente el ensayo y completarlo en el período establecido.
- g) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- h) Tener una lista de las personas debidamente cualificadas en las que hubiera delegado alguno de los deberes significativos relacionados con el ensayo.
- i) Coordinar todas las actuaciones del equipo investigador. El investigador debe asegurarse de que todas las personas que participan en el ensayo están informadas adecuadamente del contenido del protocolo, del producto en investigación y de los deberes y funciones relacionadas con el ensayo. 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.
- j) Supervisar y responsabilizarse de la adecuada administración al sujeto de las muestras objeto del ensayo, velando por su correcto empleo. El investigador y/o el farmacéutico debe registrar el envío del producto al lugar del ensayo, el inventario en el lugar del ensayo, el uso realizado por cada sujeto y la devolución al promotor o disposición alternativa de los productos no utilizados. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de serie/lote, fechas de caducidad (cuando sea pertinente) y los números del código asignado al producto en investigación y a los sujetos del ensayo. Los investigadores deben tener registros que documenten adecuadamente que a los sujetos se les suministraron las dosis especificadas por el protocolo y que reconcilien todos los productos en investigación recibidos del promotor. El producto en investigación debe ser almacenado según especifique el promotor y de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.
- k) Asegurarse de que el producto en investigación es utilizado sólo de acuerdo con el protocolo aprobado. El investigador, o una persona designada por él debe explicar el uso correcto del producto en investigación a cada sujeto y debe comprobar, a intervalos apropiados para el ensayo, que cada sujeto está siguiendo las instrucciones correctamente.
- l) Proceder, si lo estima adecuado, a la separación de un sujeto, dando cuenta justificadamente al monitor, Comité Ético y AEMPS.

- m) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
- n) Informar regularmente (al menos anualmente) al CEIC de la marcha del ensayo.
- o) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.
- p) Responsabilizarse de que la realización del ensayo se ajusta a los requisitos y condiciones fijados en la autorización.
- q) Permitir la monitorización y auditoría por parte del promotor así como la inspección por parte de las autoridades sanitarias.

### **Documentos que el promotor suministrará a los investigadores:**

#### Antes del inicio del ensayo:

- El manual de información básica del producto.
- El protocolo de estudio.
- Los cuadernos de observación o de recogida de datos.
- Las muestras del producto y los sobres de distribución aleatoria correspondientes, en su caso.

#### Durante el ensayo:

- Todas las informaciones no publicadas que puedan interferir con el desarrollo del estudio.
- Las actualizaciones del manual de información destinado a los clínicos.

#### Después de finalizar el ensayo:

- El proyecto de informe final.

### **Conservación de documentos por el investigador:**

- a) Copia del *currículum vitae* del investigador y colaboradores.
- b) Los documentos de contabilidad de los productos (recepción, suministro, destrucción, devoluciones, etc), en el caso de que no se haya asumido dicha responsabilidad por un farmacéutico del Servicio de Farmacia.
- c) Los formularios de consentimiento.

- d) Los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD).
- e) Cualquier correspondencia relativa al estudio (CEIC, monitor, laboratorios...).
- f) Hoja de identificación de los sujetos reclutados.
- g) Las autorizaciones del CEIC y AEMPS.
- h) Enmiendas al protocolo.

El promotor y los investigadores deberán conservar los documentos esenciales de cada ensayo clínico durante **al menos cinco 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, o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.

#### **1.4.4. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Se define como el organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer 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.

Ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo.

Para la realización de ensayos clínicos con medicamentos se precisará del previo dictamen favorable del CEIC correspondiente, de la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y de la autorización de la AEMPS.

En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el CEIC encargado de emitir el dictamen se denomina **CEIC de Referencia**. Un aspecto controvertido de la transposición a España de la Directiva 2001/20/CE consiste en la elección de dicho Comité de referencia. Al no regular dicha cuestión de forma explícita el Real Decreto 223/2004, son los promotores quienes lo eligen en la actualidad. La Ley de Garantías dispone que reglamentariamente se

establecerá el procedimiento para la designación del Comité Ético de referencia y para la obtención del dictamen único con validez en todo el territorio.

Para facilitar que los CEICs acreditados por las comunidades autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único, se ha creado un **Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica**.

La Ley de Investigación Biomédica dispone, en su disposición transitoria tercera, que los CEICs dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación. Hasta que dichos Comités se constituyan, los CEICs que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica, podrán asumir las competencias de aquéllos.

### **Composición del CEIC:**

El CEIC deberá estar constituido por al menos nueve miembros, 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.

Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería.

Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales será licenciado en Derecho especialista en la materia.

### **Funciones de los CEICs:**

- a) Elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo.
- b) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos.
- c) Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- d) Conocer la realización de ensayos en el Centro Sanitario y ejercer la tutela de los mismos.
- e) Velar por el cumplimiento de los compromisos y exigencias éticas del ensayo.



- f) Coordinar la realización del ensayo con las actividades generales del Centro Sanitario.
- g) Conocer e informar las causas que puedan motivar la solicitud de modificación del protocolo, suspensión del ensayo o separación de un sujeto.
- h) Informar sobre el equipo investigador propuesto.
- i) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.
- j) Estar informados de las condiciones económicas y contractuales que se pacten.

### **Normas generales de funcionamiento de los CEICs:**

- a) Ni el CEIC ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.
- b) Cuando el CEIC no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. De esta manera:
  - Cuando el CEIC evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.
  - Cuando el CEIC evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.
- c) 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 CEIC.
- d) Cada reunión del CEIC quedará recogida en el acta correspondiente.

### **Dictamen de los CEICs:**

#### **a) Iniciación del procedimiento.**

El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen del CEIC. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- ♦ El protocolo.

