

Hablemos de...

La nueva normativa de ensayos clínicos

FRANCISCO ABAD Y ESTHER MARTÍNEZ

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Instituto Teófilo Hernando. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

En España hay una amplia legislación que regula los ensayos clínicos con medicamentos. Inicialmente fueron regulados por la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento¹, y el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos², que estaba en vigor hasta hace 1 año. Hoy día se aplica la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001³, y su transposición a la legislación española con el nuevo Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que

se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, que entró en vigor el 1 mayo de 2004⁴, y para los ensayos clínicos con productos sanitarios a través de la circular 07/2004 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁵.

La Directiva 2001/20/CE pretende simplificar y armonizar las legislaciones de los estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos³, lo que ha supuesto una serie de cambios en la normativa española sobre ensayos clínicos que vamos a revisar a continuación.

Puntos clave

- La nueva normativa sobre ensayos clínicos pretende armonizar las legislaciones de los estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos.
- Se considera ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos para determinar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacodinámicos, para detectar las reacciones adversas y/o para estudiar la farmacocinética de los medicamentos.
- El principal cambio introducido con la nueva normativa consiste en la instauración del dictamen único por el comité ético de referencia para toda España en los ensayos clínicos multicéntricos.
- Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si previamente se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los posibles daños y perjuicios.
- El promotor debe suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, tanto el que se investiga como el que se utiliza como referencia.

Definición de ensayo clínico

El Real Decreto 223/2004⁴ ha modificado ligeramente las definiciones recogidas en la Ley del Medicamento¹ y el Real Decreto 561/1993². En la actualidad se considera ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacodinámicos, y/o para detectar las reacciones adversas, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. Se considera medicamento en investigación la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

De acuerdo con estas definiciones, legalmente se considera ensayo clínico prácticamente a cualquier investigación que se

La Directiva europea 2001/20/CE pretende armonizar y simplificar las legislaciones de los estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos.

realice en seres humanos con medicamentos, pero el Real Decreto 223/2004 especifica dos situaciones que no tienen la consideración de ensayo clínico: los estudios observacionales y el uso compasivo⁴.

El Real Decreto 223/2004 indica que un estudio observacional es un estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (las establecidas en la autorización de comercialización)⁴. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado está claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. En este caso no se aplica a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizan métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Se entiende por uso compasivo de medicamentos la administración de un medicamento en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, a un solo paciente o pacientes aislados, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización⁴.

El Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en España entró en vigor el 1 mayo de 2004.

Se considera ensayo clínico prácticamente cualquier investigación que se realice en seres humanos con medicamentos, excluyendo los estudios observacionales y el uso compasivo.

En los ensayos clínicos se deben respetar los derechos de los sujetos y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos.

De estas definiciones podemos deducir que la finalidad de la utilización de los medicamentos es lo que define si se trata de un ensayo clínico o no. Cuando la finalidad es investigar el efecto de un medicamento o producto sanitario se trata de un ensayo clínico. Si el objetivo final es tratar al paciente con la mejor medicación disponible, tanto si está comercializada para esa indicación (estudio observacional) como si no está autorizada para esa indicación (uso compasivo), no se tratará de un ensayo clínico.

El Real Decreto 223/2004 recoge expresamente las condiciones que se deben cumplir para poder realizar ensayos clínicos en grupos de población vulnerables, como los menores o los sujetos incapacitados⁴. El promotor debe poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos en los que se vaya a incluir a menores, a diferencia del Real Decreto 561/1993 que indicaba que se debía notificar individualmente al Ministerio Fiscal cada caso para el que su representante legal diese el consentimiento². De este modo se simplifica la realización del ensayo.

Aunque el consentimiento informado es fundamental para la realización de ensayos clínicos, el Real Decreto 223/2004⁴ indica dos situaciones en las que podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo: cuando hay un riesgo inmediato grave para

Postulados éticos

La legislación vigente define una serie de postulados éticos que se deben respetar en todos los ensayos clínicos realizados en seres humanos⁴:

1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos.

