

## LA MODIFICACIÓN DEL MARCO NORMATIVO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

**(Novedades introducidas en el RD 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos)**

*Nuria Maria Garrido Cuenca*

*Profesora Titular Derecho Administrativo  
Master en Derecho Sanitario y Bioética  
Universidad de Castilla-La Mancha*

*Fecha de publicación: 15 de enero de 2016*

### **1. El nuevo marco europeo de investigación clínica: agilidad y armonización**

La regulación de la investigación clínica en la Unión Europea ha sido objeto de una profunda transformación en los dos últimos años, al objeto de solucionar importantes lastres de los procedimientos de autorización de ensayos clínicos, que venían provocando un severo descenso de nuestra cuota investigadora (entre 2007 y 2011 las autorizaciones decrecieron a un promedio anual del 18% en la UE). Los procesos excesivamente complejos y burocratizados y la fragmentación de las autorizaciones entre las distintas autoridades a nivel europeo e interno serán las principales rémoras que intentará solventar el **Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano**, que deroga la anterior Directiva 2001/20/CE. Sus pilares serán la simplificación de procedimientos, el acortamiento de plazos, la exigencia de transparencia de los resultados, el establecimiento de un marco armonizado de autorización con un sistema único de evaluación y el establecimiento de mecanismos de cooperación transfronteriza permitiendo la participación de pacientes en ensayos clínicos de otros Estados, especialmente interesante en la investigación clínica de medicamentos huérfanos para el tratamiento de patologías poco frecuentes. Mucho más detallado que la norma precedente, revela una orientación más economicista que el tiempo dirá si mantiene el equilibrio entre la investigación eficiente y de calidad y la protección de los derechos y la seguridad de los participantes. La posible aprobación tácita en caso de incumplimiento de plazos de emisión de informes por las autoridades competentes (que se acortan de 10 a 30 días), o la incorporación de la clasificación por

nivel de riesgo de los ensayos, introduciendo el ensayo “con intervenciones de poca intensidad” donde los requisitos y evaluación de seguridad se relajan sobremanera, deberán mantenernos atentos.

La elección como fuente normativa del Reglamento comunitario supone, como novedad resaltable frente a la anterior regulación, la aplicación directa para los Estados miembros, obligatoriamente a partir de mayo de 2016, manteniendo un complicado régimen transitorio potestativo para la solicitud de autorizaciones al amparo de la anterior Directiva, al menos en los 3 años siguientes a la fecha de publicación del Reglamento. Además, es de prever que la normativa comunitaria no será de plena aplicación hasta que el nuevo portal europeo de ensayos clínicos –continuador del EudraCT- sea plenamente operativo, lo que se calcula ocurrirá aproximadamente en octubre de 2018.

Aparte de este régimen transitorio de implementación, el Reglamento comunitario remite al desarrollo nacional determinadas cuestiones, destacando los aspectos organizativos que deben conducir a la posición única en la evaluación –especialmente en Estados con una sanidad altamente descentralizada como la nuestra-, los criterios de estimación de los aspectos éticos, la formalización del consentimiento informado, o los mecanismos de compensación.

## **2. La adaptación pionera del modelo europeo por el Estado español**

En este contexto, España ha decidido adelantar de forma pionera la puesta en marcha de la normativa comunitaria, con la publicación del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre (BOE 24 de diciembre). Lo que teóricamente puede suponer un atractivo para la industria, centros de investigación y profesionales e indudablemente una ventaja competitiva respecto al resto de Estados.

La norma española tiene por fin principal **adaptar nuestra legislación para la aplicación inmediata y futura del Reglamento comunitario y desarrollar las cuestiones de competencia nacional a las que se remite la norma europea**. Junto a ello, se corrigen aspectos deficientes que la aplicación de la anterior normativa había revelado, fundamentalmente referidos a la transferencia de resultados, la transparencia y la coordinación y delimitación de responsabilidades de los sujetos implicados. **La nota más más destacable es la simplificación de trámites y reducción de plazos**, delimitando los aspectos que evalúa la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y los Comités de Ética de la Investigación, para evitar duplicidades y garantizar la agilidad, primando en todo el proceso la **comunicación telemática de trámites**, obligatoria con escasas excepciones justificadas. Así se permite tramitar en paralelo los dos procedimientos que permiten el inicio de un ensayo: la autorización con dictamen favorable emitido por un Comité de Ética acreditado que será único y

vinculante y resolución favorable de la AEMPS y la puesta en marcha, con la autorización del centro participante y la firma del contrato con el promotor, que se podrá formalizar al mismo tiempo y se hará efectivo obtenida la autorización (art.17).