- ♦ El manual del investigador.
- ♦ Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo.
- ♦ Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- ♦ Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- ♦ Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- ♦ Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda. En los casos previstos de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.
- ♦ Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.
- ♦ El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

#### b) Dictamen en ensayos unicéntricos.

Desde la presentación de la solicitud por el promotor, el CEIC, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

**El CEIC dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la AEMPS.** Podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

#### c) Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos.

En los ensayos clínicos en los que participen dos o más centros ubicados en España, se emitirá un único dictamen con independencia del número de CEICs implicados.

El promotor presentará la solicitud de evaluación del ensayo ante el CEIC que actuará como comité de referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen único y al resto de los CEICs implicados.

El CEIC de referencia, en el plazo máximo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor y a los CEIC implicados en el ensayo la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

**El CEIC de referencia dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor para comunicar su dictamen motivado al promotor, a la AEMPS y a los demás comités implicados en el ensayo.** Cada comité implicado remitirá con tiempo suficiente al comité de referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo, así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante. Durante el periodo establecido en el apartado anterior, el CEIC de referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Dicha información se presentará también a los demás comités implicados. Los informes de los demás comités implicados deberán ser tenidos en cuenta por el CEIC de referencia para la emisión del dictamen único, que habrá de ser motivado, especialmente, en caso de discrepar de la opinión de otro comité sobre cualquier aspecto del ensayo, pero sólo vincularán al comité de referencia respecto a los aspectos locales.

Tanto para ensayos unicéntricos como para multicéntricos, en el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

### **Conservación de documentación por los CEICs:**

Los Comités conservarán todos los documentos esenciales, relacionados con cada ensayo clínico evaluado, durante al menos tres años tras la finalización del mismo, o durante un periodo más largo si así lo establece la AEMPS o la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente. 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 caso de cese de la actividad del Comité, la institución en la que esté constituido el Comité debe mantener el archivo de la documentación durante el plazo establecido. Para cada ensayo clínico debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- a) El protocolo, las modificaciones y toda la documentación presentada por el promotor o su representante legal.
- b) Los dictámenes o informes emitidos por el Comité (CEIC de referencia si el ensayo clínico es multicéntrico), especificando la versión de los documentos revisados.
- c) Copia de la correspondencia con el investigador y/o el promotor o su representante.
- d) La documentación relativa a las actividades de seguimiento del ensayo clínico.
- e) El informe anual sobre la marcha del ensayo clínico.
- f) Copia de cualquier correspondencia con la AEMPS y/o con las autoridades competentes de la comunidad autónoma donde este localizado el comité.
- g) Copia de las notificaciones y correspondencia relevantes con los Comités implicados y/o el Comité de referencia, de un ensayo multicéntrico.
- h) Las sospechas de reacciones adversas recibidas y los informes de seguridad presentados por el promotor.
- i) Notificación de la finalización del ensayo clínico, ya sea prematura o programada.
- j) Resumen del informe final del ensayo clínico presentado por el promotor.
- k) Cualquier otra documentación relevante.

Los Comités deben mantener archivada la documentación relacionada con su funcionamiento y actividad. En caso de cese de la misma, esta documentación debe conservarse en la institución durante al menos tres años, transcurridos desde la finalización del último estudio evaluado.

Debe incluir como mínimo, lo siguiente:

- a) Resoluciones de acreditación y de posteriores modificaciones.
- b) Currículum vitae de los miembros actuales o que hayan pertenecido al Comité.
- c) Convocatoria y actas de las reuniones del Comité.
- d) Procedimientos normalizados de trabajo del Comité, versión actual y archivo histórico.

### **Organización y funciones del Centro Coordinador de CEICs:**

Con el objeto de facilitar el dictamen único se creó el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, adscrito a la DGFPS del Ministerio de Sanidad y Consumo, y para facilitar que los CEICs acreditados por las Comunidades Autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único.

## 1.5. CONTENIDO QUE DEBE TENER UN PROTOCOLO DE UN ENSAYO CLÍNICO

- Título y versión del protocolo.
- Códigos de identificación del protocolo, incluyendo número EUDRACT.
- Promotor.
- Denominación genérica del producto, composición del mismo y entidad elaboradora de las muestras.
- Técnico Farmacéutico garante.
- Monitor.
- Razón de ser del proyecto.
- Objetivos del proyecto.
- Hospitales y/o Centros Sanitarios de Atención Primaria donde se propone realizar.
- Investigador principal y colaboradores.
- Composición del Comité Ético.
- Tipo de ensayo clínico.
- Definición de los sujetos experimentales y controles:

- \* Número y selección de enfermos.
- \* Criterios de inclusión y exclusión.
- Criterios de valoración clínica y evaluación.
- Especificación de los procesos patológicos.
- Normas generales y particulares para los investigadores y el personal auxiliar.
- Normas para el sujeto de ensayo.
- Definición del tratamiento a seguir:
  - Tratamientos concomitantes.
  - Tipo de medicación.
  - Vías de administración del producto y del placebo.
  - Tratamiento de ataque y tratamiento de mantenimiento.
  - Condiciones de mantenimiento fijas o variables.
  - Medicación de rescate.
  - Tratamientos simultáneos.
  - Alimentación interaccionante.
  - Motivos de cambio de posología.
  - Motivos de interrupción del tratamiento.
  - Tratamientos anteriores, permitidos o prohibidos.
- Duración proyectada.
- Frecuencia y tipo de controles.
- Efectos indeseados.
- Parámetros clínicos y analíticos.
- Hoja individual de registro de datos.
- Análisis y tratamiento de datos.
- Información básica del producto. Bibliografía.
- Dispositivos de seguridad y confidencialidad.

## 1.6. CLASIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DESDE EL PUNTO DE VISTA LEGAL

El Real Decreto 561/1993 distinguía distintas clasificaciones, aunque no así el Real Decreto 223/2004:

### 1.6.1. Tipos de ensayos clínicos según sus objetivos.

De acuerdo con los objetivos perseguidos y la información disponible se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos en el desarrollo de un fármaco:

**Ensayos clínicos en fase I:** constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

**Ensayos clínicos en fase II:** representan el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tienen como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria a los tratamientos.

