

## **MARCO LEGAL DE LA INVESTIGACIÓN EN HUMANOS.**

Dr. M. De Frutos. Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del área de Burgos.

La investigación clínica en España, fundamentalmente se orienta al estudio de efectos de medicamentos. En el ámbito de la Atención Especializada o de la primaria, la mayoría constituyen estudios clínicos en fase III, orientados a la valoración de eficacia y seguridad de nuevos fármacos.

Los Promotores son, en la mayoría de las ocasiones, la industria farmacéutica, pero en otros casos, la idea y el desarrollo de la investigación surge de grupos de trabajo interesados en aspectos particulares. La experiencia del Comité Ético de Investigación Clínica de Burgos durante estos últimos diez años, se muestra en la figura 1.

En España, el R.D. 561/1993 estableció los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, desarrollando el título III de la Ley del Medicamento de 1990.

En el año 2001 se publicó una Directiva del Parlamento Europeo en 2001 con el objetivo de armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea. Por este motivo, ha sido necesaria la modificación de la legislación española en esta materia y el resultado final es el R.D. 223/2004, que sustituye al referido anterior de 1993.

En este documento se han tenido en cuenta:

- La Directiva del Parlamento Europeo de 2001
- La ley de 21 de noviembre de 2002 reguladora de los derechos del paciente
- Los principios básicos para la realización de ensayos clínicos en humanos (p.e la declaración de Helsinki).
- Las normas para la protección de los datos personales.

En este tema, comentaremos los aspectos más importantes de este nuevo R.D., que han de ser tenidos en cuenta en desarrollo del diseño y la realización de un proceso de investigación clínica.

## **A.- DEFINICIONES:**

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

**Estudio observacional.-** Los medicamentos se prescriben de manera habitual de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica establecidas en la autorización de comercialización. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual en la práctica clínica.

**Promotor.-** Individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

**Investigador.-** Médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

**Protocolo.-** Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización del ensayo.

**Sujeto del ensayo.-** Individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación o bien como control.

**Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).-** Organismo independiente encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de emitir un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores, la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo a fin de obtener su consentimiento..

## **B.- PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO**

Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos humanos y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica, con seres humanos.

Solamente se podrán iniciar cuando el CEIC correspondiente 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.

**Consentimiento informado.**- Decisión escrita, fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico, adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento después de haber sido informada acerca de su naturaleza, implicaciones y riesgos.

El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes así como las condiciones en que se llevará a cabo. Se documentará mediante una hoja de información que contendrá únicamente información relevante, expresado en términos comprensibles.

**Seguro del ensayo.**- Solo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra daños y perjuicios derivados del ensayo. El Promotor es el responsable de la contratación.

### **C.- PAPEL DE LOS COMITES ETICOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA.**

Los CEICs están formados al menos por nueve miembros (Han de contar con Farmacólogo, Farmacéutico de hospital, Diplomado en enfermería, dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias y uno Licenciado en Derecho). La composición del Comité de Burgos está acreditada por la Junta de Castilla y León.

En la Comunidad de Castilla y León, los CEICs se renuevan bianualmente.

Actualmente, la periodicidad de las reuniones debe ser mensual

Cada CEIC debe elaborar sus propios Procedimientos de trabajo

### **D.- PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO:**

El Promotor debe solicitar al CEIC, por escrito, el dictamen, acompañando la siguiente documentación:

- Protocolo del ensayo
- Manual del investigador
- Documentos referentes al Consentimiento informado
- Documentos sobre idoneidad del investigador (Currículum, etc)
- Documentos sobre idoneidad de las instalaciones
- Remuneración a los investigadores
- Copia de la póliza del seguro
- Procedimientos utilizados para el reclutamiento de los sujetos
- Compromiso del investigador para participar en el ensayo.

