

COLABORACIONES

NUEVA REGLAMENTACION SOBRE ENSAYOS CLINICOS: Garantías sanitarias en la experimentación del medicamento.

Arrebola Nacle, P.; López Andujar, G.

(*) *Profesoras titulares Cátedra de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica. Facultad de Farmacia de Granada*

Uno de los principales aspectos para la libre circulación de medicamentos dentro de la Comunidad Europea es la armonización de las normas sobre pruebas de medicamentos. Este es uno de los puntos a los que las normas comunitarias han dedicado especial atención desde 1975, teniendo en la actualidad un elevado grado de detalle que permite la evaluación de los medicamentos conforme a unos mismos criterios técnicos muy exigentes¹. Sin embargo, junto con esos requisitos técnicos de evaluación es preciso asegurar que los resultados de las pruebas de medicamentos respondan a unas garantías de calidad que permitan la reproducibilidad de los resultados y su fiabilidad frente a las autoridades sanitarias de los distintos Estados miembros. Para asegurar la calidad de las pruebas, y facilitar su comprobación por parte de la autoridad competente, la Comunidad Europea ha asumido las Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE, recientemente incorporadas a la legislación española y las normas del Consejo de Europa sobre protección de los

animales de experimentación². Por lo que se refiere a los ensayos clínicos, el grado de armonización comunitario no ha alcanzado aún el desarrollo deseable. Aunque las normas de la Comunidad recogen las exigencias de las Buenas Prácticas Clínicas, éstas no tenían otro carácter que el de recomendación y orientación general a causa de las disparidades actualmente existentes, sobre todo en los aspectos éticos, como el mismo documento comunitario reconoce³.

En este contexto y en desarrollo de la Ley del Medicamento, el Real Decreto aprobado por el Gobierno realiza una nueva y más completa reglamentación de la materia, incorporando las garantías éticas actualmente reconocidas y las de calidad exigidas por las Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

La reglamentación de registro de medicamentos, aprobada recientemente por Real Decreto 767/1993 encuentra un complemento fundamental en la regulación de los ensayos clínicos de medicamentos que también ha sido objeto de una profunda reforma. Con la aprobación de ambos textos se consolida una de los principales elementos del nuevo Derecho Farmacéutico diseñado por la Ley del Medicamento y las normas farmacéuticas existentes en la Comunidad Europea⁴.

I. El nuevo marco jurídico

Los ensayos clínicos de medicamentos están regulados en el Título III de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamen-

to. Partiendo de los conceptos básicos contenidos en la citada Ley se hacía preciso determinar las funciones y responsabilidades de los agentes implicados en la realización de los ensayos clínicos, así como los requisitos necesarios para su autorización. De otra parte era necesaria la adecuación de la Directiva 91/507/CEE, de 19 de julio, que modifica el anexo de la directiva 75/318/CEE de 20 de mayo, por la cual todos los ensayos clínicos en todas las fases, se realizarán según las Buenas Prácticas Clínicas. Por todo ello se ha aprobado este nuevo reglamento que establece detalladamente los criterios generales para el cumplimiento de las buenas normas de Buena Práctica Clínica y recoge los aspectos mínimos, que serán de obligado cumplimiento para los ensayos clínicos con medicamentos.

Un nuevo marco jurídico para la investigación clínica en nuestro país se abre con el Real Decreto⁵ que actualiza y sustituye lo expresado en el R.D. 944/1978 de 14 de abril y la O.M de 3 de agosto de 1982. Está estructurado en cuatro Títulos, dos disposiciones adicionales, dos transitorias, una derogatoria y una disposición final. En ocho Anexos se configuran y concretan las exigencias formales que afectan a todo el proceso del ensayo clínico⁶.

En el preámbulo del Real Decreto se parte de los conceptos básicos que sobre el ensayo clínico se tiene en la Ley del Medicamento y se apela reiteradamente a la protección de los derechos de los sujetos que participan en los programas de investigación.