2. En los ensayos clínicos se deben respetar los derechos de los sujetos y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se debe salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos. Es necesario obtener y documentar el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo. Los 4 principios básicos de la bioética son: no maleficencia, justicia (entendida como justicia distributiva), autonomía o respeto por las personas y beneficencia⁶.

3. Sólo se pueden realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

- Disponer de suficientes datos científicos, farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.
- Que la información buscada suponga un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él.
- Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes.

4. No se pueden llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas, ya que si no van a aportar ningún conocimiento nuevo los beneficios serán inferiores a los riesgos, por bajos que éstos sean.

la integridad física o psíquica del sujeto y se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica, o cuando el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En estos casos, siempre que las circunstancias lo permitan, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. El paciente o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo, si procediera.

El consentimiento del paciente se debe obtener por escrito siempre que sea posible.

En los ensayos clínicos, el consentimiento se debe pedir por escrito siempre que sea posible. Solamente se debe utilizar el consentimiento oral ante testigos cuando el paciente no pueda escribir, o el consentimiento del representante cuando el paciente esté incapacitado. El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto⁴.

Procedimiento de evaluación de los ensayos clínicos

El procedimiento de evaluación de ensayos clínicos se ha modificado de forma sustancial con la nueva normativa. Al igual que hasta ahora, para la realización de ensayos clínicos se precisa el dictamen favorable del CEIC correspondiente, la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La nueva normativa permite que el dictamen y la autorización se puedan solicitar de forma simultánea y no consecutiva, lo que permite ahorrar tiempo⁴. Además, establece los plazos máximos para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: habitualmente 60 días (35 días para las modificaciones), pero se amplía a 90 días en el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente. Durante este tiempo solamente se puede solicitar una vez información complementaria al promotor y, en tal caso, se suspende el cómputo del plazo de evaluación hasta que se recibe la información solicitada³⁻⁴.

De acuerdo con el Real Decreto 223/2004⁴, el CEIC es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que 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.

El principal cambio introducido con la nueva normativa consiste en la instauración del dictamen único para toda España en los ensayos clínicos multicéntricos con independencia del número de CEIC implicados, para lo que el

La nueva normativa permite que el dictamen del CEIC y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se puedan solicitar de forma simultánea.

El principal cambio introducido con la nueva normativa consiste en la instauración del dictamen único del comité ético de referencia para toda España en los ensayos clínicos multicéntricos.

El CEIC de referencia se encarga de establecer el dictamen final después de tener en cuenta la opinión de todos los CEIC implicados, que sólo es vinculante para los aspectos locales.

promotor debe elegir un CEIC que actuará como comité de referencia. El CEIC de referencia se encarga de establecer el dictamen final después de tener en cuenta la opinión de todos los CEIC implicados. Para organizar este sistema se ha creado una base de datos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (conocida como SIC-CEICS) a la que todos los CEIC se conectan a través de Internet para introducir sus comentarios. Los informes de los CEIC implicados deben ser tenidos en cuenta pero solamente son vinculantes para los aspectos locales^{7,8}. El dictamen único no se aplica a los ensayos clínicos con productos sanitarios⁵.

Con el objeto de facilitar el dictamen único, está previsto crear un Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica dependiente del Ministerio de Sanidad⁴, pero que todavía no está operativo.

En la nueva normativa se recoge la documentación que se debe presentar para la evaluación del protocolo, que incluye un formulario y número identificador (número EudraCT) iguales para toda Europa⁷. El promotor debe presentar toda la documentación simultáneamente a todos los CEIC implicados indicando cuál es el CEIC de referencia. Se han establecido una serie de plazos para que todos los CEIC funcionen de forma coordinada⁸. De esta forma, los protocolos y las modificaciones se deben presentar los días laborables del 1 al 5 de cada mes y la respuesta a las aclaraciones solicitadas los días laborables del 16 al 20 de cada mes. Todos los CEIC deben reunirse entre el día 21 y fin de mes con el objeto de evaluar los protocolos, las modificaciones y las respuestas a aclaraciones que se hayan recibido en ese mes, y comunicar su opinión antes del día 3 del mes siguiente. El CEIC de referencia debe notificar el dictamen antes del día 15 y, si se solicitan aclaraciones, se deberá presentar la respuesta a éstas entre los días 16 y 20 del mes en curso o, a lo sumo, del mes siguiente. Si un CEIC implicado no ha remitido su informe en el plazo fijado, se considera que su opinión es desfavorable y no se podrá aprobar ese centro.