Las decisiones del CEIC para autorizar o no un ensayo clínico se basan en las siguientes cuestiones:

- a.- Pertinencia del ensayo.
- b.- Pertinencia del diseño para obtener las conclusiones fundamentales
- c.- Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo.
- d.- La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles.
- e.- La justificación de un grupo control
- f.- Previsiones de seguimiento del ensayo.
- g.- Idoneidad del investigador y sus colaboradores
- h.- Idoneidad de las instalaciones donde se realice el ensayo
- i.- Idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo.
- k.- El seguro previsto.
- l.- Las previsiones de remuneración a investigadores o sujetos participantes.
- m.- Plan previsto de reclutamiento de los sujetos.

Procedimiento para la emisión del dictamen:

A.- En estudios unicéntricos.- El único CEIC participante tiene un periodo de 60 días para evaluar el protocolo, solicitar información complementaria si se requiere y emitir el dictamen en el término de 60 días. Las decisiones en el caso de terapia génica, el periodo de respuesta se amplía hasta 90 días.

B.- En estudios multicéntricos:

Uno de los condicionantes del nuevo Decreto es la obtención de un dictamen único para todo el Estado español. Hasta el pasado uno de mayo, fecha que entró en vigor esta Ley, cada CEIC que valoraba un ensayo clínico podía autorizar o no la realización del mismo en el Centro seleccionado, por tanto, si un Promotor deseaba realizar un estudio

en 10 hospitales españoles, se necesitaba la aprobación de 10 CEICs y podría darse el caso de ser aprobado en ocho y denegado en dos.

Con el nuevo Decreto, se consigue el dictamen único: De todos los CEICs participantes, uno de ellos actuará como Comité de referencia, será elegido por el Promotor y emitirá el dictamen de aprobación o denegación válido para el resto de los comités participantes. El resto de los Comités que participen en ese Ensayo, solo pueden decidir la aprobación o denegación “local” valorando la capacidad del Investigador de ese Centro y los medios disponibles para su llevada a cabo. Los CEICs locales también emitirán un informe global sobre el ensayo que deberá ser tenido en cuenta por el CEIC de referencia, pero no es vinculante.

En el Ministerio de Sanidad se ha creado un Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica que coordina el proceso (Figura 2).

El periodo de respuesta para el CEIC de referencia es igual que en el apartado anterior.

Modificaciones relevantes del protocolo.- Cualquier modificación de las condiciones autorizadas para un ensayo clínico y que se considere relevante, no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del CEIC correspondiente y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El CEIC tiene un periodo de respuesta máximo de 35 días desde la recepción de la solicitud de la enmienda.

#### **E.- INFORME FINAL.-**

Finalizado el ensayo clínico, en el plazo de 90 días, el Promotor notificará a la AEMPS y a los CEICS implicados la finalización del ensayo. Emitirá un resumen del informe final en el plazo de un año.

Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario que el Promotor remita un informe anual sobre la marcha del ensayo.

#### **F.- ASPECTOS ECONÓMICOS.-**

Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo, quedarán reflejados en un contrato entre el Promotor y cada una de los Centros (Director Gerente) donde se realice el ensayo.

## **G.- NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA.**

Todos los ensayos clínicos con medicamentos deberán llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. (Figura 3). Se describen las diferentes responsabilidades del Promotor, el Monitor que controla el estudio y el Investigador de cada Centro. La verificación del cumplimiento de estas normas puede ser controlada tanto por la AEMPS, como por la Junta de Castilla y León.

## **H.- VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN.**

**Acontecimiento adverso.**- Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento

El investigador comunicará inmediatamente al Promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo aquellos que se señale en el protocolo que no requieren comunicación inmediata.

## **I.- ENSAYOS CLÍNICOS CON MENORES.**

Solamente se puede realizar si cumplen las siguientes condiciones:

- a.- Que sean de interés específico para la población que se investiga.
- b.- Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. Los beneficios esperados superan a los riesgos.
- c.- El CEIC debe contar con la opinión de expertos en pediatría
- d.- El consentimiento previo se obtendrá de los padres o representante legal. El menor también recibirá información sobre riesgos y beneficios según su capacidad de entendimiento
- e.- El Promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya autorización incluya a menores.
- f.- Estos mismos criterios se han de aplicar en caso de discapacitados, excepto el punto e.