El Título I desarrolla las consideraciones generales y principios básicos tales como ámbito de aplicación, definición y tipos de ensayos clínicos pasando en el Título II a estable-

cer los requisitos para la Autorización de los Ensayos Clínicos. Los Comités Éticos de Investigación Clínica y el cumplimiento e inspecciones de las normas de B.P.C. son los temas abordados en los Títulos III y IV.

II. Principales innovaciones

Diversas materias se abordan por primera vez en este reglamento. Entre ellas cabe destacar la exigencia de un seguro que cubra los posibles riesgos y daños de los sujetos que participan en el ensayo, las normas de buena práctica clínica y la definición de acontecimiento adverso y su clasificación. Así mismo se contemplan cuestiones relativas al uso compasivo de medicamentos, al establecimiento de plazos de autorización (previa y abreviada), y se regulan por vez primera los ensayos clínicos con productos sanitarios. Además se desarrolla lo referente a producto en fase de investigación, definido en la Ley del Medicamento. En cuanto al sistema de inspección que figuraba en la anterior normativa, se modifica en el sentido de que será responsabilidad de la Administración General del Estado y de las Comunidades Autónomas.

II.1. Producto en fase de investigación (P.E.I.)

La acepción de producto en fase de investigación aparece por primera vez en la Ley del Medicamento de 1990 que en su art. 8.11. Lo define como "aquel que se destina únicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas o animales sobre su seguridad y eficacia". A su vez, el Decreto de Ensayos Clínicos explicita en su preámbulo que la calificación por parte de la Administración de las nuevas entidades químicas o

biológicas como producto en fase de investigación pretende velar por la seguridad e integridad física y proteger los derechos de los individuos que participen en el programa de investigación. Diversos artículos desarrollan la problemática de los P.E.I. desde su calificación como tales (art.9) hasta la autorización (art.35), renovación de la calificación (art.36) y la suspensión de la misma (art.37)

La calificación de producto en fase de investigación corresponde a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios que la otorgará mediante resolución en la que se enumeraran las indicaciones concretas y definirán las condiciones particulares para su utilización. Precisarán la calificación de P.E.I. las entidades químicas o biológicas que no sean principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en España. Como norma general, dicha calificación tendrá una validez de dos años, sin perjuicio de una ulterior renovación o prórroga. No se pasa por alto en este articulado la exigencia de la confidencialidad respecto a la documentación presentada para la solicitud de un P.E.I.

II.2. Seguro de los sujetos de ensayo

La existencia de un seguro, que cubra los daños y perjuicios que pueda ocasionar un ensayo clínico en la persona en que se realice, es otra circunstancia novedosa de este Real Decreto desarrollada en el art.13. En él se condiciona el inicio del ensayo clínico a la concertación de un seguro de responsabilidad civil por parte del promotor del ensayo. Dicho seguro cubrirá las responsabilidades de éste, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde se realice el ensayo. De dicha responsabilidad no los eximirá ni la autorización administra-

tiva ni el informe del comité ético de investigación clínica. Se tasan los casos que serán objeto y los que no, de resarcimiento económico y se establece el importe mínimo del seguro, que será revisable por el Ministro de Sanidad y Consumo.

II.3. Normas de buena practica clínica (N.B.C.)

La garantía de calidad de los ensayos clínicos vendrá determinada por la observación de las Normas de Buena Práctica Clínica. Normas recogidas en la Directiva 91/ 507/ CEE por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos. La transposición de la normativa comunitaria a la legislación de los Estados miembros y su obligado cumplimiento será esencial para no repetir los ensayos clínicos en todos los países de la Comunidad.

El articulado de la Directiva establece los criterios que deben regir en todo ensayo clínico. Así dispone que los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y los informes que se elaboren se hagan según las B.P.C. De igual modo se consigna la obligatoriedad de obtener el consentimiento informado y voluntario de cada uno de los sujetos del ensayo en conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. También dispone que el promotor o el investigador remita el protocolo del ensayo al comité de ética para que éste a su vez emita un dictamen antes de iniciarse el ensayo. Dicho ensayo se regirá por unos procedimientos normalizados de trabajo establecidos previa-

mente. Por último, se concreta lo referente a ensayos clínicos con radiofármacos, que se llevarán a cabo bajo la responsabilidad de un doctor en medicina autorizado a utilizar radionúclidos con fines médicos.

