

DESARROLLO NORMATIVO DE LA INVESTIGACION CLINICA EN ESPAÑA

Luis Matos Espiño

Asesor Técnico. Dirección General de Atención Primaria. Consellería de Sanidad y Servicios Sociales. Xunta de Galicia.

I. INTRODUCCION

El progreso médico requiere la investigación de nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas (1). Paradójicamente, la comunidad demanda la investigación sanitaria pero desconfía del riesgo que conlleva la experimentación y quiere reducir la incertidumbre. Por su parte, el investigador también necesita seguridad y amparo legal (2).

A favor del beneficio colectivo, unas pocas personas se enfrentan al resultado incierto de un experimento y asumen voluntariamente un riesgo (3). Por ello la sociedad deudora debe extremar las garantías y exigencias legales a fin de que no se vulneren los principios éticos (4). Como condición al progreso científico se impone el respeto a los derechos humanos y la protección de los sujetos de experimentación.

Históricamente la ciencia ha evolucionado del dogmatismo doctrinario y del empirismo ciego a poder establecer decisiones racionales en condiciones de incertidumbre (5). El ensayo clínico controlado, fundamentado en el método experimental y en el razonamiento estadístico, es desde 1946, año en que Sir Austin Bradford Hill definió sus bases conceptuales y metodológicas, el medio utilizado para evaluar experimentalmente en seres

humanos la eficacia y seguridad de cualquier sustancia, medicamento o técnica (6).

Los principios éticos deben servir de guía al sistema científico (7), legislativo y reglamentario dentro del cual los investigadores realizan su trabajo.

La primera norma legal que regula la experimentación clínica con seres humanos en España, es el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril (8), que instituye al Comité de Ensayos Clínicos como órgano supervisor y garante de la calidad de los ensayos clínicos señalando su composición y funciones. Atribuye a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la competencia para autorizar y suspender la realización de ensayos, y establece las condiciones y requisitos que han de cumplirse.

La Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 (9) que desarrolla el Real Decreto 944/1978, define a los sujetos del ensayo, promotor, investigador y monitor como a las personas que intervienen en el ensayo clínico relacionando su identidad, funciones y obligaciones. Determina la composición, estructuración, funciones y posible ubicación del Comité de Ensayos Clínicos. Define la tipología del ensayo en relación al investigador y centros hospitalarios, y también respecto a su finalidad y metodología. Establece las condiciones objetivas del ensayo, las tramitaciones administrativas e información y la inspección, infracciones y sanciones administrativas.

II. LEGISLACION ESTATAL

A partir del Título III de la ley del Medicamento (10), De los Ensayos Clínicos, el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril (11), establece los requisitos para la realización de

ensayos clínicos con medicamentos, deroga la legislación anterior y aporta como novedades:

1. Un nuevo esquema para la protocolización del ensayo clínico, que intenta ser más flexible que el contenido en el R.D. 944/1978.

2. El procedimiento de obtención de la calificación de "producto en fase de investigación clínica".

3. Aspectos éticos, tales como las condiciones en que se podrá incluir como sujetos del ensayo a personas menores de edad o incapaces o con su autonomía o competencia disminuidas y la forma de obtención en cada caso del consentimiento informado.

4. Las responsabilidades del promotor, monitor e investigador.

5. La obligatoriedad de que exista un contrato entre el centro en el que se realiza el ensayo y el promotor.

6. La composición y requisitos mínimos para la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica junto a sus funciones y normas de funcionamiento general.

7. El 'uso compasivo' de productos en fase de investigación clínica y las condiciones de su utilización

8. La confidencialidad de los sujetos participantes en la publicación de los resultados y la mención específica del Comité Ético de Investigación Clínica que lo informó y de las fuentes de financiación.

9. Las condiciones y requisitos que se deben cumplir para que un ensayo clínico pueda ser autorizado a través del 'procedimiento abreviado'.

10. Los supuestos que darán lugar a la suspensión de un ensayo clínico autorizado.

11. La necesidad de cumplir las normas de buena práctica clínica las cuales exigen la

existencia de unos procedimientos normalizados de trabajo que indiquen de forma detallada los pasos a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos.

12. El procedimiento de las inspecciones por las autoridades sanitarias.

Por su parte el Real Decreto 634/93, de 3 de mayo, de normas sobre condiciones de los productos sanitarios implantables activos (12):

1. Define como "producto sanitario destinado a investigación clínica", cualquier producto sanitario implantable activo destinado a ser puesto a disposición de un facultativo especialista para que sea objeto de investigaciones en humanos efectuadas en un entorno clínico adecuado.

2. Determina que las garantías sanitarias de los productos sanitarios exigen la evaluación de la relación entre beneficio y riesgo, de forma que los posibles efectos secundarios no deseados constituyan riesgos aceptables en relación con las prestaciones atribuidas.

3. Señala que los productos sanitarios destinados a investigación clínica solo podrán ser puestos a disposición de los facultativos si esta investigación cuenta con el dictamen favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica.

III. LEGISLACION AUTONOMICA

Las Comunidades Autónomas desarrollan su normativa a partir del estrecho marco competencias reconocido en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento y en el Real Decreto 561/1993 (11). Se reconoce capacidad reguladora en:

Comunicación y relación con la administración: se podrán determinar las condiciones y el procedimiento de comunicación del promotor, investigador, monitor, sujeto del ensayo y de los Comités Éticos de Investigación Clínica con la Administración autonómica. También se establece la obligatoriedad que tiene la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de comunicar la recepción, autorización expresa o denegación del ensayo clínico.

