

ENSAYOS CLÍNICOS EN CASTILLA Y LEÓN



Guía práctica para la realización de
Ensayos Clínicos con medicamentos en
Castilla y León

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Presentación | 3 |
| Investigación con medicamentos | 4 |
| Aspectos generales | 4 |
| Clasificación de los ensayos clínicos | 5 |
| Estructura estándar de un protocolo de ensayos clínicos | 6 |
| Actores de los ensayos clínicos | 7 |
| Responsabilidades | 8 |
| Objetivos | 16 |
| Marco normativo | 17 |
| Marco normativo nacional | 17 |
| Marco normativo autonómico | 18 |
| Marco normativo europeo | 19 |
| Procedimiento | 20 |
| Documentación | 20 |
| Principios básicos de buenas prácticas | 26 |
| Aspectos éticos de la investigación clínica con medicamentos | 30 |
| Consentimiento informado | 30 |
| Confidencialidad | 33 |
| Comité Ético de Investigación Clínica | 34 |
| Datos de interés en Castilla y León | 40 |
| Respuestas a preguntas frecuentes | 43 |
| Glosario | 48 |
| Enlaces de interés y Bibliografía | 55 |

Edita: ©2013, Junta de Castilla y León
 Consejería de Sanidad
 Gerencia Regional de Salud

Textos: ©2013, Gerencia Regional de Salud

Fotos: photl.com

La presente publicación ha sido posible gracias a la colaboración de FARMAINDUSTRIA

PRESENTACIÓN

La investigación biomédica encuentra su aplicación asistencial en los ensayos clínicos, constituyendo éstos un paso obligado por la legislación para la comercialización de nuevos fármacos o para llevar a la práctica asistencial modificaciones de uso de los ya existentes.

En Castilla y León la investigación en biomedicina y en ciencias de la salud constituye un instrumento fundamental para la evolución del Sistema Sanitario Público, siendo sin duda la investigación clínica en general y los ensayos clínicos en particular, una de las actividades esenciales de los centros sanitarios del Sistema de Salud.

La Comunidad Autónoma cuenta con una red hospitalaria consolidada que ofrece una población concentrada, permitiendo tener acceso directo y rápido al reclutamiento de pacientes y voluntarios para realizar ensayos clínicos. Además, en los últimos años se han impulsado diversos biobancos, cuyo funcionamiento está aportando destacado valor y progreso científico y tecnológico, proporcionando una ventaja más a la cadena de investigación clínica.

De este modo, los centros sanitarios se han ido conformando como proveedores de servicios de investigación clínica capaces de proporcionar un valor añadido en cuanto ofrecen una oportunidad de acceso precoz para los pacientes a tratamientos innovadores, una reducción del gasto hospitalario, un aumento de ingresos, un prestigio nacional e internacional en investigación biomédica clínica y una cultura de referencia.

Impulsar la participación de Castilla y León en ensayos clínicos es un compromiso de la Consejería de Sanidad con el apoyo y la inversión de la industria farmacéutica, a través de Farmaindustria, para los próximos años.

Actualmente la optimización de los ensayos clínicos exige una excelente coordinación de todos los agentes implicados y una mejora en la gestión de los contratos, en cuanto a su simplificación y homogeneidad, con el objetivo de lograr mayor agilidad y eficiencia del proceso.

La concienciación y el interés de todas las partes en este propósito proporcionarán la oportunidad deseada para atraer mayor inversión en los ensayos clínicos con los beneficios que comporta tanto en el ámbito sanitario, traducidos en un nuevo y mejor rendimiento terapéutico, como en el ámbito económico en una coyuntura delicada como la actual.

La finalidad de esta guía es ayudar a los profesionales sanitarios a recorrer la ruta administrativa conforme al marco legal vigente y animarles a continuar invirtiendo sus esfuerzos en el progreso científico desde los ensayos clínicos con medicamentos.



INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

ASPECTOS GENERALES

La Ley 29/2006 de 26 de julio de Garantías y Uso Racional del Medicamento (BOE nº 178 de 27 de julio) define el *ensayo clínico* como toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

El *Real Decreto 223/2004* por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos define el *Estudio Observacional* como el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

El *Real Decreto 1344/2007* que regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, define los *Estudios Posautorización* como cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un Ensayo Clínico o un Estudio Observacional.

CLASIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN SU FINALIDAD

TABLA 1. Fases de desarrollo de nuevos fármacos

| FASES DE DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS | | |
|---|--|--|
| FASES | SUJETOS | OBJETIVOS |
| I. Primera administración a humanos. | Número reducido (voluntarios sanos excepto en pacientes de oncología) | <p>Evaluar la dosis máxima tolerada.</p> <p>Oncología: averiguar la toxicidad limitante de dosis y llegar a una dosis recomendada para los estudios en fase II.</p> <p>Conocer farmacodinamia y farmacocinética en humano.</p> |
| | <p>Responde a los interrogantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Posibilidad de administración de forma segura a humanos. 2. Farmacocinética del compuesto. | |
| II. Primeros ensayos para evaluar la nueva terapia. | Número bajo de sujetos | <p>Primera evaluación de la eficacia.</p> <p>Ampliar conocimientos sobre la seguridad (determinar la incidencia de efectos adversos), farmacodinamia y farmacocinética.</p> <p>Evaluar la dosis respuesta y encontrar la dosis que será probada en los ensayos fase III.</p> |
| | <p>Responde a los interrogantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Efecto farmacológico 2. Eficacia 3. Mejor dosis y régimen | |
| III. Grandes ensayos para comparar la nueva terapia con la estándar | Número elevado de sujetos | <p>Eficacia comparada (frente a placebo y/o frente a fármaco control).</p> <p>Detección de efectos adversos poco frecuentes (1 por mil).</p> |
| | <p>Responde a los interrogantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia en una población de pacientes con esa enfermedad. 2. Perfil de seguridad en esas condiciones. | |
| IV. Ensayos clínicos en condiciones de uso autorizadas | Número amplio de sujetos | <p>Criterios de selección lo más amplios posible. Eficacia y seguridad en determinadas condiciones de uso o comparadas frente a otras terapias existentes. Se diferencian de los estudios fase III en que las condiciones de uso para la terapia experimental y la terapia control son las aprobadas en ficha técnica. Se diferencian de los estudios postautorización en que en éstos últimos no hay intervención ni se condiciona la prescripción médica mientras que en la fase IV sí se hace, habitualmente a través de la aleatorización.</p> |
| | <p>Responde a los interrogantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comportamiento del fármaco según lo esperado en razón a los resultados de los EECC. 2. Resultados en su comparación con otros fármacos 3. Otros usos | |

ESTRUCTURA ESTÁNDAR DE UN PROTOCOLO DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS

La estructura estándar de un protocolo de ensayos clínicos con medicamentos según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es la que a continuación se señala:

1. Justificación

Justificación de la pertinencia de realizar el ensayo planteado (qué aportará el ensayo en relación con lo que ya se conoce), estimando los riesgos y beneficios para la población participante en el mismo. En su caso, se deberá justificar la inclusión de poblaciones vulnerables (ej. menores, incapaces, embarazadas, etc.).

1. Nombre y descripción del medicamento en investigación.
2. Resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual.
3. Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos
4. Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.
5. Descripción de la población a estudiar.
6. Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificación del mismo.

2. Objetivo y Finalidad del Ensayo

Descripción detallada de los objetivos y finalidades del ensayo.

3. Diseño del Ensayo

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen de forma considerable del diseño del ensayo. La descripción del diseño del ensayo deberá incluir:

1. Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.
2. Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se realizará (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.
3. Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como:
 - Aleatorización
 - Enmascaramiento
4. Una descripción de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del medicamento(s) en investigación. Además, deberá incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del medicamento(s) en investigación.
5. La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.

4. Selección y Retirada de Sujetos

1. Criterios de inclusión de los sujetos.
2. Criterios de exclusión de los sujetos.
3. Criterios de retirada de los sujetos (es decir, finalizar el tratamiento del ensayo) y los procedimientos que especifican:
 - a. Cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.
 - b. El tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados.
 - c. Si van a ser reemplazados los sujetos y cómo se realizará.
 - d. El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.

5. Tratamiento de los Sujetos

1. Los tratamientos que se administrarán, incluyendo el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.
2. Los medicamentos o tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes de y/o durante el ensayo.
3. Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto.

6. Valoración de la Eficacia

1. La especificación de las variables de eficacia.
2. Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.

7. Valoración de Seguridad

1. La especificación de las variables de seguridad.
2. Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.
3. Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos y de las reacciones adversas a los medicamentos que se investigan.
4. El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

8. Estadística

1. Descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados.
2. El número previsto de sujetos que se incluirán. En los ensayos multicéntricos, se deberá especificar el número previsto de sujetos que se incluirán en cada centro donde se realizará el ensayo. Justificación del cálculo del tamaño de la muestra, incluyendo la explicación (o cálculo) del poder del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño.

9. Ética

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

10. Financiación y Seguros

La financiación y el seguro, si no se contemplan en un contrato independiente. Debe hacerse referencia a que se tendrán en cuenta los requisitos de la normativa vigente en España.

11. Política de Publicación

Debe constar en el protocolo, o en el resumen del protocolo el compromiso expreso del promotor de publicar los resultados del ensayo tanto si fueran positivos como si fueran negativos.

ACTORES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los protagonistas de un ensayo clínico son: promotor, monitor, investigador y los sujetos del ensayo, todos ellos ensamblados por las autoridades sanitarias. Según el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, las definiciones son las siguientes:

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

Promotor-Investigador: Individuo que inicia y conduce, solo o con otros, el ensayo clínico. Bajo su supervisión se dispensa y administra la medicación de estudio a los pacientes. El término hace referencia a un individuo (es decir, no incluye corporaciones o agencias). Sus obligaciones incluyen las del promotor y las del investigador.

Monitor: Profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona.

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.

Investigador coordinador: Es el investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.

Investigador colaborador: Cualquier persona del equipo del ensayo clínico designado y supervisado por el Investigador Principal para realizar procedimientos críticos relacionados con el ensayo y /o para tomar decisiones importantes en relación al ensayo.

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

RESPONSABILIDADES

1. Promotor:

A) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en la legislación vigente. Deberá de disponer de procedimientos normalizados de trabajo que garanticen estándares de calidad en todas las fases de la documentación de un acontecimiento adverso, recogida de datos, validación, evaluación, archivo, notificación y seguimiento.