En segundo lugar, se aprovecha la norma para la reconversión o integración de los Comités Éticos de Investigación Clínica en los **Comités de Ética de la Investigación** (Capítulo IV), en cumplimiento de la Disposición Transitoria Tercera de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Con importantes novedades en su composición y funcionamiento, en el plazo de 2 años desde la entrada en vigor del Real Decreto, los anteriores Comités podrán ser acreditados como Comités de Ética de la Investigación por las Comunidades Autónomas, de acuerdo a los criterios establecidos en el capítulo IV de la norma, que incorpora requisitos adicionales teniendo en cuenta la especificidad de la investigación clínica con medicamentos.

Por este motivo y la exigencia europea de decisión única nacional para los ensayos, **la AEMPS pasa a ostentar el protagonismo** en la coordinación y supervisión del funcionamiento de los nuevos Comités, aparte de sus relevantes atribuciones en el procedimiento de autorización y ser el punto de contacto nacional requerido por el Reglamento comunitario. Se produce así una **centralización** del régimen hasta ahora aplicable, que requerirá un importante esfuerzo de colaboración, coordinación e intercambio de información entre los distintos actores, Agencia, Comités, autoridades competentes de las Comunidades Autónomas, que la norma se encarga de prever a lo largo de su articulado (art.11 sobre supervisión y coordinación de los Comités; arts. 18 y 19, sobre colaboración con estos y con las Comunidades Autónomas; art.44, sobre inspección y verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica; art.46, sobre sistemas de información; art.53, sistema y notificación de sospechas de reacciones adversas entre Agencia y Comunidades Autónomas). Este complejo sistema puede conllevar una minoración en la autonomía científica de los Comités, sobre los que, además, se relajan los requisitos de especialización requeridos. Sería deseable que la elección de sus miembros se supeditara a criterios plenamente objetivos.

En tercer lugar, el Real Decreto crea el **Registro español de estudios clínicos**, en desarrollo del art.62 del nuevo Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y productos Sanitarios (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio). Como responsabilidad de la AEMPS, el REec debe alojar en su página web la información obligatoria de todos los ensayos clínicos con medicamentos autorizados por imposición comunitaria. Pero nuestra norma ha decidido su ampliación al registro de los estudios postautorización observacionales con medicamentos y extenderlo a los estudios clínicos prospectivos fuera del ámbito de los medicamentos, en este supuesto como registro voluntario. Los artículos 47 y 48 de la norma regulan la información que deberá recoger el registro, el procedimiento para la publicación de un estudio y los datos

mínimos que debe recoger cada estudio (desarrollados en el Anexo), de acuerdo al conjunto mínimo de datos requerido en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la OMS, como medida necesaria de transparencia y exigencia de responsabilidad científica, ética y moral.

### **3. Principales contenidos: una norma compleja con continuas remisiones normativas y necesitado de implementación e instrucciones de ejecución**

El Reglamento consta de 13 Capítulos, 17 Disposiciones Adicionales y 3 Disposiciones Transitorias. Su Disposición Final primera modifica además el Estatuto de la AEMPS (RD 1275/2011, de 16 de septiembre) para crear en su seno un nuevo Comité de Productos Sanitarios, como órgano colegiado de asesoramiento científico, técnico y clínico en materia de seguridad, eficacia y calidad de estos, en calidad de autoridad competente y como organismo notificado. Sustituye al RD 223/2004, de 6 de febrero y deroga la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero por la que se establecían los principios y directrices de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación e importación de medicamentos en investigación de uso humano, que se incorporan y reagrupan ahora en el Capítulo IX “**Normas de buena práctica clínica**” y X “**Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica**”. El primero necesitará implementarse mediante un protocolo de aplicación y la publicación por la AEMPS de las directrices sobre buena práctica, de acuerdo a las normas de calidad de la Conferencia Internacional de Armonización sobre buena práctica clínica. Realmente contiene el reparto de competencias y obligaciones entre el promotor, el monitor y la figura ampliada del investigador, al objeto de fomentar la investigación con fines no comerciales. Importantes son las responsabilidades de publicación y divulgación de los resultados positivos o negativos de los ensayos en revistas científicas especializadas, independientemente de la publicación del informe de los resultados en el REec. El Capítulo X regulará el procedimiento de inspección del cumplimiento de las normas de buena práctica, repartido entre AEMPS y autoridades competentes de las Comunidades Autónomas, de acuerdo a las directrices que deberán elaborarse a nivel europeo.