**Ensayos clínicos en fase III:** son ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

**Ensayos clínicos en fase IV:** son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

### 1.6.2. Tipos de ensayos clínicos según el número de centros participantes.

1. **Ensayo clínico unicéntrico**, es aquel realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.

2. **Ensayo clínico multicéntrico**, es aquel realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encargará del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.

### **1.6.3. Tipos de ensayos clínicos en función de su metodología.**

1. **Ensayo clínico controlado:** es el que comporta una comparación con un grupo control o testigo. El ensayo clínico controlado aleatorizado incluye al menos dos grupos de voluntarios, pacientes o sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación. Tanto la selección de sujetos como los períodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. En la gran mayoría de los casos es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. Estos ensayos pueden ser:

**Ensayo clínico con grupos cruzados:** ensayo clínico en el que los tratamientos experimental y control son administrados a cada individuo en períodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control.

**Ensayo clínico con grupos paralelos:** ensayo clínico en el cual uno o varios grupos de sujetos son asignados a recibir el tratamiento experimental al mismo tiempo que otro grupo recibe el tratamiento control.

**Ensayo clínico secuencial:** es aquel en el que poniendo a prueba una hipótesis específica, el número de sujetos no está prefijado de antemano, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo.

2. **Ensayo clínico no controlado:** es el que no comporta una comparación con un grupo control o testigo.

### **1.6.4. Tipos de ensayos clínicos según su grado de enmascaramiento.**

Según las medidas que se tomen para evitar la subjetividad de los resultados se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos:

**Abierto o no ciego:** son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador conocen el grupo de tratamiento al que aquél ha sido asignado.

**Simple ciego:** son aquellos ensayos en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.



**Doble ciego:** son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.

**Evaluación ciega por terceros:** en estos ensayos clínicos se recurre, para evaluar la respuesta, a una tercera persona que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto.

## 1.7. GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

### 1.7.1. ACTUACIONES DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS

#### Solicitud de autorización de ensayo clínico:

La solicitud de autorización de ensayo clínico debe dirigirse al Director de la AEMPS, acompañada del protocolo de ensayo clínico y sus anexos, el manual del investigador, la hoja de información para los sujetos del ensayo, el expediente del medicamento en investigación, cuando proceda, y el comprobante del pago de tasas, y de la documentación de al menos uno de los centros que vayan a participar en el ensayo: compromiso del investigador, dictamen de aprobación del CEIC y conformidad de la Dirección del Centro. El dictamen del CEIC y la autorización de la AEMPS podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor.

#### Solicitud de autorización de Producto en fase de Investigación (PEI):

En caso de que antes de iniciar el ensayo clínico sea necesaria también la autorización del producto como PEI, y se solicitará la misma al Director de la AEMPS, acompañándola del expediente y del correspondiente comprobante del pago de tasas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro actualizado de los medicamentos en investigación calificados como productos en fase de investigación clínica, en el que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica, así como las limitaciones, plazos, condiciones y garantías que, en su caso, se establezcan.

#### Autorización de ensayos clínicos:

Validación de la solicitud: La AEMPS dispondrá de 10 días naturales para validar la solicitud y admitirla a trámite cuando se verifique que se acompaña de toda la documentación señalada.

La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo.

En determinados casos especiales, como que la AEMPS haya comunicado objeciones al promotor, o en el caso de ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica, o de ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, deberá emitirse resolución expresa que autorice o deniegue el ensayo clínico. Una vez transcurrido el plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

En los casos especiales de ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (excluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo máximo para autorizar expresamente el ensayo clínico será de 90 días naturales. Dicho plazo se ampliará en 90 días naturales cuando resulte preceptivo recabar algún informe de acuerdo con la normativa vigente.

En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia celular xenogénica, la AEMPS no tendrá límite temporal para la comunicación de objeciones ni para la autorización o denegación del ensayo.

#### 1.7.2. EL SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL

Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el CEIC considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad civil, o de otra garantía financiera similar, y éste cubrirá las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.

Cuando por cualquier circunstancia el seguro no cubra enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el titular del hospital o centro donde se realice el ensayo, son solidariamente responsables, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que de dicho daño directamente se deriven, siempre y cuando éste sea consecuencia del tratamiento con la sustancia o producto objeto del ensayo o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante la realización del mismo.

Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al titular del hospital o centro donde se realice el ensayo.

Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación 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.

Se considerará objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud del sujeto sometido al ensayo, así como los perjuicios económicos que de dicho menoscabo directamente se deriven, siempre que éste sea consecuencia del sometimiento al ensayo clínico. No será objeto de resarcimiento bajo el régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, el daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo cuando éste sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de los efectos secundarios propios de la medicación prescrita para dicha patología, así como de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado será de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico, pudiéndose establecer como capital asegurado

máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros.

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, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo, con el objeto de fomentar la investigación.

### 1.7.3. EL CONTRATO ENTRE PROMOTOR Y CENTRO SANITARIO

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. Esta documentación se pondrá a disposición del CEIC correspondiente.

Los Comités Éticos podrán requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos:

- \* Reembolsos de gastos a los pacientes.
- \* Pagos por análisis especiales o asistencia técnica, o para compra de aparatos.
- \* Pagos debidos a Hospitales o Centros en que se desarrolla la investigación por sus recursos.
- \* Incentivos.

Los CEICs no solamente podrán conocer el presupuesto del ensayo, sino que deben evaluar algunos de los contenidos de los presupuestos tales como las compensaciones para los sujetos participantes en el ensayo.

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.

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.

La norma aplicable en la actualidad, la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, dispone que el Gobierno, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y con carácter básico, regulará los requisitos comunes para la realización y financiación de los ensayos clínicos, asegurando la buena práctica clínica y las condiciones de su realización.