- Establecer un acuerdo entre las partes implicadas que asegure el acceso directo a todos los locales, documentos/datos originales e informes relacionados con el ensayo con la finalidad de que el promotor pueda monitorizar y auditar y las autoridades reguladoras nacionales y extranjeras puedan realizar inspecciones.
- Aplicar un control de calidad a cada fase del manejo de datos para asegurar que todos ellos son fiables y que han sido procesados correctamente.
- Los pactos realizados entre el promotor y la institución/investigador y otras partes implicadas en el ensayo clínico deben constar por escrito, como parte del protocolo o en un contrato aparte.
- La integridad y calidad de los datos del ensayo, a pesar de que puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a una Organización de Investigación por Contrato (*Contract Research Organization, CRO*), siendo ésta la responsable de implementar la garantía y el control de calidad.
- Especificar por escrito cualquier función y obligación relacionada con el ensayo que sea transferida y asumida por una CRO. Todas aquellas funciones y obligaciones que no sean asumidas específicamente por una CRO, serán asumidas por el promotor.
- Asignar personal médico cualificado y apropiado que esté rápidamente disponible para aconsejar sobre cuestiones o problemas médicos relacionados con el ensayo, pudiendo si es necesario para este propósito, incluir especialistas externos.
- Utilizar, en la medida de lo posible, individuos cualificados en todas las fases de desarrollo del ensayo, desde el diseño del protocolo, cuaderno de recogida de datos y plan de análisis hasta los análisis intermedios e informes clínicos finales del ensayo.
- Utilizar individuos debidamente cualificados para supervisar el desarrollo global del ensayo, manejar los datos, verificar los mismos, realizar análisis estadísticos y preparar los informes

del ensayo.

- Puede establecer un comité independiente de monitorización de datos (CIMD) con la finalidad de que analice periódicamente los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia y le asesore sobre la conveniencia de continuar, modificar o detener el ensayo. El CIMD debe tener procedimientos de trabajo escritos y debe conservar las actas de todas sus reuniones.
- En el caso del manejo de datos con sistemas electrónicos y/o sistemas electrónicos remotos, el promotor deberá:
 - Asegurar y documentar que los sistemas electrónicos de procesamiento de datos se adaptan a los requisitos establecidos por el promotor en cuanto a la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia.
 - Mantener los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) para estos sistemas.
 - Asegurarse de que el diseño de los sistemas permite modificar los datos de tal modo que estos cambios estén documentados y que no haya eliminación completa de datos entrados (mantener auditorías, datos y edición del ensayo).
 - Tener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos.
 - Tener una lista de los individuos que están autorizados a hacer cambios en los datos.
 - Hacer copias de seguridad de los datos.
 - Salvaguardar el ciego, si lo hay.
- Si se transforman los datos, durante el procesamiento deben poderse comparar siempre los datos originales y las observaciones con los datos procesados.
- Utilizar un código de identificación para los sujetos que no sea ambiguo y permita la identificación de todos los datos de cada sujeto.
- Guardar todos los documentos esenciales específicos del promotor pertenecientes al ensayo, de acuerdo con los requerimientos reguladores pertinentes del país/es donde el producto esté aprobado y /o donde el promotor pretenda solicitar su aprobación.
- Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación, debe notificarlo a todos los investigadores/instituciones y a todas las autoridades reguladoras.
- Comunicar cualquier transferencia de la propiedad de los datos a las autoridades apropiadas, tal y como se requieran los requisitos reguladores pertinentes.
- Guardar los documentos específicos del promotor hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región ICH (*International Conference on Harmonisation*) y mientras queden solicitudes pendientes o en proyecto en una región ICH o hasta al menos 2 años después de la interrupción formal del desarrollo clínico de un producto en investigación. Sin embargo, estos documentos deben guardarse durante un mayor periodo de tiempo, si así lo disponen los requerimientos reguladores pertinentes o si lo necesita el promotor.
- Informar al investigador/institución, por escrito, de la necesidad de guardar los documentos y notificar al investigador/institución, por escrito, a partir de cuándo no es necesario guardarlos.

B) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.

- Definir, establecer y asignar todas las funciones y obligaciones relacionadas con el ensayo, con carácter previo al mismo.
- El promotor debe asegurarse de que en el protocolo o en otro acuerdo escrito quede especificado que el investigador/institución debe facilitar el acceso a los datos/documentos originales para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del Consejo Institucional de Revisión/Comité Ético Independiente (CIR/CEI) e inspecciones reguladoras.
- Verificar que cada sujeto ha consentido por escrito directo a su historial médico original para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CIR/CEI e inspecciones reguladoras.

C) Seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

- Seleccionar al investigador/institución. Cada investigador debe estar cualificado por formación y experiencia y debe tener los recursos adecuados para conducir apropiadamente el ensayo para el cual es seleccionado.
- Organizar y/o seleccionar un comité coordinador y/o investigadores coordinadores para ensayos multicéntricos cuando sea necesario.
- Facilitar al investigador/institución el protocolo y un Manual del Investigador actualizado, antes de llegar a un acuerdo con ellos, dándoles tiempo suficiente para que revisen el protocolo y la información suministrada.
- Obtener el compromiso del investigador/institución:
 - Para realizar el ensayo de acuerdo con la Buena Práctica Clínica (BPC), con los requisitos reguladores pertinentes y con el protocolo facilitado por el promotor y aprobado por el CIR/CEI.
 - Para cumplir con los procedimientos de registro/informe de datos
 - Para permitir la monitorización, auditoría e inspección
 - Para guardar los documentos esenciales relacionados con el ensayo hasta que el promotor informe al investigador/institución de que no se necesitan por más tiempo.
- El promotor y el investigador/institución deben firmar el protocolo, o un documento alternativo, para confirmar este acuerdo.

D) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.

- Cuando se planifican los ensayos, asegurar que existen suficientes datos preclínicos sobre eficacia y seguridad y/o que existen ensayos clínicos que apoyan la aplicación en humanos por la vía, a las dosis, para la duración y en la población que van a ser estudiados en el ensayo.
- Actualizar el Manual del Investigador a medida que esté disponible nueva información significativa.

E) Solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las comunidades autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.

- Enviar (junto al investigador, si así lo estipulan los requisitos reguladores) una solicitud a las autoridades pertinentes para su revisión, aprobación y/o permiso para iniciar el ensayo. Cualquier notificación/solicitud debe estar fechada y contener suficiente información para identificar el protocolo.
- Obtener del investigador/institución:
 - El nombre y dirección del CIR/CEI del investigador/institución.
 - Una declaración del CIR/CEI conforme está organizado y opera de acuerdo con la BPC y las leyes y normas reguladoras pertinentes.
 - Opinión favorable/aprobación del CIR/CEI documentada y, si lo requiere el promotor, una copia actualizada del protocolo, formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con los pagos e indemnización disponible para los sujetos y cualquier otro documento que pueda haber solicitado el CIR/CEI.
- Si el CIR/CEI condiciona su opinión favorable/aprobación a la realización de cambios en cualquier aspecto del ensayo, tales como modificación del protocolo, formulario de consentimiento informado o cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos y/u otros procedimientos, el promotor debe obtener del investigador/institución una copia de las modificaciones hechas y la fecha en que el CIR/CEI dio su opinión favorable/aprobación.
- Obtener del investigador/institución la documentación y las fechas de las reaprobaciones/

reevaluaciones con opinión favorable del CIR/CEI y de cualquier suspensión o retirada de opinión favorable/aprobación.

F) Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras. Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.

- Asegurar que el producto en investigación (incluyendo el comprador y el placebo, si es pertinente) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del producto, es manufacturado de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación (*Good Manufacturing Practice, GMP*) y está codificado y etiquetado de manera que protege el ciego, si es necesario. Además, el etiquetado debe cumplir los requisitos reguladores pertinentes.
- Determinar para el producto en investigación, las temperaturas, las condiciones, tiempos adecuados de almacenamiento, reconstitución de fluidos y procedimientos e instrumentos para la infusión del producto si los hubiera. Informar a todas las partes implicadas (monitores, investigadores, farmacéuticos, jefes de almacén) de estas determinaciones.
- Asegurarse de que el producto en investigación está empaquetado para prevenir la contaminación y el deterioro durante su transporte y almacenamiento.
- Asegurarse en los ensayos ciegos de que el sistema de codificación para el producto en investigación incluya un mecanismo que permita la identificación rápida del producto en caso de emergencia médica, pero que no permita roturas indetectables del ciego.
- Si se realizan cambios significativos en la formulación del producto en investigación o del producto comparador durante el curso del desarrollo clínico, se debe disponer, previamente al uso de la nueva formulación en ensayos clínicos de los resultados de cualquier estudio adicional del producto formulado que sean necesarios para evaluar si estos cambios podrían alterar significativamente el perfil farmacocinético.
- Suministrar al investigador/institución el producto en investigación solo cuando esté en su poder toda la documentación requerida (opinión favorable/aprobación del CIR/CEI y autoridades reguladoras).
- Asegurarse de que los procedimientos escritos incluyen las instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y almacenamiento del producto en investigación y de la documentación relacionada.
- Asegurarse de que el investigador recibe a tiempo el producto en investigación, mantener registros de los documentos de envío, recepción, disposición, devolución y destrucción de los productos en investigación, mantener un sistema para recuperar productos en investigación y documentar estas recuperaciones y mantener un sistema para la disposición de productos en investigación no utilizados y para documentar esta disposición.
- Tomar medidas para asegurar que el producto en investigación sea estable durante el período de uso
- Mantener cantidades suficientes del producto en investigación utilizado en los ensayos para reconfirmar especificaciones, si ello es necesario, y mantener registros de las muestras de los lotes, los análisis y las características. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras deben guardarse bien hasta que se complete el análisis de los datos del ensayo o bien como marquen los requisitos reguladores pertinentes; cualquiera de las dos posibilidades representa un largo período de conservación.

G) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.

- El propósito de la monitorización de un ensayo es verificar que:
 - Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
 - Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables a partir de los documentos originales.