En nuestro ordenamiento jurídico la transposición de la Directiva y en lo que se refiere a N.B.C. ha quedado reflejado en los arts. 17 y 44 del Real Decreto que se comenta. En ellos se definen dichas Normas, cuyas características esenciales son la fiabilidad de los datos del ensayo clínico y la protección de los derechos del sujeto. También se indican las responsabilidades de los diferentes implicados en el ensayo clínico. La exigencia de unos procedimientos normalizados de trabajo que se apliquen de forma sistemática en todo el proceso, no hace más que redundar en lo que dispone la normativa comunitaria. El seguimiento de estas Normas mejorará la calidad de la investigación clínica y permitirá el mutuo reconocimiento entre las Administraciones Sanitarias de los diferentes Estados con respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados.

II.4. Acontecimientos adversos

Como acontecimiento adverso se define en el art.19 del Real Decreto "cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos en investigación". Se tipifican en tres categorías (adverso, adverso grave y adverso inesperado) y se establece la obligatoriedad del investigador de notificar los acontecimientos graves e inesperados al promotor y éste a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo. Naturalmente

los acontecimientos adversos graves esperados, los no graves y los que se produzcan que no tengan relación con los tratamientos en estudio, se deberán incluir en el informe del ensayo.

II.5. Uso compasivo

En el art. 23 se regula el uso compasivo de medicamentos en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico y se establecen los requisitos para utilizar un medicamento bajo esas condiciones. Se requiere el consentimiento informado por escrito del paciente, informe clínico del método, la conformidad del director del centro y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. La compasión no deberá justificar el llamado encarnizamiento terapéutico. Poner un límite a la investigación que se realiza es un hecho necesario para potenciar el respeto a la dignidad humana.

II.6. Plazos de autorización

Los ensayos clínicos con medicamentos necesitan para su realización de una autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que deberá solicitar el promotor del estudio o su representante autorizado. Además, el Real Decreto prevé otros dos tipos de autorización. En tasadas circunstancias se puede solicitar una autorización previa, que igualmente concederá la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Los plazos para su concesión serán de sesenta días naturales desde que entra la solicitud en la Dirección General. En caso de pedir ésta más información de la presentada, treinta días más para pronunciarse, contados a partir del día de entrada de la última información solicitada.

Una tercera posibilidad se concreta en el procedimiento abreviado de autorización de ensayos clínicos en casos igualmente tasados. En esos supuestos, se podrán entender estimadas las solicitudes, en las que no ha recaído resolución expresa en el plazo de sesenta días naturales contados desde la entrada de la solicitud en el Ministerio de Sanidad y Consumo. Si la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios formula objeciones, autorizará o denegará en el plazo de treinta días contados a partir de la fecha de entrada en el Ministerio de la última información solicitada.

II.7. Inspecciones

Respecto al sistema de inspección, en el Real Decreto se establecen las competencias de la Administración General del Estado en esta materia y de las Comunidades Autónomas, cuyas autoridades sanitarias podrán realizar inspecciones a los Comités Éticos de Investigación Clínica, al propio Centro de Investigación y al promotor. Finalmente se determina el procedimiento de la inspección, que se podrá realizar en el curso del ensayo o después de su finalización. Los resultados se comunicarán al promotor, al investigador y al Comité Ético de Investigación clínica en un plazo de treinta días. El régimen sancionador se remite a lo exigido en el Título IX de la Ley del Medicamento.

II.8. Ensayos clínicos con productos sanitarios

De igual forma que en esta disposición se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, se prevé, en la disposición adicional primera, la regulación de ensayos clínicos con Productos Sanitarios. Para ello se les hace

extensivo, siempre que les sean aplicables, los principios recogidos en el Título I del Real Decreto sobre consideraciones generales y principios básicos y el Título III acerca de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

III. Garantías para los sujetos de los ensayos clínicos

Pieza clave en el desarrollo del Real Decreto es establecer las garantías para los sujetos de los ensayos clínicos. Estas garantías encuentran su verdadero enfoque en el respeto que debe tenerse a la persona objeto de experimentación. El hombre es un bien prioritario que no puede ser instrumentalizado o despersonalizado y en este sentido representan garantías para el sujeto, el consentimiento informado y la actuación de los comités éticos.