Los centros, servicios, establecimientos y profesionales sanitarios participarán en la realización de ensayos clínicos de acuerdo con estos requisitos comunes y condiciones de financiación y los que en su desarrollo puedan establecer las Administraciones sanitarias competentes.

Algunas Comunidades Autónomas y/o sus Servicios de Salud están dictando normas para la regulación de los contratos y la financiación de los ensayos clínicos.

Cabe citar, a título de ejemplo, el caso de Andalucía: la Resolución de 23 de mayo de 2006, de la Secretaría General de Calidad y Modernización, aprobó el nuevo modelo único de contrato económico para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía.<sup>44</sup> Así, las cantidades que el promotor debe abonar en compensación por la realización de ensayos se desglosan del siguiente modo:

- Por gestión administrativa.
- Por costes indirectos.
- Por costes directosextraordinarios.
- Por compensación al equipo investigador y fomento de la I+D+I.

#### 1.7.4. MEDICAMENTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

##### **1.74.1. Adquisición de medicamentos para ensayos clínicos.**

###### a) Medicamentos comercializados en España y en el resto de la Unión Europea:

Cuando los medicamentos que se vayan a utilizar en un ensayo clínico estén comercializados en España o en otro Estado miembro de la Unión Europea, el promotor de un ensayo clínico podrá obtenerlos bien a través de un distribuidor autorizado, tal como un almacén mayorista, o directamente del titular de la autorización de comercialización, previa presentación de la autorización de la AEMPS para ese ensayo clínico.

b) Medicamentos procedentes de un tercer país:

Podrá importar medicamentos en investigación un importador autorizado por la AEMPS, previa solicitud de la importación del medicamento en investigación de un ensayo clínico a la Agencia.

Para obtener la autorización de importación de medicamentos procedentes de un tercer país sin un acuerdo de mutuo reconocimiento vigente, es necesario que aporte un certificado del director técnico o persona cualificada en el que se acredite que cada lote importado se ha fabricado en unas condiciones equivalentes a las normas de correcta fabricación de la Unión Europea o, si no se puede emitir ese certificado, un certificado de liberación de estos lotes firmado también por el director técnico, en el que se acredite que se han llevado a cabo, en la Unión Europea, los análisis, pruebas o controles necesarios para evaluar su calidad conforme a la información presentada para la autorización del ensayo.

**1.7.4.2. Requisitos de la solicitud para la autorización de fabricación o importación.**

Será necesaria la autorización previa otorgada por la AEMPS para la fabricación total o parcial, incluyendo las diversas operaciones de división, acondicionamiento o presentación, de medicamentos en investigación, incluso en los casos en que los medicamentos fabricados estén destinados a la exportación. La autorización será necesaria también para las importaciones procedentes de terceros países.

No se exigirá la citada autorización para el acondicionamiento final, en caso de que se realice en un Servicio de Farmacia autorizado, siempre que los medicamentos en investigación estén destinados a ser utilizados únicamente en un centro sanitario dependiente de dicho servicio.

Cuando en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un Servicio de Farmacia autorizado desee realizar una operación de fabricación distinta de las contempladas anteriormente, deberá solicitar una autorización previa a la AEMPS y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el

ensayo clínico concreto. La AEMPS acordará con las comunidades autónomas los procedimientos de verificación de las normas de correcta fabricación en estos casos.

### 1.7.5. COMUNICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y REACCIONES ADVERSAS

Con la finalidad de que **reacciones adversas** importantes no puedan pasar desapercibidas, es recomendable registrar todos los **acontecimientos adversos** que presente el paciente a lo largo del ensayo, sin que el médico investigador tenga que valorar necesariamente su relación de causalidad con el tratamiento administrado. El investigador debe notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata. El promotor, a su vez, comunicará a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los CEICs involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas:

- Fallecimiento.
- Amenaza para el pronóstico vital.
- Incapacidad.
- Hospitalización o prolongación.
- Anomalía congénita.
- Cáncer.
- Intoxicación aguda.

#### 1.7.5.1. Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.

El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata. La comunicación inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los periodos especificados en el protocolo.

En caso de que se haya comunicado un fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y a los CEICs implicados toda la información complementaria que le soliciten.

#### **1.7.5.2. Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.**

El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la AEMPS cuando ésta así lo solicite.

El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar sin tardanza a la AEMPS, a los órganos competentes de las comunidades autónomas donde se realice el ensayo clínico y a los CEICs implicados cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación.

#### **1.7.5.3. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a la AEMPS.**

El promotor notificará a la AEMPS todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación, tanto si ocurren en España como en otros Estados, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente, siempre que dichos medicamentos no se encuentren comercializados en España. Para los productos comercializados, incluyendo el medicamento utilizado como control o los medicamentos utilizados como concomitantes, la AEMPS emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa.



Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la AEMPS en el plazo máximo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes.

Cuando las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados, así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la AEMPS un sistema de notificación específico.

Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar europeo. Cuando esto no sea posible, debido a un motivo justificado, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España, podrá utilizarse un formulario estándar internacional. Las notificaciones que ocurran en España, con independencia del formato utilizado, tendrán que ser comunicadas en la lengua española oficial del Estado.

La AEMPS mantendrá una red de proceso de datos para registrar todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento en investigación de las cuales tenga conocimiento. Dicha red permitirá, además de la recepción de comunicaciones electrónicas, el acceso en tiempo real de las comunidades autónomas y la comunicación electrónica a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan ocurrido en España.

#### **1.7.5.4. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las comunidades autónomas.**

El promotor notificará a los órganos competentes de las comunidades autónomas en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas

asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispongan las normativas específicas de las comunidades autónomas y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

Cuando el promotor realice la comunicación en formato electrónico no será precisa la notificación a las comunidades autónomas, dado que dicha información les será accesible en tiempo real a través de la red de proceso de datos.