- El desarrollo del ensayo observa el protocolo aprobado y sus enmiendas, la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
- Con relación a la selección y cualificaciones de los Monitores:
 - Deben ser nombrados por el promotor
 - Deben estar adecuadamente formados y tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar el ensayo adecuadamente. Las cualificaciones del monitor deben estar documentadas.
 - Deben estar ampliamente familiarizados con el producto en investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) del promotor, la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
- El promotor debe asegurarse de que los ensayos están adecuadamente monitorizados, así como determinar el alcance y naturaleza de la monitorización, basándose en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, ciego, tamaño y variables del ensayo. En general, es necesaria la monitorización en el lugar del ensayo antes, durante y después del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que la monitorización entra en conjunción con otros procedimientos tales como la formación de los investigadores y reuniones con ellos, y una extensiva guía escrita pueden asegurar un desarrollo adecuado del ensayo de acuerdo con la BPC. El muestreo estadístico controlado puede ser un método aceptable para seleccionar los datos que serán verificados.
- Obtener el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) o el que se establezca reglamentariamente y la autorización para la realización del ensayo.
- Poner en marcha un sistema de control y garantía de calidad para asegurar que los ensayos realizados y los datos obtenidos se ajustan al protocolo y la normativa vigente. En casos de incumplimiento el promotor deberá finalizar la participación de los investigadores/centros y comunicarlo a las autoridades competentes.
- Garantizar el acceso a centros, datos e informes necesarios para la monitorización, auditoría e inspección.
- Documentar la transferencia de responsabilidades a CRO.
- Diseñar el protocolo, el cuaderno de recogida de datos, el plan de análisis y los informes intermedios y finales del estudio.
- Seleccionar a los investigadores y centros donde se va a realizar el ensayo.
- Obtener el compromiso del investigador sobre el cumplimiento de las BPC, del protocolo y los procedimientos de registro, notificación y archivo de datos.
- Contratar un seguro para cubrir posibles indemnizaciones por daños derivados del ensayo.
- Suministrar los medicamentos en investigación, la información sobre las condiciones de almacenamiento, el procedimiento de reconstitución, la forma de administración, etc. Los medicamentos deberán cumplir las Normas de Correcta Fabricación (NCF) y el laboratorio fabricante contar con la autorización previa otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Evaluar la seguridad del medicamento en investigación y notificar las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) graves e inesperadas a todos los investigadores y CEIC implicados.
- Monitorizar la realización del ensayo, verificar y validar los datos.
- Conservar los documentos esenciales al menos 5 años tras la finalización del ensayo.
- Notificar la interrupción del ensayo a investigadores, CEIC y autoridades competentes.

H) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados (a partir de la aprobación del nuevo real decreto será al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos-CEIm-) en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas.

- Evaluar la seguridad del producto en investigación.

- Notificar rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades reguladoras los hallazgos que pudieran afectar negativamente a la seguridad de los sujetos, o a la realización del ensayo o bien pudieran alterar la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI para continuar el ensayo.
- Informar a todos los investigadores /instituciones implicados, a los CIRs/CEIs cuando sea necesario y a las autoridades reguladoras de todas las reacciones adversas al fármaco que sean graves e inesperadas.
- Tales informes deben cumplir con los requisitos reguladores pertinentes y con la Guía ICH para el manejo de Datos Clínicos de Seguridad: Definiciones y Normas para Informes Urgentes.
- Enviar a las autoridades reguladoras todos los informes periódicos y actualizaciones de seguridad, tal y como requieran las autoridades reguladoras pertinentes.

I) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, (a partir de la aprobación del nuevo real decreto también a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.

J) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

- Asegurar o indemnizar, en caso de que los requisitos reguladores lo establezcan, al investigador/institución contra las reclamaciones surgidas del ensayo, excepto para aquellas que surjan por negligencia y/o mala praxis.
- Cubrir los costes del tratamiento de los sujetos del ensayo, a través de las pólizas y procedimientos del promotor, en caso de producirse daños derivados de éste, de acuerdo a los requisitos reguladores pertinentes.
- Asegurar que el método y la forma de compensación cumplen los requisitos reguladores pertinentes cuando los sujetos del ensayo reciban indemnización.
- Junto al investigador/institución documentar en un contrato los aspectos financieros del ensayo.

K) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.

L) El promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste, que podrá delegar en el investigador.

Con la aprobación del nuevo real decreto se añadirán previsiblemente las siguientes responsabilidades:

- Cuando el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo, en los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro, y en aquellos en los que exista común acuerdo con la dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.
- Asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual.
- Cumplir con las obligaciones que impone el Registro Español de estudios clínicos para la publicación de los ensayos de los que es promotor.
- Acordar con el investigador y la dirección del centro modos de distribución alternativa en los casos en los que el centro no disponga de un Servicio de Farmacia. En este caso, será posible el envío de los medicamentos en investigación por el promotor al centro de investigación asumiendo el investigador de dicho centro las responsabilidades relativas a dichos medicamentos, de acuerdo con lo especificado en el protocolo del estudio

2. Monitor:

- Visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo.
- Garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo, y cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.
- Asegurar que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.
- Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.
- Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.
- Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.
- En materia de seguridad, el monitor específicamente verificará que los acontecimientos adversos, tratamientos concomitantes y enfermedades intercurrentes se notifican en los cuadernos de recogida de datos (CRD) de acuerdo con el protocolo y que se han comunicado todos los acontecimientos adversos de forma adecuada y dentro de los plazos adecuados en la BPC, en el protocolo, por el CEIC, el promotor y por los requisitos legales pertinentes.

3. Investigador:

- Debe estar cualificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo.
- Deberá ser capaz de demostrar su capacidad para reclutar el número requerido de sujetos adecuados, dentro del periodo de reclutamiento establecido.
- Debe disponer de los recursos que permitan la realización correcta del ensayo: del tiempo suficiente, del personal cualificado y de las instalaciones necesarias, durante el tiempo previsto del ensayo, para realizarlo correctamente y con seguridad.
- Debe conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación, poseer buenos conocimientos sobre los efectos, incluyendo los colaterales de los medicamentos de la investigación y conocer los datos que anteceden al ensayo.
- Debe garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en el marco legal vigente, garantizar que todas las personas que participan en el ensayo están informadas correctamente del protocolo, los medicamentos en investigación y de sus tareas y obligaciones en relación con el ensayo.
- Asegurar que el número de participantes es suficiente y que los participantes son adecuados para el ensayo.
- Debe asignar un identificador único a cada sujeto del ensayo para proteger su identidad.
- Debe conocer y cumplir con la BPC y con los requerimientos reglamentarios aplicables.
- Antes de iniciar un ensayo, el investigador deberá obtener el dictamen favorable por escrito y firmado, para el protocolo del ensayo, la hoja de información para el sujeto del consentimiento informado, las actualizaciones de este documento, los procedimientos de reclutamiento y cualquier otra información escrita que les sea entregada a los sujetos.
- Debe estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo. Los procedimientos de monitoreo y de auditoría son un tema importante, y deben ser estipulados por escrito en el protocolo o contrato.
- Debe recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.

- No debe realizar ninguna desviación ni modificación del protocolo sin el permiso del promotor y la revisión previa y dictamen favorable a la modificación, por escrito del CEIC, salvo cuando sea necesario reducir un riesgo inminente para los sujetos del ensayo o cuando la modificación implique solamente aspectos logísticos o administrativos. Cualquier desviación del protocolo aprobado, deberá ser documentada y explicada, pudiendo realizarla sin el dictamen favorable previo del CEIC, a fin de eliminar riesgos inminentes a los sujetos. Tan pronto como sea posible, la desviación/ modificación y justificación y, cuando proceda, la modificación del protocolo propuesta se deberá presentar al CEIC para su revisión y dictamen favorable, al promotor para su conformidad y a las autoridades competentes.
- Durante el ensayo el investigador deberá proporcionar al CEIC todos los documentos que hayan sido modificados. La solicitud de modificaciones deberá firmarla y fecharla el promotor y el investigador. El nuevo real decreto responsabilizará al investigador de informar al CEIC de la marcha del ensayo.
- Debe permitir el monitoreo y la auditoría por parte del patrocinador y la inspección por parte de las autoridades reguladoras competentes.
- Debe contar con el tiempo suficiente para realizar y completar el ensayo correctamente.
- Debe elaborar el protocolo o, si el ensayo se realiza en colaboración con un patrocinador, ha de tener la posibilidad de participar en el diseño del protocolo. Un comité de dirección puede asumir esta responsabilidad en los casos en los que participen múltiples investigadores.
- Durante el transcurso del ensayo el investigador es responsable del cumplimiento del protocolo, del manejo de los medicamentos, del manejo de los datos, de los temas referidos a la seguridad, de los informes anuales y de los análisis interinos, si corresponden.
- Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves al promotor y seguir las instrucciones respecto a la notificación de acontecimientos adversos establecidas en el protocolo.
- Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- Tras la finalización del ensayo, le cabe al investigador la responsabilidad de la atención de los participantes, de manera que los mismos reciban el tratamiento y el seguimiento apropiado. Se deben completar los registros de datos y redactar un informe sobre el estudio.
- Un médico cualificado u odontólogo, cuando sea necesario, que sea investigador principal o colaborador del ensayo, será el responsable de todas las decisiones médicas u odontológicas relacionadas con el mismo.
- Durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo el investigador y la institución deberán asegurarse de que se le proporcione una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente importante de los valores de laboratorio, que esté relacionada con el ensayo. El investigador o la institución deberán informar al sujeto cuando éste necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.
- Se recomienda que el investigador informe al médico de atención primaria, de la participación del sujeto en el ensayo siempre que éste tenga médico asignado y esté de acuerdo con que se le informe.
- El sujeto no tiene obligación de justificar su decisión de retirarse prematuramente del ensayo, pero el investigador deberá hacer un esfuerzo razonable para averiguar la razón que le ha llevado a dejar el estudio, siempre y cuando se respeten los derechos del sujeto.

* El borrador del nuevo decreto establece en el artículo 2 la distinción entre:

- “Comité de Ética de la Investigación” (CEI): órgano independiente y de composición multidisciplinar, que incluye profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuya finalidad es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública mediante un dictamen respecto a la documentación correspondiente del proyecto de investigación.

- “Comité de Ética de la Investigación con medicamentos” (CEIm): Comité de Ética de la Investigación que está acreditado de acuerdo con los términos del nuevo real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

OBJETIVOS DE LOS EE.CC. SEGÚN LOS AGENTES PARTICIPANTES

INDUSTRIA

- Poner de manifiesto los efectos farmacodinámicos de un medicamento, recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica.
- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.
- Reunir la suficiente información documental que demuestre el adecuado balance beneficio-riesgo, que la información se ha obtenido de una forma ética y metodológicamente adecuada y siguiendo la normativa vigente.

PACIENTE

- Acceder a nuevos medicamentos que no están aún disponibles comercialmente para el público en general.
- Recibir un tratamiento nuevo para los pacientes que ya han probado todos los tratamientos disponibles. El ensayo clínico podría ser otra posibilidad de tratamiento.
- Contribuir a la lucha contra las diferentes patologías, pudiendo salvar vidas.
- Mejorar el conocimiento, de la enfermedad que se padece, lo que probablemente puede redundar en propio beneficio.

INVESTIGADOR

- Obtener información para crear nuevos procedimientos y métodos de tratamiento que podrían ayudar a pacientes en el futuro.
- Interés científico en el fármaco. Conocer a fondo, las propiedades de los medicamentos en investigación.
- Interés profesional por participar en EECC
- Obtener datos clínicos de calidad (GCPs)

CEIC

- Velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo, ofreciendo garantía pública al respecto.