El Capítulo I contiene una recopilación de **definiciones** a los efectos de la reglamentación aprobada que contienen alguna especificación respecto a los conceptos genéricos establecidos, fundamentalmente, en el Real Decreto Legislativo 1/2015. Como ya advirtió el Informe del Comité de Bioética de España sobre el proyecto de Real Decreto (Informe de 23 de julio de 2013 <http://www.comitedebioetica.es/documentacion/docs/Informe%20Proyecto%20Real%20Decreto%20Ensayos%20CI%20-%20CBE.pdf>) algunas de estas definiciones necesitarían una aclaración adicional, por ejemplo, la que intenta diferenciar entre reacciones adversas, reacciones adversas graves, graves e inesperadas y acontecimientos adversos. Uno de los elementos de novedad más interesantes es la estratificación de los



ensayos según el nivel de riesgo, de acuerdo a la nueva normativa comunitaria. Y en especial el denominado “**ensayo clínico de baja intervención**”, donde los requisitos de seguridad, protección del paciente y responsabilidad, indemnización y seguro son menos rigurosos. Estos ensayos son aquellos que se realizan cumpliendo estas condiciones: los medicamentos en investigación están ya autorizados (excluidos los placebos); según el protocolo de ensayo clínico, estos medicamentos se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización o su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados en algún Estado miembro sobre su seguridad y eficacia; y los procedimientos complementarios de diagnóstico y seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional mínimos para la seguridad de los sujetos, que es mínimo comparado con el de práctica clínica habitual en algún Estado miembro. Como señala el art.9 de la norma, los daños y perjuicios no precisan estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera, siendo suficiente el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario. Hay que señalar que en la redacción final se han eliminado (siguiendo las recomendaciones del Informe del Comité de Bioética) algunos supuestos dudosos que suponían una importante merma en la protección de los derechos de los sujetos participantes, como la que preveía la exclusión del deber de resarcimiento de aquellos daños que se incluyeran dentro de las reacciones adversas conocidas en el momento en el que el sujeto otorgara el consentimiento informado, convirtiendo este documento en un instrumento de exoneración de responsabilidad que pudiera propiciar la ampliación de presuntos efectos adversos a fin de evitar responsabilidades futuras.

**El Capítulo II de la norma desarrolla mínimamente el principio general vertebrador del marco regulatorio de los ensayos clínicos, la protección cualificada de los sujetos de ensayo y el consentimiento informado.** La norma deja bien claro, en consonancia con el apartado 6 de la Declaración de Helsinki, que en este marco los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos prevalecerán sobre cualquier otro interés, refiriéndose implícitamente al interés general y utilidad pública de la investigación y el derecho a la libertad de creación científica amparados también constitucionalmente. Es evidente que el carácter experimental del ensayo clínico, la posible ausencia de beneficio directo para el sujeto participante y la imprevisibilidad de las consecuencias exige un estricto régimen jurídico de garantía y protección más reforzado que el normalmente exigible en el ámbito de la medicina asistencial. El texto finalmente aprobado ha sido bastante modificado y reducido significativamente respecto a las versiones anteriores, fruto en lo esencial de las críticas vertidas por el Informe del Comité de Bioética, que veían un régimen ajeno y en parte contradictorio e incluso menos garantista que el régimen de información previsto de modo general en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Sin

embargo, la regulación final resulta demasiado escueta, siendo constantes las remisiones a la normativa europea de ensayos clínicos o a la interna de general aplicación, con pocas especificidades, como la prohibición de influencias indebidas, la contraprestación permitida por la participación, las reglas especiales de revocación del consentimiento, la recogida de muestras biológicas, o la permisividad de los ensayos clínicos en situaciones de urgencia. Se prevén, en fin, algunas disposiciones específicas para los ensayos clínicos con menores, con personas con capacidad modificada para prestar el consentimiento y con mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, con remisión a los arts. 30 y ss. del Reglamento comunitario.