#### **1.7.5.5. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los CEICs.**

El promotor notificará a los comités éticos implicados, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. El plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación cuando así lo dispongan los comités éticos implicados en el momento del dictamen favorable del estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado. Los comités éticos implicados podrán establecer que esta información adicional le sea suministrada periódicamente de forma resumida. La AEMPS, en consonancia con las disposiciones europeas, publicará las correspondientes directrices para orientar a los promotores.

#### **1.7.5.6. Informes periódicos de seguridad.**

Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.

El informe periódico de seguridad se presentará a la AEMPS, a los órganos competentes de las comunidades autónomas correspondientes y a los CEICs implicados, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los comités éticos implicados.

Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación *ad hoc* siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la AEMPS, a los órganos competentes de las comunidades autónomas y a los CEICs concernidos.

#### 1.7.6. INSPECCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

No deben confundirse las auditorías con las inspecciones de los ensayos. Las auditorías consisten en la comprobación de que todas las fases de un ensayo y las actuaciones de los participantes en el mismo se ajusten a unos estándares de calidad, previamente definidos. Las inspecciones consisten en la comprobación de que todas las fases de un ensayo y las actuaciones de los participantes en el mismo se ajusten a la legalidad vigente. Las auditorías las pueden realizar los propios promotores o empresas especializadas, mientras que las inspecciones deben ser realizadas por personal funcionario, de cuerpos de inspección, que tengan encomendadas dicha función.<sup>43-46</sup>

Las Comunidades Autónomas tienen competencia de inspección de ensayos clínicos, dirigidas tanto a CEICs, investigadores y promotores, siendo responsables de velar por el cumplimiento de la legislación y de las normas de BPC, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 40 del Real Decreto 223/2004.

No obstante, la AEMPS también puede inspeccionar los ensayos clínicos, en el ámbito de sus competencias, puesto que es órgano que debe certificar ante la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) u otros órganos internacionales la calidad de los ensayos desarrollados en España, e informará a la EMA de las inspecciones efectuadas y de sus resultados, así como será responsable de la introducción de los datos relativos a inspecciones en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT.

Las Administraciones Sanitarias tienen facultades inspectoras en materia de ensayos clínicos, tanto en el ámbito de las normas de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo, guardando siempre su carácter confidencial.

### 1.7.7. SUSPENSIÓN Y REVOCACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO.

La AEMPS podrá interrumpir en cualquier momento la realización de un ensayo clínico o exigir la introducción de modificaciones en su protocolo, en los casos siguientes:

- a) Si se viola la Ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en la Ley de Garantías.
- d) Para proteger la salud de los sujetos del ensayo, o
- e) En defensa de la salud pública.

Las Administraciones sanitarias podrán realizar la interrupción cautelar del ensayo por propia iniciativa o a propuesta del CEIC correspondiente, comunicándolo de inmediato a la AEMPS, la cual, resolverá la suspensión o revocación de la autorización del ensayo o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

La autorización del ensayo clínico se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante resolución de la AEMPS. La resolución por la que se suspenda o revoque la autorización del ensayo se adoptará previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado que deberá pronunciarse en el plazo de siete días a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la resolución citada en el párrafo anterior, la AEMPS notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, a los CEICs participantes, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas y a las autoridades sanitarias de los demás Estados miembros.

### 1.7.8. INFRACCIONES ADMINISTRATIVAS Y SANCIONES EN MATERIA DE ENSAYOS CLÍNICOS.

Las infracciones se califican como leves, graves y muy graves atendiendo a los criterios de riesgos para la salud, cuantía del eventual beneficio obtenido, gravedad de la alteración sanitaria y social producida, generalización de la infracción y reincidencia.

#### **Infracciones administrativas.**

a) Infracciones leves:

- No aportar, las entidades o personas responsables, los datos, declaraciones así como cualesquiera información que estén obligados a suministrar por razones sanitarias, técnicas, económicas, administrativas y financieras.
- Dificultar la labor inspectora mediante cualquier acción u omisión que perturbe o retrase la misma.
- Incumplir los requisitos, obligaciones o prohibiciones establecidas en la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y disposiciones que la desarrollan de manera que tales incumplimientos merezcan la calificación de leves o no proceda su calificación como faltas graves o muy graves.

b) Infracciones graves:

- Impedir la actuación de los inspectores debidamente acreditados, en los centros en los que se elaboren, fabriquen, distribuyan y dispensen medicamentos.
- Incumplir, el promotor o investigador de un ensayo clínico, las obligaciones establecidas en la legislación vigente o en las normas de buena práctica clínica, así como realización de un ensayo clínico sin ajustarse al protocolo aprobado, cuando el hecho, en razón de los criterios contemplados en este artículo, no merezca la calificación de falta muy grave.
- Incumplir, el promotor de ensayos clínicos, los plazos de comunicación a las autoridades sanitarias de las reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas en un ensayo clínico.
- Facilitar, al CEIC o a las autoridades sanitarias, información y/o documentación, relacionada con un ensayo clínico, no veraz o que dé lugar a conclusiones inexactas.
- Incumplir, el promotor, la obligación de publicación de los resultados de un ensayo.
- Actuar, los integrantes del CEIC, sin ajustarse a los requisitos de funcionamiento establecidos legalmente o sin estar debidamente acreditados.
- Cometer tres infracciones calificadas como leves en el plazo de un año.

c) Infracciones muy graves:

- Realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa.