CRO

- Apoyar y ayudar a los Promotores de la Investigación Clínica a realizar y desarrollar los ensayos clínicos, aportando especialización, experiencia y conocimiento de los ensayos clínicos.
- Asegurar que los ensayos clínicos se realizan de acuerdo a las normas éticas y metodológicas establecidas, cumpliendo fielmente la normativa aplicable.
- Garantizar la veracidad, y trazabilidad de los resultados que finalmente formarán parte del dossier de registro y comercialización de un determinado fármaco o tratamiento, como compañía independiente.



MARCO NORMATIVO

MARCO NORMATIVO NACIONAL

Según indica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, **medicamento de uso humano** es “*toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico*”. Igualmente, la misma Ley define **producto sanitario** como “*cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia, investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico o regulación de la concepción, y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios*”.

El marco normativo de los ensayos clínicos se define principalmente en el **Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero**, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y sustituye al anterior Real Decreto 561/1993, de conformidad con lo exigido por la 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, que exigía armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos.

Asimismo, la modificación normativa vino motivada también por la aprobación de la Ley de Autonomía del Paciente, que, al ocuparse de la regulación de diversos derechos y obligaciones de los pacientes y usuarios de los servicios sanitarios alcanzaba también al ámbito de los ensayos clínicos.

El Real Decreto 223/2004, permanece en vigor tras la aprobación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Disposición Derogatoria Única). Actualmente el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha iniciado el 17 de mayo de 2013 el trámite de audiencia pública del Proyecto de Real Decreto por el que se

regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la investigación con medicamentos y el Registro de estudios clínicos. Junto a dicha norma principal y a la propia Ley del Medicamento, encontramos otras normas que también contienen cuestiones que vienen referidas a los ensayos clínicos.

Así, 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, en adelante, Ley de Autonomía del Paciente, establece que *“todo paciente o usuario tiene derecho a ser advertido sobre la posibilidad de utilizar los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen en un proyecto docente o de investigación, que en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud”*(art. 8.4).

Igualmente, podemos destacar también, aunque no se trate de una norma en sentido estricto, el Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial (OMC) de 1999 que dispone que *“el avance en Medicina está fundado en la investigación y por ello no puede prescindir, en muchos casos, de la experimentación sobre seres humanos, que sólo podrá realizarse cuando lo que se quiere experimentar haya sido satisfactoriamente estudiado y de acuerdo con los criterios, reglas o principios fijados en la ley”* (art. 29).

Asimismo, las circulares y aclaraciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios no constituyen normas jurídicas en sentido estricto, pero poseen un papel relevante a la hora de interpretar el Real Decreto 223/200, tratando de completar los vacíos legales o problemas de interpretación del mismo.

Igualmente, deben ser tenidas en cuenta las Normas de Buena Práctica Clínica dictadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social, como el conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los sujetos y garantizando la veracidad de los datos y resultados obtenidos. Su regulación se encuentra en la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano.

La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica regula toda la investigación tanto básica como clínica, con la excepción de los ensayos clínicos con medicamentos o productos sanitarios.

MARCO NORMATIVO AUTONÓMICO

La Normativa autonómica relativa a ensayos clínicos de Castilla y León se concreta en las siguientes Órdenes:

Orden de 11 de marzo de 1994, de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León sobre acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad de Castilla y León.

Orden SAN/2206/2009, de 24 de Noviembre, por la que se crea el Registro de Ensayos Clínicos y Estudios Postautorización Observacionales con Medicamentos de la Comunidad de Castilla y León.

Para los Estudios Postautorización Observacionales el marco normativo es el siguiente

Real Decreto 1344/2007 de 11 de Octubre regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

MARCO NORMATIVO EUROPEO

Con fecha 22 de marzo de 2011 entró en funcionamiento el Registro Europeo de Ensayos Clínicos "EU Clinical Trials Register" <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>, gestionado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El registro disponible en la dirección de Internet permite por primera vez el acceso público a información sobre ensayos clínicos con medicamentos autorizados en los 27 estados miembros de la Unión Europea, Islandia, Liechtenstein y Noruega.

La información procede de la base de datos europea de ensayos clínicos, EudraCT. Esta información es proporcionada por los promotores de los ensayos clínicos y forma parte de la solicitud de autorización que presentan a cada una de las autoridades nacionales competentes en materia de ensayos clínicos para llevar a cabo los mismos, en el caso de España la AEMPS.

Las agencias nacionales competentes en esta materia autorizan los ensayos clínicos e introducen la información proporcionada por el promotor en la base de datos EudraCT, añadiendo a esta información la autorización y la opinión de los Comités Éticos de Investigación Clínica. La información sobre ensayos en terceros países relacionados en los Planes de Investigación Pediátrica (PIP) es aportada directamente al sistema por los destinatarios de los PIP a través de la EMA.

La Comisión Europea ha propuesto el 17 de julio de 2012 fomentar la investigación clínica en Europa simplificando la normativa sobre realización de ensayos clínicos.

El Reglamento propuesto, cuando se adopte, **sustituirá a la Directiva 2001/20/CE sobre ensayos clínicos**, que, si bien garantizaba un elevado nivel de seguridad de los pacientes, por las medidas divergentes de transposición y aplicación había construido un marco reglamentario poco propicio para la investigación clínica, lo que contribuyó a que entre 2007 y 2011 disminuyeran en un 25 % los ensayos clínicos realizados: el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la UE pasó de más de 5.000 en 2007 a 3.800 en 2011.

La forma jurídica de la nueva legislación que propone la Comisión será un Reglamento. Así se garantizará que las normas de realización de ensayos clínicos sean idénticas en toda la UE, lo que facilitará, concretamente, la realización en Europa de ensayos clínicos multinacionales. Algunas de las propuestas específicas son las que a continuación se señalan:

- Un **procedimiento de autorización de ensayos clínicos** que permitirá la evaluación rápida y concienzuda de la solicitud por todos los Estados miembros afectados, y un resultado único de la evaluación.
- **Procedimientos simplificados de notificación**, gracias a los cuales los investigadores no tendrán que presentar por separado información básicamente idéntica sobre el ensayo clínico a diversos organismos de los Estados miembros.
- **Más transparencia** para saber si todavía se están reclutando sujetos para un ensayo clínico, y para conocer los resultados del mismo.
- **La Comisión podrá proceder a controles en los Estados miembros y otros países** para velar por la adecuada supervisión y aplicación de la normativa.

La propuesta legislativa se discutirá en el Parlamento Europeo y en el Consejo, y **se espera que entre en vigor en 2016**.



PROCEDIMIENTO

DOCUMENTACIÓN DE SOLICITUD DE UN ENSAYO CLÍNICO

Documentos requeridos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, según el RD223/2004, art.15:

1. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) correspondiente.
2. Conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse.
3. Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El dictamen del CEIC y la autorización de la AEMPS podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor.

Documentación a presentar para solicitar autorización de un ensayo clínico al CEIC :

1. Carta de acompañamiento
2. Carta de delegación (si aplica)
3. Justificante del pago de tasa (si aplica)
4. Número EudraCT y Formulario de solicitud firmado por el solicitante (<http://eudract.ema.europa.eu>).
5. Copia del Poder Notarial (o equivalente) de nombramiento del Representante Legal (promotor no ubicado en Estado Miembro (EM) de la UE).
6. Protocolo (+ página de firma del protocolo firmado por Investigador Principal (IP))
7. Hoja de Información (o Ficha Técnica (FT) o FT + resumen de datos no clínicos).
8. Cuaderno de Recogida de datos (CRD).
9. Compromiso del coordinador nacional o de todos los investigadores principales.
10. Documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
11. Documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
12. Acuerdo financiero y contrato entre promotor y hospital como confirmación de la Dirección del centro.
13. Copia de la póliza del seguro contratado (o justificante o certificado de la garantía financiera).
14. Otros: otros materiales necesarios para el reclutamiento, copia de asesoramientos científicos emitidos por alguna Agencia de Medicamentos, etc.

Documentación a presentar para solicitar autorización de un ensayo clínico a la AEMPS:

1. Solicitud de ensayo clínico (CTA-“Clinical Trial Application”)

Dicha solicitud se compone de:

- Carta de acompañamiento (Anexo A1/vía telemática).
- Carta de delegación.
- Justificante del pago de tasas.
- Número EudraCT y Formulario de solicitud firmado por el solicitante.
- Copia del Poder Notarial (o equivalente) de nombramiento del Representante Legal (promotor no ubicado en EM de la UE).
- Protocolo
- Manual del investigador (o Ficha Técnica (FT) + resumen de datos no clínicos
- Compromiso del coordinador nacional o de todos los investigadores principales.
- Copia de asesoramientos científicos emitidos por alguna Agencia de Medicamentos.
- Conformidad de la Dirección de los Centros (Anexo 1B).*
- Aprobación del CEIC (CEIC de referencia).*
- IMPD abreviado (cuando proceda).

* Presentar antes del día 60 o 90 del calendario de evaluación de la AEMPS.

2. Solicitud de calificación de PEI (Producto en Investigación)-Expediente IMPD (“Investigational Medicinal Product Dossier”).

El IMPD es un documento que avala la calidad, seguridad y eficacia del medicamento investigado en las condiciones de uso del ensayo. Puede ser completo o abreviado.

Dicha solicitud de calificación de PEI (producto en investigación)-expediente IMPD conlleva la solicitud de:

- Formulario de solicitud (Anexo A1B/vía telemática)
- Justificante del pago de tasas (si aplica –art. 109 Ley 29/2006)
- Dossier de IMPD completo:
 - Documentación de Calidad (fabricación del medicamento) http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol10/18540104en_en.pdf
 - Documentación de ensayos no-clínicos (*in vivo* e *in vitro*).
 - Documentación de ensayos clínicos (previos, bibliografía, instrucciones de uso y procedimiento de administración-quirúrgico).
 - Informe de evaluación global riesgo-beneficio.

Las Comunicaciones/Solicitudes a presentar durante y al finalizar el ensayo:

(Anexo A2, Anexo A3, Anexo A4, Anexo A5, Anexo D/Vía Telemática)

- Respuesta a subsanación (es) y aclaraciones antes y durante la evaluación (respectivamente).
- Notificación de la Fecha de inicio del ensayo clínico (Consentimiento informado firmado por el primer paciente reclutado).
- Conformidad de centros participantes.
- Modificaciones (CTA y PEI. Ej: nuevos centros, nuevo IP, nueva info. del IC).
- Actualización anual del Manual del Investigador.
- Informe Anual/informe anual de Seguridad.
- Notificación expeditiva de Reacciones Adversas Graves e Inesperadas (RAGI).
- Solicitud de suspensión o revocación de la autorización del ensayo.
- Solicitud de autorización de importación (si procede).
- Notificación del fin del ensayo clínico.
- Informe final de resultados.