Inspección: la potestad inspectora podrá conllevar la suspensión cautelar del ensayo, pudiendo ejercerse por iniciativa de la autoridad competente o a instancia de parte. La investigación puede abarcar a las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo y la verificación, cumplimiento e idoneidad de los procedimientos normalizados de trabajo y de las normas de buena práctica clínica.

Comités Éticos de Investigación Clínica: El procedimiento de acreditación y su renovación o revocación puede ser determinado por la Comunidad Autónoma. Igualmente se determinará el funcionamiento, ámbito territorial, composición y sistema de elección de miembros.

Notificación de Acontecimientos Adversos: Se establece la comunicación inmediata por el promotor de los acontecimientos adversos graves e inesperados relacionados con los tratamientos en investigación, debiendo comunicarse los graves esperados, los no graves y los considerados no relacionados con el tratamiento estudiado de forma tabulada en el informe anual o al final del ensayo. Los médicos responsables deberán notificar igualmente, los acontecimientos adversos que presenten los medicamentos utilizados por la vía de uso compasivo.

Aspectos económicos: Dentro de su demarcación territorial las Administraciones Sanitarias deberán regular los requisitos comunes y condiciones de financiación de los ensayos clínicos, debiendo quedar reflejados en un contrato entre cada centro donde se vaya a realizar el ensayo y el promotor.

IV. PLANIFICACION Y DESARROLLO NORMATIVO EN GALICIA.

Con la finalidad de obtener el mayor nivel de consenso entre los profesionales sanitarios para la elaboración de la normativa gallega se siguieron tres etapas.

1ª. Estudio Delphi. Siguiendo la estrategia descrita en el método Delphi se constituyeron dos grupos: a) grupo de analistas, integrado por catorce miembros encargados de la validación de las encuestas, trabajo de campo y análisis de la información y, b) grupo de expertos, formado por varios subgrupos de informadores clave: médicos, farmacéuticos de hospital y otros profesionales.

De los resultados del estudio interesa destacar que la mayoría de los encuestados consideró como responsabilidad de la Administración potenciar la investigación clínica para lo que estimaban necesario disponer de un centro o servicio de información y coordinación. Se estimaba oportuno constituir un Comité Ético de Investigación Clínica cuyo ámbito de actuación abarcara a todo el territorio de la Comunidad Autónoma.

2ª. Propuesta de Comisión de Expertos. Mediante una Orden del Conselleiro de Sanidad y Servicios Sociales se constituyó una Comisión integrada por diez expertos, la cual tras considerar las conclusiones del Estudio Delphi elaboró una propuesta nor-

mativa a desarrollar en materia de ensayos clínicos. Como novedad a destacar presentaba que el objetivo regulador no se dirigía únicamente a los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios sino que abarcaba toda la investigación experimental con sujetos humanos.

3ª Trámite jurídico administrativo. Tras el análisis y estructuración formal por el Servicio Técnico-Jurídico del borrador propuesto por la Comisión se aprobó en el Consello de la Xunta el Decreto 32/1996, de 25 de enero, por el que se regula la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Autónoma Galicia (13).

Con el fin de facilitar su comprensión integral, esta nonna transcribe del Real Decreto 561/1993 algunos conceptos básicos y las definiciones de promotor, monitor e investigador principal junto a sus funciones correspondientes. Dentro ya de su propio terreno competencias establece las funciones, funcionamiento, composición, estructura, criterios y procedimiento de acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica; el procedimiento de notificación de los acontecimientos adversos y la evaluación, control e inspección de los ensayos clínicos autorizados.

BIBLIOGRAFIA:

1. Bull JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chro Dis* 1959, 10: 218-248.
2. Chalmers TC. Ethical implications of rejecting patients for clinical trials. *JAMA* 1990, 263: 865-893.

3. Heihnan K. The percepción of drug risk. En: Burley D, Inman WHW editores. *Therapeutic risk. Perception, measurement, management*. Chichester: John Wiley & Sons, 1988: 6.

4. Schafer A. The ethics of the randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1982, 307: 719-24.

5. Rivadulla A. Probabilidad e inferencia científica. *Antrophos*.

Colección: Autores, Textos y Temas Filosóficos. Barcelona, 1991.

6. Hill AB. Medical Ethics and controled trial. *Br med J* 1963; 1: 1043-1049.

7. Levine RJ. *Ethics and regulation of clinical research*. 2nd de. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1986.

8. Real Decreto 944/1978,, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados medicinales. BOE de 6 de mayo de 1978.

9. Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. BOE de 12 de agosto de 1982.

10. Ley 25/1990, de 20 de noviembre, del Medicamento. BOE de 22 de diciembre de 1990.

11. Real Decreto 561/93 por el que se establecen los requisitos para la

realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 13 de mayo de 1993.

12. Real Decreto 634/93 de normas sobre condiciones de los productos sanitarios implantables activos. BOE de 27 de mayo de 1993.

13. Decreto 32/96, por el que se regula la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Autónoma de Galicia.