III.1. Consentimiento informado

La denominación "consentimiento informado" pone de relieve dos puntos importantes del consentimiento. En primer lugar indica una comprensión por parte del individuo de lo que se le está pidiendo y puede sucederle; en segundo lugar expresa que se da cuenta que puede elegir y que no tiene obligación de aceptar⁷. Tal vez desde Nüremberg ningún aspecto de la experimentación humana ha sido objeto de mayor atención que el problema del consentimiento, denominador común en los códigos que tratan de la investigación en humanos. En España⁸ la propuesta de Código Deontológico Farmacéutico lo recoge en su art. 22.

La problemática del consentimiento representa una cuestión sobre la que se realizan amplios debates. A primera vista parece que la solución es fácil, puesto que para obtener

el consentimiento basta pedirlo. No obstante las dificultades surgen cuando se considera que para obtener un consentimiento informado pleno se necesita la trasmisión de numerosos detalles técnicos junto a una educación científica elevada. Además una información completa al sujeto es imposible, puesto que el propio investigador la desconoce y si lo supiera no realizaría la investigación. A pesar de lo expuesto, el consentimiento informado constituye el criterio aceptado y razonable dentro de la experimentación en humanos⁹.

En el Real Decreto se recoge en su art. 12 todo lo relativo al consentimiento informado pormenorizándose puntos acerca del mismo. Lo define como¹⁰ "el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información..." remitiéndose al documento del consentimiento informado (anexo 6) en sus diferentes modalidades: hoja de información para el participante¹¹, modelo de consentimiento por escrito¹², modelo de consentimiento oral ante testigo¹³ y modelo de consentimiento del representante. En todos y en cada uno de los casos el sujeto participante en el ensayo clínico puede revocar su consentimiento sin tener que expresar las causas.

III.2. Comités éticos

Los comités de ética médica, casi siempre asociados al Comité de Ensayos Clínicos, protegen al usuario y al investigador clínico en aspectos éticos y legales. Las funciones del Comité de Ensayos Clínicos son principalmente supervisar los ensayos y garantizar que tanto el centro clínico como el investigador cumplan unas exigencias necesarias para el buen funcionamiento de los mismos¹⁴. La

misión de los comités de ética es respetar el equilibrio entre exigencias científicas y humanas¹⁵ y el problema más delicado de estos comités se plantea en la dificultad de que los miembros que los integran tengan referencias éticas comunes acerca de la filosofía del hombre y de la concepción de la medicina. En ambientes pluralistas deberán al menos salvaguardar los derechos del hombre tales y como aparecen en los Códigos Deontológicos de los profesionales que los conforman¹⁶.

El Título tercero del Real Decreto que comentamos, está por entero dedicado a los comités de investigación clínica. Para el funcionamiento de los mismos¹⁷ deberán ser acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo. La coordinación de los Comités estará a cargo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la acreditación del Comité deberá ser renovada periódicamente.

Tocante a los requisitos mínimos para la acreditación de un Comité Científico de Investigación Clínica¹⁸ se necesitará que esté formado por un mínimo de siete miembros entre los cuales figurará un farmacéutico de hospital. Se especifica además taxativamente que ni el Comité ni ninguno de sus miembros podrá percibir directamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

Las funciones de los Comités éticos¹⁹ son principalmente de evaluación. En este sentido el Comité deberá evaluar la idoneidad del protocolo, la del investigador para el ensayo propuesto, la información escrita que se dará a los sujetos de investigación y el alcance de las compensaciones que se ofrecerán tanto a los investigadores como a los sujetos de la investigación.