Comunicaciones a las Comunidades Autónomas y Ministerios Fiscales (cuando sea de aplicación).

Vías de solicitud y comunicaciones:

Envío telemático a través del Portal ECM-Oficina virtual de la AEMPS

<http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/home.htm>

<https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do>

Alternativa: Presentación de toda la documentación en un CD/DVD:

- Utilizando una estructura de carpetas estándar

http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/ensaClin/presenSoli_ensaClinicosCD-DVD.htm

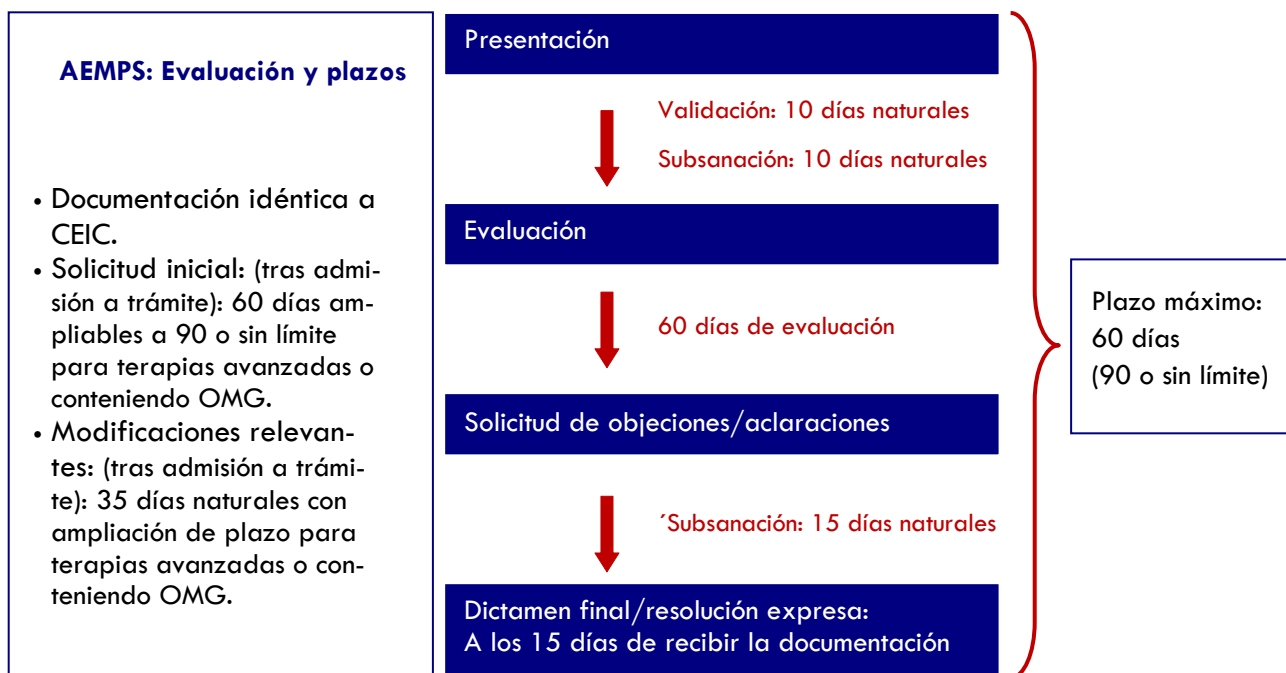
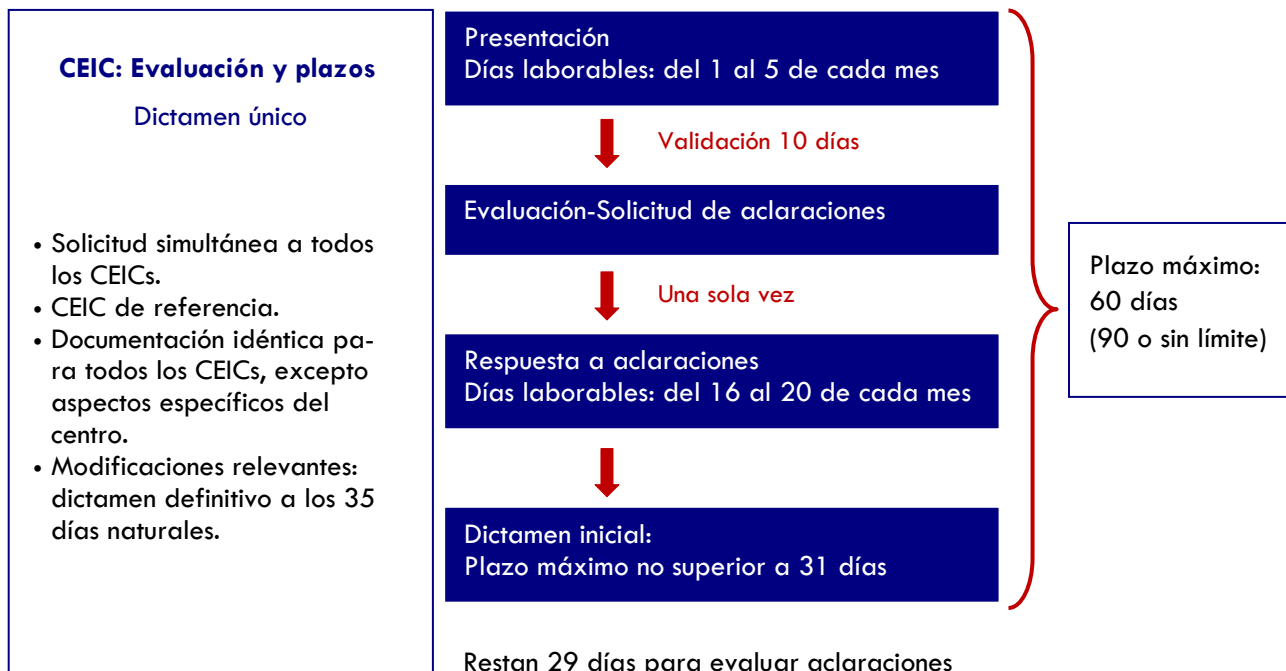
- Documento en formato electrónico + carta de acompañamiento en papel (firmada por el solicitante)+justificante del pago de tasas en papel (cuando sea de aplicación).
- Validación de formularios y cartas de acompañamiento en portal ECM.

Tipos de solicitudes de ensayo clínico en trámite que permite el portal ECM:

| TIPO DE SOLICITUD | AEMPS | CEIC |
|--------------------------------------|-------|------|
| Respuesta a petición de subsanación | + | + |
| Respuesta a petición de aclaraciones | + | + |
| Respuesta a propuesta de denegación | + | - |
| Dictamen del CEIC | + | - |
| Conformidad dirección del centro | | |
| Desistimiento | + | + |
| Modificación de solicitud válida | + | + |
| Solicitud de importación de M.I. | + | - |
| Cambio de datos de contacto | + | - |
| Informe sobre el ensayo | + | + |

Tipos de solicitudes de ensayo clínico autorizado que permite el portal ECM:

| TIPO DE SOLICITUD | AEMPS | CEIC |
|--|-------|------|
| Notificación fecha de inicio | + | + |
| Modificación relevante | + | + |
| Respuesta a solicitud de información | + | + |
| Conformidad dirección del centro dictamen inicial y ampliación de centros (AEMPS) | + | - |
| Informes sobre el ensayo -Informe "ad hoc" -Informe sobre la marcha del EC -Informe final | + | + |
| Notificación fin del ensayo | + | + |
| Solicitud de importación de M.I. | + | - |
| Cambio de datos de contacto | + | - |



Tasas:

- Varían en función si el medicamento de uso humano está o no autorizado e inscripto en España: (<http://195.64.186.11/actividad/documentos/tasas/listadoTasasGrp5.jsp>)
- Pago de vía telemática: (http://195.64.186.11/aplicaciones/pagoTelema_Tasas.htm)
- Exentos: Servicios y actividades relativas a medicamentos de terapia celular y terapia génica que hayan de ser realizadas por entidades de naturaleza pública integradas en el Sistema Nacional de Salud así como aquellos que no vayan destinados a la comercialización de dichos productos.

Procedimiento Voluntario de Armonización del ensayo clínico

- Participación de al menos 3 Estados Miembros (EM)
- Evaluación simultánea del EC por las autoridades competentes (AC) en todos los EM participantes:
 - Coordinador del procedimiento.
 - Documentación de la solicitud: conforme a la legislación nacional de cada país, solicitando en España:
 - Incluir el dictamen favorable del CEIC y conformidad de la dirección de alguno de los centros incluidos en dicho dictamen.
 - Procurar realizar la evaluación del CEIC y del contrato en paralelo a la evaluación en el procedimiento armonizado.
 - Opinión favorable del EC: autorización de la AEMPS en un plazo no superior a 10 días.
 - Opinión favorable de modificaciones relevantes: autorización en un plazo no superior a 7 días.

Ventaja: Proporciona al promotor el resultado consensuado, simultáneo e integrado de la evaluación del ensayo por todas las agencias nacionales.

Información adicional sobre el procedimiento: http://195.64.186.11/actividad/documentos/notasPrensa/docs/2010/VHP_version_2_March_2010.pdf CTFG@VHP-CTFG.eu

Publicación del Registro Europeo de EECC

Permite el acceso público a información sobre ensayos clínicos con medicamentos autorizados en los 27 estados miembros de la UE, Islandia, Liechtenstein y Noruega. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Novedades en el procedimiento

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y Productos Sanitarios establecía que los ensayos clínicos autorizados por la AEMPS debían formar parte de un registro nacional de ensayos clínicos público y libre.

Por ello, se creará el Registro Español de Ensayos Clínicos (REec), (en el nuevo Real Decreto por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la investigación con medicamentos y el Registro de estudios clínicos), como una herramienta donde los ciudadanos y los profesionales podrán encontrar todos los ensayos clínicos autorizados en España, a los cuales se accederá a través de la página web de la AEMPS.

Así, de forma obligatoria e inmediata este registro incorporará los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano autorizados desde el 1 de enero de 2013, excepto los ensayos de fase I que no incluyan población pediátrica.

Más adelante se publicarán también aquellos estudios observacionales con medicamentos que se realicen en España. Además la voluntad de la AEMPS es que el registro quede abierto también en el futuro para otros estudios que de manera voluntaria quieran inscribirse también en este registro.