- Realizar ensayos clínicos sin contar con el consentimiento del sujeto del ensayo o, en su caso, de su representante legal, o el incumplimiento, por parte del investigador, del deber de información sobre el ensayo clínico a quien participa como sujeto del mismo.
- No comunicar, el promotor de un ensayo clínico, a las autoridades sanitarias las reacciones adversas ocurridas en el desarrollo del mismo o los informes periódicos de seguridad.
- Incumplir, el promotor o investigador de un ensayo clínico, las obligaciones establecidas en la legislación vigente o en las normas de buena práctica clínica, así como realización de un ensayo clínico sin ajustarse al protocolo aprobado cuando suponga perjuicio en los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos o afecte a la credibilidad de los datos obtenidos.
- El incumplimiento de la obligación de suscribir un seguro, aval o garantía financiera equivalente en los supuestos exigidos por la Ley.
- Cometer tres infracciones calificadas como graves en el plazo de dos años.

### **Sanciones.**

Las infracciones serán sancionadas con multa, aplicando una graduación de mínimo, medio y máximo a cada nivel de infracción, en función de la negligencia e intencionalidad del sujeto infractor, fraude, connivencia, incumplimiento de las advertencias previas, cifra de negocios de la empresa, número de personas afectadas, perjuicio causado, beneficios obtenidos a causa de la infracción, permanencia o transitoriedad de los riesgos y reincidencia por comisión en el término de un año de más de una infracción de la misma naturaleza cuando así haya sido declarado por resolución firme.

#### a) Infracciones leves:

Grado mínimo: Hasta 6.000 euros.

Grado medio: Desde 6.001 a 18.000 euros.

Grado máximo: Desde 18.001 a 30.000 euros.

#### b) Infracciones graves:

Grado mínimo: Desde 30.001 a 60.000 euros.

Grado medio: Desde 60.001 a 78.000 euros.

Grado máximo: Desde 78.001 a 90.000 euros.

c) Infracciones muy graves:

Grado mínimo: Desde 90.001 a 300.000 euros.

Grado medio: Desde 300.001 a 600.000 euros.

Grado máximo: Desde 600.001 a 1.000.000 de euros.

Las infracciones muy graves prescribirán a los cinco años, las graves a los dos años y las leves al año; en los mismos plazos prescribirán las sanciones.

## 2. LA ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

La primera declaración sobre la ética de la investigación clínica fue consecuencia del conocimiento de los crímenes cometidos en los campos de concentración nazis durante la II Guerra Mundial.

Un caso célebre sobre una falta de ética de la investigación clínica fue el caso Halushka. En agosto de 1961, Walter Halushka, un estudiante de la Universidad de Saskatchewan, aceptó participar en un estudio para probar un nuevo fármaco. Durante el experimento el Sr. Halushka sufrió un paro cardiorrespiratorio. Aunque pudo ser reanimado, presentó secuelas permanentes. El caso llegó a los tribunales de justicia, ya que uno de los investigadores no había informado adecuadamente a los voluntarios; había dicho que la prueba era segura y que no había ningún peligro. Se condenó como culpable a dicho investigador por no haber informado que el estudio se hacía con un nuevo fármaco, que éste era un anestésico, y que a los participantes debía colocarse un catéter desde una vena del brazo hasta el corazón.<sup>47</sup>

En 1932, el Departamento de Salud Pública de los Estados Unidos empezó una evaluación de los habitantes negros del condado de Macon en Alabama. Dicha evaluación consistía en la simple observación del curso natural de la enfermedad en pacientes no tratados con todas sus complicaciones hasta la sífilis terciaria y la muerte. Nunca se redactó un protocolo de las estrategias a seguir en este estudio secreto ni se pidió consentimiento a los investigados.

El Hospital de Tuskegee ubicado en el condado de Macon en Alabama le dio el nombre a este estudio iniciado en 1932 y finalizado hacia 1972 con una cohorte de 412 pacientes de los cuales murieron 285 durante los 40 años de seguimiento. Se les mantuvo todo el tiempo solo con placebos a pesar de la introducción de la penicilina desde 1942 como tratamiento eficaz para el *Treponema pallidum*.

Como consecuencia de este episodio, se publicó en 1979 el Belmont Report, en el cual se fijaban tres bases de la ética de la Investigación:

1. El respeto a las personas, para ser tratadas como seres humanos.
2. El principio de beneficencia, para producir el mínimo daño a los individuos investigados.
3. El principio de justicia para la adecuada escogencia de las personas a investigar.

El experto español en bioética, Diego Gracia, añadió otro principio, el de la no maleficencia, y clasifica los cuatro principios básicos en dos niveles: en el primer nivel sitúa los principios de no maleficencia y justicia, y en el segundo nivel los de autonomía y beneficencia. En caso de conflicto entre estos principios, tienen prioridad los del primer nivel.<sup>48-49</sup>

Los cuatro principios básicos de la bioética son, por tanto, el respeto por las personas, la beneficencia, la justicia y la no maleficencia.

- \* **Respeto a las personas:** La primera condición que se debe cumplir para que un ensayo clínico se considere ético es que se respeten los derechos fundamentales de la persona y que exista una duda razonable sobre la relación beneficio/riesgo que se puede obtener con cada una de las opciones comparadas, concepto que se denominó *equipoise* por Bradford Hill.
- \* **Beneficencia:** Principio de bioética según el cual se debe tratar a las personas protegiéndolas de daños y asegurando su bienestar, lo que implica no hacer daño, maximizar el beneficio y minimizar el riesgo.
- \* **Justicia:** Principio de bioética, según el cual se debe tratar a todos los seres humanos con consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos y en especial de los menos favorecidos. Para ello, es necesario distribuir los beneficios y cargas de la investigación de forma equitativa.
- \* **No maleficencia:** Principio de bioética que obliga a no hacer nada malo, aunque alguien lo pida. Es maleficente la realización de un ensayo clínico que no va a tener



validez científica, porque la hipótesis no sea plausible o porque el diseño no sea metodológicamente correcto.