Los CEIC que actúen como CEIC de referencia tienen que hacer necesariamente dos reuniones al

mes: una para la evaluación de los nuevos ensayos, modificaciones relevantes y respuestas a aclaraciones previamente solicitadas (entre el día 21 y fin de mes), y otra para la revisión de los informes de los CEIC implicados y elaboración del dictamen correspondiente (entre el día 4 y 15 de cada mes)⁸.

Con la forma en la que se ha regulado la aplicación de la nueva legislación en España, la carga de trabajo para los CEIC ha aumentado de forma importante y esto no se ha traducido en una mayor rapidez de aprobación. Como el CEIC de referencia debe dejar tiempo suficiente para que todos los CEIC implicados puedan hacer sus comentarios, el plazo hasta el dictamen final suele ser muy próximo a los 60 días, a diferencia de lo que ocurría previamente, cuando en los CEIC que

funcionaban con agilidad era de alrededor de 30 días, similar a lo estipulado en otros países europeos⁹.

La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se considera otorgada si ésta no comunica objeciones en el plazo de 60 días naturales, siempre y cuando se haya notificado el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo. No obstante, es necesaria la aprobación expresa en los ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica (primer ensayo con un principio activo) y los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática y medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

El seguro

De acuerdo con el Real Decreto 223/2004⁴, 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 los sujetos participantes, 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. Aunque se hagan estas excepciones, habitualmente el CEIC y/o el director del centro donde se va a realizar el ensayo suelen exigir un seguro, porque el seguro normal del sistema sanitario excluye ensayos clínicos y porque el Real Decreto 223/2004 especifica que, en ausencia

Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si previamente se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los posibles daños y perjuicios.

de seguro, el promotor, el investigador principal y el centro serán responsables solidariamente del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven⁴. También señala

que, con el objeto de fomentar la investigación, la Administración pública podría encargarse de contratar un seguro cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de esa Administración, pero hasta ahora ha sido difícil conseguir que esto ocurra.

La nueva normativa aumenta el importe mínimo del seguro de responsabilidad a 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico (o como renta anual de 25.000 euros por cada sujeto), pudiéndose establecer como capital asegurado máximo un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros⁴.

Las obligaciones del promotor

El promotor debe suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación (tanto el que se investiga como el que se utiliza como referencia), y garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas.

Esto dificulta enormemente la realización de ensayos clínicos promovidos por investigadores particulares o sociedades científicas, a pesar de que el Real Decreto 223/2004 indica que, excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro⁴.

El promotor debe notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los CEIC implicados el final del ensayo en el plazo de 90 días, o 15 días en caso de

El promotor debe suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, tanto el fármaco que se investiga como el que se utiliza como referencia.

Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico se deben reflejar en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros.

terminación anticipada, con un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta y, en su caso, las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo⁴. En el plazo de 1 año desde el final del ensayo, el promotor debe remitir un resumen del informe final sobre los resultados del ensayo. Cuando la duración del ensayo sea superior a 1 año, es necesario además enviar un informe anual sobre la marcha del ensayo⁴.

El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al

CEIC que aprobó el estudio⁴, lo cual no es tarea fácil porque depende también de que las revistas acepten los trabajos a publicar. Parecería más razonable permitir hacerlos públicos por otros procedimientos. De hecho, ya se indica que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página web información referente al título del ensayo, promotor, centros implicados, patología y población en estudio de los ensayos clínicos autorizados, siempre que no haya oposición por parte del promotor del ensayo⁴.

El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados.

Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico se deben reflejar en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo, que debe ser conocido por el CEIC correspondiente. Para agilizar los trámites, las administraciones sanitarias competentes para cada servicio de salud deberían establecer los requisitos comunes y las condiciones de financiación⁴, así como el modelo de contrato, pero de momento cada centro dispone de un contrato diferente, lo que complica los trámites burocráticos.

Conclusión

La nueva normativa sobre ensayos clínicos que entró en vigor el 1 de mayo de 2004 pretende armonizar la evaluación de ensayos clínicos en toda la Comunidad Europea. Una de las principales novedades es que un solo comité ético (denominado CEIC de referencia) emite un dictamen único por país para los ensayos clínicos multicéntricos. Su intención es agilizar los

plazos de evaluación de los ensayos clínicos, pero en España todavía no se ha conseguido si nos comparamos con otros países europeos. Por este motivo, será necesario mejorar el sistema de organización de la evaluación ética en España si queremos ser competitivos con otros países de nuestro entorno.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

1. Ley 25/1990, de 20 de noviembre, del Medicamento. B.O.E. de 22 de diciembre de 1990.
2. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. B.O.E. de 13 de mayo de 1993.
3. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001, 1529), relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 1 de mayo de 2001. L. 121/34-44.
4. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. B.O.E. de 7 de febrero de 2004.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular nº 07/2004. Investigaciones clínicas con productos sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es>
6. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos: fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Ediciones Doyma S.A.; 1994.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión 15 de julio 2004) (consultado 21-3-05). Disponible en: <http://www.agemed.es>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Anexo 2 (versión 30 de abril de 2004). Criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los CEIC (consultado 21-3-05). Disponible en: <http://www.agemed.es>
9. Dal-Ré R. El dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos: la nueva normativa española en el entorno europeo. Med Clin (Barc). 2005;124:263-5.

Actualización **Pancreatitis crónica**

Etiología y clínica de la pancreatitis crónica

Antoni Farré

Aplicación diagnóstica y terapéutica de la ultrasonografía endoscópica en la pancreatitis crónica

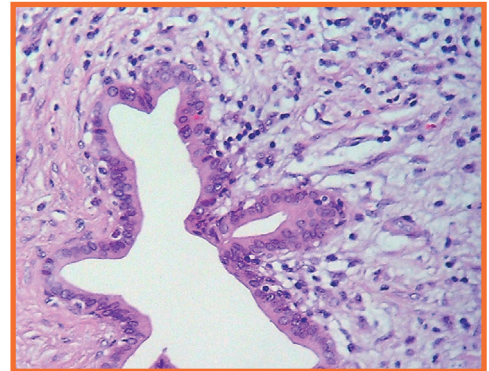
María Pellicer, Glòria Fernández-Esparrach y Àngels Ginés

Complicaciones vasculares de la pancreatitis crónica

Luis Sabater, Julio Calvete y Salvador Lledó

Tratamiento del dolor abdominal en pacientes con pancreatitis crónica

Xavier Molero



Implicaciones clínicas de la investigación básica

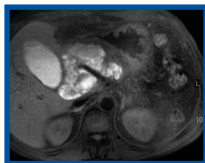
Genotipos del virus de la hepatitis B

Dolores Quintetto y Javier Salmerón

El lugar en terapéutica de...

S-Adenosilmetionina y el hígado

José M. Mato y M. Luz Martínez-Chantar



Revisión técnica diagnóstica

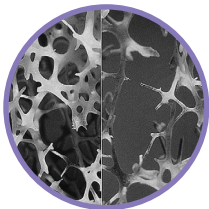
Evaluación de la gravedad de la pancreatitis mediante resonancia magnética

F.J. Irurzun, J.I. Gallego y L. Concepción

Ensayos clínicos y práctica clínica

Pentoxifilina en la hepatitis alcohólica

Eduard Cabré



Prevención de...

Osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal

Eugeni Doménech y E. García-Planella

Ventana a otras especialidades

¿Para qué sirven las determinaciones farmacocinéticas en la práctica clínica?

Azucena Aldaz

Hablemos de...

Aspectos éticos del trasplante de órganos de donante vivo

Juan Monés y José Terés