La información del ensayo que debe ser pública incluirá, además de los datos descriptivos del ensayo que son obligatorios para otros registros a nivel mundial, una breve justificación del estudio en lenguaje accesible al público general, los centros participantes y su estado de actividad, así como las fechas iniciales del ensayo, el fin de reclutamiento y la finalización del ensayo.

Con el objetivo de que el REec sea incluido en la Plataforma de Registros de Ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), toda la información se proporcionará en español y en inglés.

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ya ha iniciado el pasado 17 de mayo el trámite de audiencia pública del “*Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la investigación con medicamentos y el Registro de estudios clínicos*”, en el que se contempla un “dictamen único” en el proceso de autorización de los ensayos clínicos con el fin de reducir las trabas administrativas.

El borrador del nuevo Real Decreto persigue los siguientes **objetivos**:

1. **Adaptar la legislación española** a aquellos cambios e interpretaciones que se han introducido a nivel europeo en el proceso de armonización de la autorización de ensayos clínicos..
2. **Mejorar el procedimiento de autorización** de ensayos clínicos con una orientación adaptada al riesgo, de forma que pueda obtenerse una posición común sobre cada ensayo clínico a partir de las evaluaciones llevadas a cabo por el Comité de Ética de la Investigación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, facilitando así la coordinación con otras autoridades competentes europeas en el caso de los ensayos multiestado.
3. Establecer un marco que **simplifique el intercambio de información** entre todas las autoridades y agentes implicados en el ensayo clínico, haciendo de éste el centro del sistema de información.
4. **Promover la transparencia** de los estudios clínicos con medicamentos y la disponibilidad de información completa y exacta sobre los mismos en beneficio de los pacientes, los profesionales sanitarios y los ciudadanos en general, afianzando la confianza de la sociedad en la investigación, y así favorecer su progreso.

La adaptación a la exigencia comunitaria plantea cambios profundos buscando la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes en un ensayo clínico. En este sentido, la norma europea identifica los aspectos del ensayo que requieren una posición común por parte de todos los países participantes y cuales requieren solo una evaluación nacional, introduce el concepto de Estado miembro declarante que es quien debe hacer el informe de evaluación y la necesidad de un solo punto de contacto que transmita la posición del Estado respecto a la participación en el ensayo.

Asimismo, después de ocho años de la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004, se han identificado también algunas posibles mejoras a efectuar en el procedimiento de autorización de los ensayos clínicos en España. En este sentido, se modifican los procesos de notificación y evaluación, se delimitan las responsabilidades de todos los agentes implicados y, se adapta la evaluación de los ensayos clínicos por los Comités de Ética de la Investigación y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de forma que pueda existir una **posición única respecto al ensayo en los aspectos que inciden en la ponderación de los riesgos y beneficios del ensayo**. Todo ello, sin merma en las garantías sobre la protección de la seguridad y los derechos de los sujetos que participan en la investigación, reforzando la figura del consentimiento informado, especialmente en menores y en personas sin capacidad para otorgarlo.

El borrador del nuevo Real Decreto también propone una reforma profunda de los actuales Comités de ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) que dejarán de existir en el momento en que se constituyan los **Comités de Ética de la Investigación**, que se crean con este decreto.

Además el Real Decreto modificará el registro español de ensayos clínicos, una herramienta donde los ciudadanos y los profesionales pueden encontrar todos los ensayos clínicos autorizados en España al cual se accede a través de la página web de la AEMPS. Dicho registro incorpora los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano autorizados desde el 1 de enero de 2013, excepto los ensayos de fase I que no incluyan población pediátrica. La modificación permitirá también el registro de los estudios observacionales con medicamentos y extender la utilidad pública a todos los estudios clínicos prospectivos fuera del ámbito de los medicamentos.

Por último, según figura en el proyecto del nuevo Real Decreto, el Ministerio clasifica como **prohibidos los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica** que produzcan modificaciones en la identidad génica de la línea germinal del sujeto.

El Decreto se encuentra aún pendiente de su aprobación definitiva por parte del Consejo de Ministros y está abierto a que los agentes públicos y privados presenten las alegaciones oportunas y, por lo tanto, es aún susceptible de sufrir cambios.



PRINCIPIOS BÁSICOS DE BUENAS PRÁCTICAS

La Buena Práctica Clínica (BPC) es una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de esta norma asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

Los principios deben seguirse por todos los agentes que intervienen en la investigación: promotor, equipo investigador, autoridades competentes, laboratorios, Comités de Ética (CEIC), monitor y hospitales.

Según la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, 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, las buenas prácticas clínicas son un *“conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional, que deben cumplirse en la planificación, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos en que participen seres humanos”*. Su cumplimiento garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de los resultados del ensayo clínico.

Todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, han de estar diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buenas prácticas clínicas.

Un ensayo clínico podrá iniciarse si cumple los siguientes **requisitos**:

- a) Los riesgos e inconvenientes previsibles se han sopesado en función del beneficio personal que suponen para el sujeto del ensayo y para otros pacientes actuales o futuros. Un ensayo clínico sólo se podrá iniciar cuando el Comité ético y/o la autoridad competente hayan llegado a la conclusión de que los beneficios terapéuticos y para la salud pública esperados justifican los riesgos y sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio;
- b) El sujeto del ensayo o, cuando la persona no esté en condiciones de dar su consentimiento informado, su representante legal ha tenido la oportunidad, mediante una entrevista previa con el investigador o con un miembro del equipo de investigación, de entender los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y se le ha informado de su derecho a retirarse de los ensayos en cualquier momento;

- c) Se respeta el derecho del sujeto del ensayo a su integridad física y mental, así como su derecho a la intimidad, y a la protección de los datos que le afecten según las modalidades previstas en la Directiva 95/46/CE;
- d) El sujeto del ensayo o, cuando la persona no esté en condiciones de dar su consentimiento informado, su representante legal ha dado su consentimiento por escrito tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico; si la persona no está en condiciones de escribir, podrá dar en casos excepcionales su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo, tal como esté estipulado en la legislación nacional;
- e) El sujeto del ensayo puede abandonarlo en todo momento, retirando el consentimiento y sin sufrir por ello perjuicio alguno;
- f) Las disposiciones sobre los seguros o indemnizaciones que cubren la responsabilidad del investigador y del promotor.

Las **normas de BPC se implementarán en función del agente** que interviene en la investigación. El promotor lo hará mediante la elaboración de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) - conjunto de instrucciones escritas y detalladas que recogen cómo realizar un ensayo clínico para cumplir con las normas de BPC- internos que permitan el cumplimiento de la legislación. El investigador y el equipo colaborador las implementarán siguiendo la legislación, los PNT del promotor y la International Conference on Harmonization (ICH)- iniciativa conjunta de las autoridades reguladoras de la UE, de los Estados Unidos de Norteamérica y de Japón junto a la industria farmacéutica para armonizar los requisitos técnicos y científicos necesarios para asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos-.

En conformidad con el artículo 2 de la Orden SCO/256/2007 de 5 febrero, BOE del 13, que establece los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano, entre los **Principios y directrices de buena práctica clínica** en la realización de ensayos clínicos con medicamentos en investigación de uso humano se deberá observar lo siguiente:

- a) Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo prevalecerán por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- b) Cada persona que participe en la realización de un ensayo estará capacitada por su titulación, formación y experiencia para ejecutar sus tareas.
- c) Los ensayos clínicos, en todos sus aspectos, deberán tener una sólida base científica y deberán regirse por principios éticos.
- d) Deberán adoptarse los procedimientos necesarios que aseguren la calidad de cada uno de los aspectos del ensayo clínico.
- e) La información disponible sobre un medicamento en investigación, tanto clínica como no clínica, deberá ser adecuada para avalar el ensayo clínico propuesto.
- f) Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial.
- g) El protocolo deberá establecer los criterios de inclusión, exclusión y retirada de los sujetos que participen en un ensayo, el plan de monitorización y el plan de publicación.
- h) El investigador y el promotor tendrán en cuenta todas las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea relativas al inicio, realización y finalización del ensayo clínico publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- i) Toda la información sobre el ensayo clínico deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, evaluada y verificada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo el carácter confidencial de los registros de los sujetos del ensayo.
- j) Los Comités Éticos de Investigación Clínica adoptarán los procedimientos normalizados de trabajo necesarios para la realización de sus funciones, de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Los Comités conservarán todos los documentos esenciales, relacionados con cada ensayo clínico evaluado, durante al menos tres años tras la finalización del mismo, o durante un período más largo si así lo establece la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o la autoridad competente de la Comunidad Autónoma correspondiente. Esta documentación debe archivar preferentemente agrupada por protocolos, en un lugar que permita garantizar la confidencialidad de la información durante el tiempo de archivo requerido. En caso de cese de la actividad del Comité, la institución en la que esté constituido el Comité debe mantener el archivo de la documentación durante el plazo establecido. Para cada ensayo clínico debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- 1º El protocolo, las modificaciones y toda la documentación presentada por el promotor o su representante legal.
- 2º Los dictámenes o informes emitidos por el Comité (Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia si el ensayo clínico es multicéntrico), especificando la versión de los documentos revisados.
- 3º Copia de la correspondencia con el investigador y/o el promotor o su representante.
- 4º La documentación relativa a las actividades de seguimiento del ensayo clínico.
- 5º El informe anual sobre la marcha del ensayo clínico.
- 6º Copia de cualquier correspondencia con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y/o con las autoridades competentes de la Comunidad Autónoma donde esté localizado el comité.
- 7º Copia de las notificaciones y correspondencia relevantes con los Comités implicados y/o el Comité de referencia, de un ensayo multicéntrico.
- 8º Las sospechas de reacciones adversas recibidas y los informes de seguridad presentados por el promotor.
- 9º Notificación de la finalización del ensayo clínico, ya sea prematura o programada.
- 10º Resumen del informe final del ensayo clínico presentado por el promotor.
- 11º Cualquier otra documentación relevante.