## 2.1. PRINCIPIOS ÉTICOS BÁSICOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El principal problema de un ensayo clínico, en tanto en cuanto estudio experimental, siempre es de índole ética. En cuanto a la protección de los derechos de los pacientes, la realización de un ensayo clínico plantea los siguientes problemas éticos:

- cuando se trata a un paciente con un medicamento de eficacia desconocida, se está impidiendo que sea tratado con un medicamento cuya eficacia sí puede estar suficientemente contrastada;
- la asignación de los pacientes a los tratamientos se debe efectuar al azar, impidiéndoles que elijan el tratamiento que prefieren;
- el paciente, y, habitualmente, el propio médico, desconocen el tratamiento asignado, lo que puede conllevar una inquietud adicional sobre los resultados;
- lo mismo ocurre cuando los pacientes son informados de que pueden ser tratados con un placebo; y
- el paciente puede ser sometido a exploraciones que no son imprescindibles para el adecuado seguimiento de su enfermedad.

Éticamente, en un ensayo clínico un sujeto sólo debería poder ser aleatorizado si el médico que lo trata no tiene pruebas claras de la superioridad de un tratamiento sobre el otro. Si estas pruebas existen, la asignación aleatoria no se considera ética.<sup>50</sup>

La Directiva 2003/63/CE establece que, en general, los ensayos clínicos se efectuarán en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo. En la medida de lo posible, y muy especialmente en ensayos en los que el

efecto del producto no pueda medirse objetivamente, se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ciego).<sup>34</sup>

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en su art. 60, garantiza el respeto a los postulados éticos, disponiendo que:

1. Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki.
2. No podrá iniciarse ningún ensayo clínico en tanto no se disponga de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.
3. Con el fin de evitar investigaciones obsoletas o repetitivas, sólo se podrán iniciar ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas propuestas, siempre que sobre las mismas existan dudas razonables.
4. El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de un testigo, al menos, un testigo mayor de edad y con capacidad de obrar. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa.

En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo.

Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias.

El Real Decreto 223/2004 dispone que el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la

documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a. La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b. La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.
- c. Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.
- d. La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo.
- e. La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo).
- f. Las previsiones para el seguimiento del ensayo.
- g. La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- h. La idoneidad de las instalaciones.
- i. La idoneidad de la información escrita para 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.
- j. El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo.
- k. 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, que han de constar en el contrato.
- l. El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

Las cuestiones indicadas en los párrafos g, h y k deberán ser evaluadas para cada uno de los centros implicados en el ensayo clínico.

## **2.2. NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA**

De acuerdo con la legislación del Estado (art. 58 de la Ley de Garantías y art. 34 del Real Decreto 223/2004) y de la Directiva Comunitaria 2001/20/CE, todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, serán 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.

Las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) son un conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos.

Los **principios de la BPC** son los siguientes:

1. Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración Helsinki, los cuales son consistentes con la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
2. Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles en relación con el beneficio previsto para el sujeto individual del ensayo y para la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos.
3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo, que ha recibido una revisión previa y una opinión favorable/aprobación de un Comité Ético Independiente.
7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas que afectan a los mismos deben ser siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso de un odontólogo cualificado.
8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe ser cualificado, por educación, formación y experiencia, para realizar su labor.
9. Se debe obtener un consentimiento informado, dado libremente, de cada sujeto, previamente a su participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

11. Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.
12. Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.
13. Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

### **2.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

La valoración del consentimiento informado debe contemplar los apartados que se señalan en el art. 7 del Real Decreto 223/2004.<sup>51</sup>

1. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico.
2. Todas las personas implicadas en un ensayo clínico evitarán cualquier influencia sobre el sujeto participante en el ensayo.
3. El consentimiento informado es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades. El documento de consentimiento informado acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado.
4. El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declaran por escrito bajo su responsabilidad. En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito.

Deberá el médico, y no el sujeto del ensayo, probar que existió el consentimiento. La carga de la prueba corresponderá en estos supuestos al facultativo. Un documento escrito de consentimiento informado ofrece mejor garantía que un consentimiento verbal de que se han seguido procedimientos estandarizados. En la práctica, el grado de comprensión y la libertad de los pacientes para prestar su consentimiento no son óptimos: las barreras

culturales y emocionales entre una persona enferma y un médico son inevitables, con una asimetría de conocimientos y de poder.

5. En los casos de menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal, tras haber recibido y comprendido la información mencionada. 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, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento.

6. En el caso excepcional en que por la urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, este hecho será informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que ha dado lugar al mismo. Únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente, y si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

El sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse a ensayos clínicos con interés terapéutico particular para el paciente.

7. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado 2007; nº 159, de 4 de julio.
2. LEY 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado 2002; nº 274, de 15 de noviembre.

3. LEY Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado 1999; nº 298, de 14 de diciembre.
4. LEY 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado 1986; nº 102, de 29 de abril.
5. LEY 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado 2003; nº 128, de 29 de mayo.
6. LEY 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. Boletín Oficial del Estado 2003; nº 280, de 22 de noviembre.
7. LEY 55/2003, de 16 de diciembre, del Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud. Boletín Oficial del Estado 2003; nº 301 de 17 de diciembre.
8. REAL DECRETO 63/2006, de 27 de enero, por el que se aprueba el Estatuto del personal investigador en formación. Boletín Oficial del Estado 2006; nº 29, de 3 de febrero.
9. REAL DECRETO 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos. Boletín Oficial del Estado 1993; nº 128, de 29 de mayo.
10. REAL DECRETO 2043/1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio. Boletín Oficial del Estado 1994; nº 281, de 24 de noviembre.
11. ORDEN de 14 de abril de 2000 por la que se adaptan al progreso técnico los anexos del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de Buenas Prácticas de Laboratorio. Boletín Oficial del Estado 2000; nº 103, de 29 de abril.
12. REAL DECRETO 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos. Boletín Oficial del Estado 2000; nº 173, de 20 de julio.
13. INSTRUMENTO de Ratificación del Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, hecho en Estrasburgo el 18 de marzo de 1986. Boletín Oficial del Estado 1990; nº 256, de 25 de octubre.
14. DECISIÓN DEL CONSEJO de 23 de marzo de 1998 relativa a la celebración por la Comunidad del Convenio Europeo sobre la protección de los animales vertebrados

utilizados con fines experimentales y otros fines científicos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas ES de 24 de agosto de 1999. L 222/29.