El Procedimiento de **presentación, validación, evaluación y autorización de los ensayos se regula en el Capítulo V del Reglamento**, habiéndose optado por una regulación muy sucinta que remite constantemente a las normas del reglamento comunitario así como al futuro “memorando de colaboración” que recoja e identifique las respectivas responsabilidades de los Comités Éticos de Investigación con medicamentos y la propia AEMPS. Por tanto, este capítulo únicamente es comprensible con la lectura a tres de estos otros textos normativos o ejecutivos. Esta debe ser la razón por la que la AEMPS no ha tardado en publicar (16 de enero de 2016) en su página web el documento las instrucciones para solicitar de manera adecuada la realización de ensayos clínicos en España, <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf> . De esta forma se proporciona, en un formato de preguntas y respuestas, información sobre los aspectos prácticos que conlleva la aplicación del nuevo real decreto, resaltando los cambios respecto al real decreto previo. La AEMPS pretende que este documento sea un instrumento dinámico para solucionar los temas que necesiten de una mayor aclaración, o una rectificación en función de la experiencia adquirida, comprometiéndose a su revisión continua. Ahora queda esperar el mencionado “memorando de colaboración” que aclare las respectivas responsabilidades de los sujetos implicados, necesario para garantizar la seguridad jurídica de tan complicado procedimiento. En grandes líneas, y a la espera de este desarrollo que, en mi opinión, quizás requeriría su regulación en una norma jurídica más que en estas fuentes alternativas, el proceso de evaluación de ensayos se divide ahora en dos partes. La parte I, donde se requiere la evaluación por la AEMPS y que incluiría, entre otros, el análisis de la pertinencia del ensayo clínico así como de su diseño, los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, la justificación de la posología y los riesgos e inconvenientes previsibles así como el estudio de posibles riesgos adicionales de los procedimientos complementarios. Y, por otro lado, la parte II, cuya evaluación correría a cargo del CEI e incluiría, entre otros, el examen de la idoneidad del investigador así como de las instalaciones en las que se realizará en ensayo, la información escrita para los sujetos, el cumplimiento de los requisitos relativos a la



indemnización por daños y perjuicios y las previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo.

Otros aspectos regulados en el Real Decreto son los **aspectos económicos**, regulados en el capítulo VII, donde destaca la exigencia de una única tasa por la evaluación del ensayo a abonar a la AEMPS, con independencia de que sean diversos los organismos que intervengan en la evaluación, y la exigencia de un contrato único de condiciones económicas entre promotor y centros de realización del ensayo que será válido para todo el Sistema Nacional de Salud y que deberá ser acordado y aprobado en el Consejo Interterritorial. Las normas sobre **vigilancia de la seguridad, registro y comunicación de los acontecimientos adversos** se regulan en el capítulo XII, como competencia compartida entre investigadores y promotor y bajo la supervisión y control de la AEMPS, que deberá establecer mecanismos eficaces de comunicación e intercambio de información con los órganos competentes a nivel autonómico. De nuevo la regulación es muy sucinta, remitiéndose a las previsiones comunitarias y la implementación necesaria que deberá plasmarse tanto a nivel europeo como interno en las futuras “directrices” que publique la Comisión y la AEMPS. El régimen de **infracciones** se regula en un escueto Capítulo XIII, con un único art.54, mediante una mera remisión al régimen establecido en el Texto Refundido de la Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (capítulo II, Título IX y art.114 de la misma norma).

**En definitiva, son muy relevantes los cambios operados en el marco normativo de los ensayos clínicos que nuestro Estado se ha adelantado, con un complejo régimen transitorio, a adaptar por exigencia comunitaria. Los principios que saldrán reforzados son el de transparencia, armonización, dictamen único, agilización de procedimientos, disminución de la burocracia, registro y portal único de ensayos clínicos, y la generalización de las comunicaciones electrónicas. Su impacto en el modelo actual también es inmenso, pero todavía impredecible, pues son muchos los aspectos que todavía están por desarrollar y adaptar al nuevo marco normativo, desde el pleno funcionamiento del portal único europeo a la transformación y convivencia de distintos tipos de Comités más o menos especializados de acuerdo a las exigencias de la investigación clínica, y el importante esfuerzo de colaboración y coordinación que supone el nuevo reparto de responsabilidades a nivel estatal y autonómico en el proceso. Indudablemente que los cambios supondrán una oportunidad de mejora, agilización y actualización de procedimientos, siempre con la mirada atenta en garantizar el nivel de seguridad exigible y aumentar el grado de fiabilidad y consistencia de la investigación clínica. El tiempo dirá si se logra este equilibrio y si, el objetivo principal de recuperar el potencial europeo en ensayos clínicos se ha conseguido.**