Los Comités deben mantener archivada la documentación relacionada con su funcionamiento y actividad. En caso de cese de la misma, esta documentación debe conservarse en la institución durante al menos tres años, transcurridos desde la finalización del último estudio evaluado. Debe incluir como mínimo, lo siguiente:

- 1º Resoluciones de acreditación y de posteriores modificaciones.
- 2º Currículum vitae de los miembros actuales o que hayan pertenecido al Comité.
- 3º Convocatoria y actas de las reuniones del Comité.
- 4º Procedimientos normalizados de trabajo del Comité, versión actual y archivo histórico.

k) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá los procedimientos que garanticen la transmisión de información entre la Agencia y los Comités Éticos de Investigación Clínica.

l) El promotor de un ensayo clínico podrá delegar la totalidad o una parte de sus funciones en un particular, empresa, institución u organismo, que deberá poner en marcha un sistema de garantía y control de calidad. Las obligaciones del promotor establecidas en las normas de buena práctica clínica que se hayan delegado serán de aplicación al particular, empresa, institución u organismo contratado. No obstante, en estos casos, el promotor seguirá siendo el responsable de garantizar que la realización del ensayo clínico y los datos finales generados en dicho estudio se ajustan a lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, y en esta Orden. Cualquier transferencia de funciones del promotor en relación con un ensayo clínico debe quedar específicamente documentada.

m) El investigador y el promotor podrán ser la misma persona física.

n) La información del manual del investigador y sus actualizaciones se presentarán de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, comprensible para los posibles investigadores y que les permita realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Este documento servirá como referencia para la

evaluación del carácter esperado, o no, de las reacciones adversas graves que pudieran ocurrir durante la realización del ensayo.

ñ) En caso de medicamentos autorizados en algún Estado miembro de la Unión Europea, cuando el medicamento se utilice en las condiciones de uso autorizadas, el manual del investigador podrá reemplazarse por la ficha técnica autorizada.

o) El manual del investigador debe validarse y actualizarse de manera regular por el promotor, al menos una vez al año.

La Inspección de la BPC de los ensayos clínicos con medicamentos es competencia de las Comunidades Autónomas y de la AEMPS. En el seno de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se creó el Comité Técnico de Inspección (CTI) como órgano de coordinación en temas de inspección, con la finalidad de armonizar las pautas y los procedimientos de actuación y establecer unos criterios únicos para la evaluación del cumplimiento de las exigencias legales.



ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS

La bioética es la “disciplina cuyo objetivo es estudiar los principios éticos de la actividad biomédica, en respuesta a los avances técnicos y científicos que abren nuevas perspectivas en la medicina”. La bioética dentro de la investigación clínica o ensayos clínicos, significa establecer normas objetivas, leyes, regulaciones y políticas que deben ser aplicadas cuando se involucra a los seres humanos como sujetos de investigación.

Castilla y León cuenta con *La Ley 8/2003, de 8 de abril, de derechos y deberes de las personas en relación con la salud*, (BOCL núm. 71 de 14 de Abril de 2003 y BOE núm. 103 de 30 de Abril de 2003), la cual tiene por objeto promover el cumplimiento de los derechos y deberes en relación con la salud reconocidos y establecidos en la Constitución, en los tratados y acuerdos internacionales ratificados por el Estado español y en las restantes normas del ordenamiento jurídico, determinar los criterios generales para su mayor eficacia y establecer el marco de las medidas administrativas dirigidas a su mejor protección y garantía.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El artículo 2 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, modificado por el artículo undécimo del Real Decreto 1276/2011 de 16 de septiembre, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad, define el *Consentimiento informado* como la decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.

En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse de forma oral en presencia de al menos un testigo.

Cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona con discapacidad, la información se le ofrecerá en formatos adecuados, según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí mismo su consentimiento.

Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz (la incapacidad se refiere a aquella que

impida al sujeto firmar personalmente la hoja, pero no así entender y autorizar verbalmente el ensayo, o la que impide a una persona regir sus actos para dar su consentimiento), la decisión deberá adoptarse por su representante legal.

La información escrita no sustituye a la información verbal que habrá que facilitar en todo caso, sino que la complementa. Así, se dispone en el propio Real Decreto 223/2004: *“el sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo”* (art. 7.2).

Para acreditar la veracidad de la entrevista, es oportuno también anotar en la historia clínica del sujeto que se ha facilitado la información del ensayo y que se ha firmado el correspondiente consentimiento. A estos efectos, la Ley de Autonomía del Paciente señala en su artículo 4 que se dejará constancia en la historia clínica que se ha proporcionado la información.

Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse, teniendo en cuenta lo indicado a continuación:

Si el sujeto del ensayo es menor de edad:

- 1º. Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.
- 2º. Cuando la voluntad del menor y la de sus padres no coinciden el artículo 7.3 a) 3.º del Real Decreto 223/2004 dispone que el investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida. Esta norma viene a consagrar en el ámbito de los ensayos clínicos la emergente figura del menor maduro que ya regulara con anterioridad la Ley de Autonomía del Paciente. El artículo 9.3 c) de esta Ley dispone que el menor emancipado o de dieciséis o más años de edad es el titular, y no sus padres.
- 3º. Por lo tanto, la voluntad del menor que muestra madurez, lo que debe presumirse a partir de los dieciséis años de edad, debe prevalecer sobre la de sus padres y en los supuestos más conflictivos y, sobre todo, cuando el ensayo clínico pueda suponer un posible beneficio terapéutico para el menor, lo conveniente sería trasladar la decisión a la autoridad judicial o Ministerio Fiscal.
- 4º. El menor recibirá, del personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.
- 5º. El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.
- 6º. El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a los menores.

Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado:

- 1º. Deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para éste.
- 2º. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, este deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo, de tal manera que el sujeto incapaz no queda totalmente excluido de la relación de información y consentimiento, sino que debe participar en función de su grado de capacidad.

Por último, se admite la posibilidad de que se realice el ensayo clínico en un adulto incapaz sin contar con el consentimiento de su representante legal o familiar más próximo, exigiéndose, a tales efectos, los siguientes requisitos: el ensayo clínico debe tener un interés específico para la población en la que se realiza la investigación, debe estar justificado por razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, la existencia de un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, la ausencia de alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica, la imposibilidad de obtener el consentimiento del sujeto o el de su representante legal y todo ello debe estar previsto en el protocolo.

Supuestos de realización del ensayo clínico sin consentimiento previo:

Cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo en los siguientes casos:

- 1º. Si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.
- 2º. Si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En este caso, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

En ambos casos, esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar con el ensayo si procediera.

En cualquier caso, el sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrá revocar su consentimiento en cualquier momento sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

En cuanto a la forma, el documento debe ser claro, comprensible y en la lengua del sujeto. Por otro lado, en lo que viene referido a los sujetos menores de edad que deban prestar el consentimiento junto con sus representantes legales, la comprensibilidad exige que se elaboren hojas de información adaptadas al nivel de madurez de dichos sujetos menores.

Suscripción de una póliza de seguro de ensayos clínicos:

1 Se ha de realizar en todos los casos, excepto cuando se trate de un ensayo clínico que cumpla estas dos condiciones:

1. Los medicamentos que se utilizan en el ensayo están autorizados en España y su uso se ajusta a las condiciones autorizadas.
2. El CEIC considera 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.

La póliza puede ser suscrita por el promotor del estudio o por otras instituciones o entidades y debe cubrir las responsabilidades del promotor, investigadores y centros donde se realice el ensayo.

Debido a los costes en que puede incurrirse si las pólizas se contratan de forma individual para cada ensayo, se aconseja a los investigadores promotores que se aseguren de que los distintos Servicios de Salud, hospitales o Fundaciones para la Investigación que firman la solicitud de financiación de la convocatoria, se responsabilizan de ampliar la cobertura de sus pólizas para cubrir estos proyectos de investigación.

En caso de que no haya sido contratado seguro o que el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el investigador o grupo de investigación que promueve el ensayo, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables

solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante la realización.

En caso de que no exista seguro para el ensayo clínico concreto, conviene que los investigadores comprueben si su seguro de responsabilidad civil, individual o el colectivo de su Servicio de Salud, cubre las responsabilidades en el marco de un proyecto de investigación.

Se aconseja a los investigadores promotores que comprueben que los distintos Servicios de Salud, hospitales o Fundaciones para la Investigación que firman la solicitud de financiación pueden proporcionarles la cobertura necesaria para su responsabilidad civil en caso de reclamaciones.

Cuando en un ensayo clínico no exista seguro, deberá presentarse al CEIC como parte de la documentación del ensayo un documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.

La Junta de Castilla y León cuenta con la "Guía de Consentimiento informado", elaborada por la Comisión de Bioética de Castilla y León en el año 2004 como un documento de respuesta a los interrogantes de los profesionales a la hora de aplicar la normativa y en consecuencia, como herramienta de apoyo para hacer realidad los derechos relativos a la autonomía del paciente, mejorar la satisfacción con la asistencia.

LA CONFIDENCIALIDAD

El artículo 3.6 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, destaca que "el tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 1 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y constará expresamente en el consentimiento informado".

Por otro lado, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, modificada en 2008, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano, establece en su artículo 6.1. "que la documentación relativa al ensayo clínico constituye el archivo maestro del mismo y constará de los documentos esenciales que permitan la evaluación de la realización de un ensayo clínico y de la calidad de los datos obtenidos", quedando justificada la creación de un fichero.

Asimismo, a la hora de realizarse un ensayo clínico se procede a la creación de una historia clínica del sujeto del ensayo, que deberá ser custodiada con arreglo a lo dispuesto 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, y conforme al período máximo permitido por el hospital, la institución o la consulta privada. Esta normativa establece la obligación de cada centro sanitario de archivar las historias clínicas de sus pacientes, cualquiera que sea el soporte, papel, audiovisual, informático o de otro tipo en el que consten, de manera que queden garantizadas su seguridad, su correcta conservación y la recuperación de la información.

Respecto a este tema hay que tener también en cuenta las Normas de Buena Práctica Clínica, pudiendo tomar como referencia el "Código Tipo de Farmaindustria de protección de Datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la farmacovigilancia", en el que se indica que, el centro sanitario donde se lleven a cabo los ensayos deberá dar de alta un Fichero de Investigación Clínica (FIC) diferente al Fichero de Historia Clínica que pueda tener todo centro. La explicación es que si bien en el Fichero de Investigación Clínica se recogerán la mayoría de los datos de los sujetos participantes que se incluyen en sus historias clínicas, esto no significa que se deban recoger todos los datos, ya que dependiendo del estudio que se trate deberán recogerse unos u otros. Esta distinción entre ficheros responde al principio de calidad de los datos.

El problema de la seguridad de los pacientes que participan en ensayos clínicos exige un

cumplimiento total de lo previsto en la Ley de Protección de Datos, y específicamente a través de la inscripción del Fichero de Investigación Clínica en el Registro de la Agencia Española de Protección de Datos, junto a la consolidación de una cultura institucional en seguridad clínica que genere en los profesionales sanitarios la adopción de prácticas seguras.

La Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar.

Es obligatorio recoger dentro de la hoja de información al paciente, un apartado específico en el que se exponga cuáles y de qué modo se protegerán, no solo su propia información personal, sino sus derechos respecto al uso y destino de la información personal que se trata en el ensayo clínico, así como cuáles serán las medidas destinadas por el Promotor y resto de entidades con acceso a las mismas que se adoptarán para su protección, las cuales se concretarán en lo dispuesto por el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

La normativa confiere al investigador principal, que suele ser el facultativo que dirige la realización práctica de aquél y tiene contacto directo con los participantes y acceso a sus historias clínicas, la obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes.