15. INSTRUMENTO de Ratificación del Protocolo de Enmienda al Convenio Europeo para la protección de los animales vertebrados utilizados para fines experimentales u otros fines científicos, hecho en Estrasburgo el 22 de junio de 1998. Boletín Oficial del Estado 2005; nº 294 de 9 de diciembre.

16. REAL DECRETO 223/1988, de 14 de marzo, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Boletín Oficial del Estado 1988; nº 67, de 18 de marzo.

17. REAL DECRETO 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Boletín Oficial del Estado 2005; nº 252 de 21 de octubre.

18. REAL DECRETO 120/2003, de 31 de enero, por el que se regulan los requisitos para la realización de experiencias controladas con fines reproductivos, de fecundación de ovocitos o tejido ovárico previamente congelados, relacionadas con las técnicas de reproducción humana asistida. Boletín Oficial del Estado 2003; nº 40, de 15 de febrero.

19. REAL DECRETO 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes. Boletín Oficial del Estado 2004; nº 262, de 30 de octubre.

20. ORDEN SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares. Boletín Oficial del Estado 2006; nº 42, de 18 de febrero.

21. REAL DECRETO 1301/2006, de 10 de noviembre, 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. Boletín Oficial del Estado 2006; nº 270, de 11 de noviembre.

22. LEY 7/2003, de 20 de octubre, de la Comunidad Autónoma de Andalucía, por la que se regula la investigación en Andalucía con preembriones humanos no viables para la fecundación *in vitro*. Boletín Oficial del Estado 2003; nº 279, de 21 de noviembre



23. LEY 1/2007, de 16 de marzo, de la Comunidad Autónoma de Andalucía, por la que se regula la investigación en reprogramación celular con finalidad exclusivamente terapéutica. Boletín Oficial del Estado 2007; nº 89, de 13 de abril.
24. LEY 11/2007, de 26 de noviembre, de la Comunidad Autónoma de Andalucía, Reguladora del Consejo Genético, de protección de los derechos de las personas que se sometan a análisis genéticos y de los bancos de ADN humano en Andalucía. Boletín Oficial del Estado 2008; nº 38, de 13 de febrero.
25. REAL DECRETO LEGISLATIVO 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia. Boletín Oficial del Estado 1996; nº 97, de 22 de abril.
26. LEY 23/2006, de 7 de julio, por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril. Boletín Oficial del Estado 2006; nº 162, de 8 de julio.
27. INSTRUMENTO de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Boletín Oficial del Estado 1999; nº 251, de 20 de octubre.
28. INSTRUMENTO de Ratificación del Protocolo Adicional para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos, hecho en París el 12 de enero de 1998. Boletín Oficial del Estado 2001; nº 52, de 1 de marzo.
29. DECLARACIÓN de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. En: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>
30. EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines. Chapter V. Guidelines on good clinical practice (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95) (1996).
31. Normas de la Buena Práctica Clínica. 1ª ed. Madrid. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008.
32. Buena Práctica Clínica y normativa de referencia en España. 1ª ed. Madrid. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008.

33. DIRECTIVA 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea ES de 1 de mayo de 2001. L 121/34.
34. DIRECTIVA 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea ES de 27 de junio de 2003. L 159.
35. DIRECTIVA 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, 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. Diario Oficial de la Unión Europea ES de 9 de abril de 2005. L 091.
36. REGLAMENTO (CE) nº 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) no 1768/1992, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea ES de 27 de diciembre de 2006. L 378/20.
37. REAL DECRETO 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado 1993; nº 114, de 13 de mayo.
38. LEY 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Boletín Oficial del Estado 1990; nº 306, de 22 de diciembre.
39. LEY 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. Boletín Oficial del Estado 2002; nº 313 de 31 de diciembre.
40. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado 2006; nº 178, de 27 de julio.
41. REAL DECRETO 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado 2004; nº 33, de 7 de febrero.
42. 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. Boletín Oficial del Estado 2007; nº 38, de 13 de febrero.

43. ORDEN SCO/362/2008, de 4 de febrero, por la que se modifica la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero. Boletín Oficial del Estado 2008; nº 41, de 16 de febrero.

44. RESOLUCIÓN de 23 de mayo de 2006, de la Secretaría General de Calidad y Modernización, por la que se aprueba el nuevo modelo de contrato económico para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 2006; nº 107, de 6 de junio.

45. Dal Re R, García Losa M. Auditorías en la investigación clínica con fármacos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98(8): 311-3

46. Califf RM, Karnash SL, Woodlief LH. Developing systems for cost-effective auditing of clinical trials. *Control Clin Trials* 1997; 18(6): 651-60; discusión en 661-6

47. Anónimo. La ética en la investigación clínica: el caso Halushka. *Investigación Clínica y Bioética* 1992; (1): 3-4

48. Laporte JR. *Principios básicos de investigación clínica*. 2ª ed. Barcelona: Ed. Ergon; 2001

49. Gracia D. Entre el ensayo clínico y la ética clínica: las buenas practicas clínicas. *Med Clin (Barc)* 1993; 100(9): 333-6

50. Levine RJ. Ethics of clinical trials. Do they help the patient? *Cancer* 1993; 72(Supl 9): 2805-10

51. Lamas Meilán MM, Pita Fernández S. El Consentimiento Informado en los ensayos clínicos. *Cad Aten Primaria* 1998; 5: 99-103