Por último se establecen las normas generales de funcionamiento de los Comités²⁰ en donde figuran diversas garantías éticas, claras y precisas que deberán guardarse en todo momento. Así reiteradamente se apela al principio de confidencialidad²¹ como exigencia requerida a la hora de proteger la intimidad personal.

En síntesis lo más novedoso en el campo de los ensayos clínicos recogido en el Real Decreto, entre otras cuestiones anteriormente citadas, se puede concretar en la incorporación de postulados éticos vigentes en países avanzados, en el establecimiento de garantías de calidad al exigir las normas de buena práctica clínica y el hacer extensivos dichos ensayos a los productos sanitarios.

Notas

(1) Directiva del Consejo 75/318/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analítico, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas y especialidades farmacéuticas (DOCE L 147 de 9.6.75) y Directiva del Consejo 91/507/CEE, de 19 de julio de 1991, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE (DOCE L 270 de 26.9.91).

(2) Directiva 87/18/CEE, de 18 de diciembre de 1986, sobre la aproximación de las disposiciones legales y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre sustancias químicas (DOCE L 15 de 17.1.87) Real Decreto 822/1993, de 29 de mayo, por el que se establece los principios y buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos (BOE de 29 de mayo 1993).

(3) Recomendación del Consejo 83/571/CEE, de 26 de octubre relativa a las pruebas para la comercialización de especialidades farmacéuticas.

(4) Real Decreto 767/93, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de fabricación industrial (BOE de 2 de julio).

(5) R.D. 561/1993, de 16 de abril B.O.E. 13 de mayo,

por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

(6) ANEXO 1. Estructuración y contenido de un protocolo de ensayo clínico con medicamentos. ANEXO 2A Solicitud de ensayo clínico con medicamentos. ANEXO 2B Modificación formulación de ensayo clínico autorizado con medicamentos. ANEXO 3 Compromiso del investigador. ANEXO 4 Informe del Comité Ético de Investigación clínica. ANEXO 5 Conformidad de la Dirección del Centro. ANEXO 6 Consentimiento informado. ANEXO 7 Estructuración y documentación de un producto en fase de investigación clínica. ANEXO 8 Notificación de efectos adversos.

(7) TYRRELL D *Normas de protección en la investigación clínica*. En ESCORER G WING A *Problemas éticos en medicina*. Barcelona 1983 p. 185.

(8) *Código Deontológico Farmacéutico*, De. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid 1991. Propuesta no adoptada reglamentariamente por la Corporación Farmacéutica.

(9) KIEFFER G H, *Bioética*, Madrid 1993, p. 268. Sobre el tema puede consultarse DE LORENZO A. Ensayos Clínicos; consentimiento y responsabilidad *Previsión sanitaria Nacional* 1990 (51): 22 VIDAL CASERO M^o C El contrato de cuidados en los ensayos clínicos I y II *Farmacéutico* 1991; (96): 65-76 (97) 81-88.

(10) R.D. ob. cit. 5 art. 12.3.

(11) *Ibidem* Anexo 6 punto 1.

(12) *Ibidem* Anexo 6 punto 2.

(13) *Ibidem* Anexo 6 punto 3.

(14) RAPADO A y otros: Papel del Comité de Ética Médica y Ensayos Clínicos en el hospital moderno *JANO* 1988; XXXIV (813): 11-12.

(15) MEYER P *La revolución de los medicamentos* Madrid 1986 p. 152.

(16) SGRECIA E La ética de la experimentación del medicamento *Dolentium Hominum* 1987; II (4): 60-75.

(17) R.D. ob. cit. 5 art. 39.

(18) R.D. ob. cit. 5 art. 41.

(19) R.D. ob. cit. 5 art. 42.

(20) R.D. ob. cit. 5 art. 43.

(21) Sobre el secreto profesional del farmacéutico puede verse VALVERDE JL ARREBOLA NACLE P Principios deontológicos del secreto profesional *OFFARM* 1988; 7 (7): 57-61; El secreto profesional en el farmacéutico *OFFARM* 1988; 7 (9): 104-108 Protección legal y deontológica de la confidencialidad de los datos informáticos *OFFARM* 1989; 8 (7): 39-41.