En la práctica los datos sobre la identidad del participante sólo deben conocerlos el investigador (y su equipo) y el monitor del ensayo clínico, y eventualmente las autoridades sanitarias y los miembros del Comité de Investigación Clínica (CEIC), todos ellos sujetos al deber de secreto y máxima confidencialidad.

Por su parte, el promotor, que suele ser el responsable del fichero y normalmente un laboratorio farmacéutico, tiene acceso a la información que se registra en el cuaderno de recogida de datos del ensayo clínico, consistente en datos de salud del participante, sus iniciales, fecha de nacimiento, sexo y código numérico del sujeto dentro del ensayo clínico. Es decir, el promotor no tiene en principio posibilidad de identificar a los sujetos que participan o han intervenido en un ensayo clínico a partir de los datos contenidos en este fichero. Esto último sólo lo puede hacer el investigador, que cuenta con un documento que une el número de la historia clínica del paciente con su código en el ensayo clínico.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica crea los Comités de Ética de la Investigación (CEI), estableciendo en una disposición transitoria que los CEIC dejarán de existir a partir de la constitución de los CEI, debiendo asumir hasta dicho momento sus competencias por los CEICs en funcionamiento.

Actualmente no se ha publicado la legislación que regule los CEI y en consecuencia, aún no se encuentran en funcionamiento, siendo asumidas todas sus competencias por los CEIC.

La **composición mínima del CEIC**, de acuerdo a la legislación actual que exige la inclusión de al menos 9 miembros, es la que a continuación se señala:

- Un médico con labor asistencial (recomendable que haya varios médicos de diferentes especialidades).
- Un farmacólogo clínico
- Un farmacéutico de hospital y atención primaria
- Un diplomado universitario de enfermería.
- Dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales debe ser licenciado en Derecho.
- Una persona independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación.
- Un miembro del Comité de Ética Asistencial (si está disponible en el centro).
- Un miembro de la Comisión de Investigación (si está disponible en el centro).

- Un profesional de Atención Primaria (si el CEIC también evalúa estudios de ese nivel asistencial).

Según el artículo 17 del Real Decreto 223/2004, los **aspectos que debe evaluar el CEIC** para la emisión del dictamen son los siguientes:

- La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.
- La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo.
- La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo)
- Las previsiones para el seguimiento del ensayo.
- La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo.
- Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato.
- El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

Los aspectos que deben incluir los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC son los que a continuación se señalan:

- Determinación de su composición (nombres y formación o competencia de los miembros) y la autoridad bajo la cual está establecido.
- Programación, notificación a los miembros y realización de las reuniones.
- Realización de la revisión inicial y del seguimiento de los estudios.
- Determinación de la frecuencia de la revisión de seguimiento de los estudios.
- Proporcionar, de acuerdo a los requisitos regulatorios aplicables, una revisión y aprobación/opinión favorable rápida de pequeños cambios en los estudios que están en marcha y que cuenten con la aprobación /opinión favorable del comité ético.
- Especificación de que ningún sujeto debe ser incluido en un estudio antes de que el comité ético emita la aprobación/opinión favorable por escrito del estudio.
- Especificación de que no se debe realizar ninguna desviación o cambios al protocolo sin previa autorización/opinión favorable escrita del comité ético, excepto cuando sea necesario para evitar riesgos inmediatos a los sujetos o cuando los cambios sólo afecten a aspectos logísticos o administrativos del estudio (por ejemplo, cambio de monitores o números telefónicos).
- Especificación de que el investigador debe informar de inmediato al comité ético de lo siguiente:
 - Desviaciones o cambios del protocolo para evitar riesgos inmediatos a los sujetos del estudio.
 - Cambios que incrementan el riesgo para los sujetos y/o afectan significativamente al desarrollo del estudio.
 - Todas las reacciones adversas medicamentosas que sean graves e inesperadas.
 - Nueva información que pueda afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o al desarrollo del estudio.
- Asegurar que el comité ético notificará rápidamente por escrito al investigador/institución lo relativo a:

- Sus decisiones/opiniones relacionadas con el estudio.
- Los motivos de sus decisiones/opiniones
- Procedimientos para apelar sus decisiones/opiniones.

El Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos supuso la trasposición a la legislación española de una directiva europea (Directiva 2001/20/CE) tratando de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos multicéntricos en la Comunidad Europea. De este modo, con la nueva normativa, en vigor desde el 1 de mayo de 2004, queda establecido el dictamen único para cada país europeo en el caso de los ensayos clínicos multicéntricos.

Dicho Real Decreto creó un Centro Coordinador de CEIC con el fin de facilitar el dictamen único y de que los CEIC acreditados por las Comunidades Autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos. Al mismo tiempo, ha de encargarse de coordinar con las Comunidades Autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre CEIC, gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de CEIC y promover la formación de los miembros del CEIC.

En España el CEIC encargado de emitir el dictamen único se denomina CEIC de Referencia.

COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CASTILLA Y LEÓN

| | |
|----------------------------|---|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de Ávila |
| AREA DE INFLUENCIA: | Provincial: Ávila |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital Nuestra Señora de Sonsoles Dirección: Avda. Juan Carlos I, s/n Localidad: Ávila CP: 05004 |
| CONTACTO: | Nombre: Sara T. Sáez Jiménez Tlfno(s): 920358010-920358066-920358500 Fax(s): 920358021 Email(s): ssaez@saludcastillayleon.es |

| | |
|----------------------------|--|
| NOMBRE: | CEIC Area de Salud de Burgos y Soria |
| AREA DE INFLUENCIA: | Provincias de Burgos y Soria |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital Universitario de Burgos Dirección: Avda. de las Islas Baleares, 3 Localidad: Burgos CP: 09006 |
| CONTACTO: | Nombre: M ^o Jesús Coma del Corral Tlfno(s): 947256246 Email(s): mjcoma@saludcastillayleon.es |

| | |
|----------------------------|--|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de León |
| AREA DE INFLUENCIA: | Provincial: León |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital de León Dirección: c/ Altos de Nava, s/n Localidad: León CP: 24071 |
| CONTACTO: | Nombre: Juan José Ortíz de Urbina González Tlfno(s): 987237400 Fax(s): 987226264 Email(s): jortiz@saludcastillayleon.es |

| | |
|----------------------------|---|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de Palencia |
| AREA DE INFLUENCIA: | Provincial: Palencia |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital Río Carrión Dirección: Avda. Donantes de Sangre, s/n Localidad: Palencia CP: 34004 |
| CONTACTO: | Nombre: Purificación Sánchez-Pardo Tlfno(s): 979167000 Fax(s): 979167015 - 979167014 Email(s): msanchezpar@saludcastillayleon.es |

| | |
|----------------------------|--|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de Salamanca |
| AREA DE INFLUENCIA: | Provincial: Salamanca |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital Clínico Universitario - 3ª planta (Antiguo edificio Maternidad) Dirección: Pº San Vicente, 55-182 |
| CONTACTO: | Nombre: Encarnación Sánchez Mesonero Tlfno(s): 923291515 Fax(s): 923291113 Email(s): mesanchezm@saludcastillayleon.es |

| | |
|----------------------------|---|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de Segovia |
| AREA DE INFLUENCIA: | Provincial: Segovia |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Complejo Asistencial de Segovia Dirección: c/ Miguel Servet, s/n Localidad: Segovia CP: 40002 |
| CONTACTO: | Nombre: Dionisio Garciamartín Casado Tlfno(s): 921419100 Fax(s): 921419149 |

| | |
|----------------------------|---|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de Valladolid Este |
| AREA DE INFLUENCIA: | Centros del CNH: Hospital Clínico Universitario de Valladolid Hospital de Medina del Campo Otro centros: Centros de Salud del Área Este Hospital Comarcal Otros CAP |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital Clínico Universitario de Valladolid Dirección: Avda. Ramón y Cajal, 7 Localidad: Valladolid CP: 47005 |
| CONTACTO: | Nombre: Javier Álvarez González Tlfno(s): 983423077 Fax(s): 983257511 Email(s): ceic.hcuv@saludcastillayleon.es |

| | |
|----------------------------|---|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de Valladolid Oeste |
| AREA DE INFLUENCIA: | Centros del CNH: Hospital Universitario Río Hortega |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital Universitario Río Hortega Dirección: Dulzaina, 2 Localidad: Valladolid CP: 47012 |
| CONTACTO: | Nombre: Florentino Pinacho Peláez Tlfno(s): 983420400 Fax(s): 983331566 Email(s): fpinachope@saludcastillayleon.es |

| | |
|----------------------------|---|
| NOMBRE: | CEIC Área de Salud de Zamora |
| AREA DE INFLUENCIA: | Provincial: Zamora |
| DIRECCIÓN: | Unidad: Hospital Virgen de la Concha Dirección: Avda. Hernán Cortés, 40 Localidad: Zamora CP: 49021 |
| CONTACTO: | Nombre: Pilar Poncela Tlfno(s): 980520200 Fax(s): 980517305 |



DATOS DE INTERÉS EN CASTILLA Y LEÓN

REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS POSTAUTORIZACIÓN OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS DE CASTILLA Y LEÓN

Castilla y León cuenta con un Registro de Ensayos Clínicos y Estudios Postautorización Observacionales con Medicamentos de la Comunidad de Castilla y León creado a través de la ORDEN SAN/2206/2009 de 24 de noviembre 2009, con la finalidad de facilitar a las funciones de información, planificación, inspección y control que tiene la Consejería de Sanidad de Castilla y León en esta materia.

De acuerdo a la ORDEN SAN/2206/2009, las gerencias de los centros sanitarios de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León donde vaya a realizarse el ensayo clínico deberán obtener autorización previa de la Dirección General de Salud Pública para poder prestar la conformidad prevista en el artículo 15 del Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (Artículo 4 ORDEN SAN/2206/2009).

Asimismo, con carácter previo al inicio de los ensayos clínicos, los gerentes y/o directores de los centros sanitarios, públicos y privados ubicados en Castilla y León deberán comunicar a la Dirección General de Salud Pública el título del ensayo, el promotor, el solicitante del ensayo, el número institucional del estudio utilizado por el promotor, el comité de ética de la investigación, la fecha estimada de inicio y de finalización de los ensayos clínicos, la relación de investigadores y colaboradores y las instalaciones en las que se van a desarrollar los ensayos clínicos, para su registro (Artículo 3 ORDEN SAN/2206/2009).

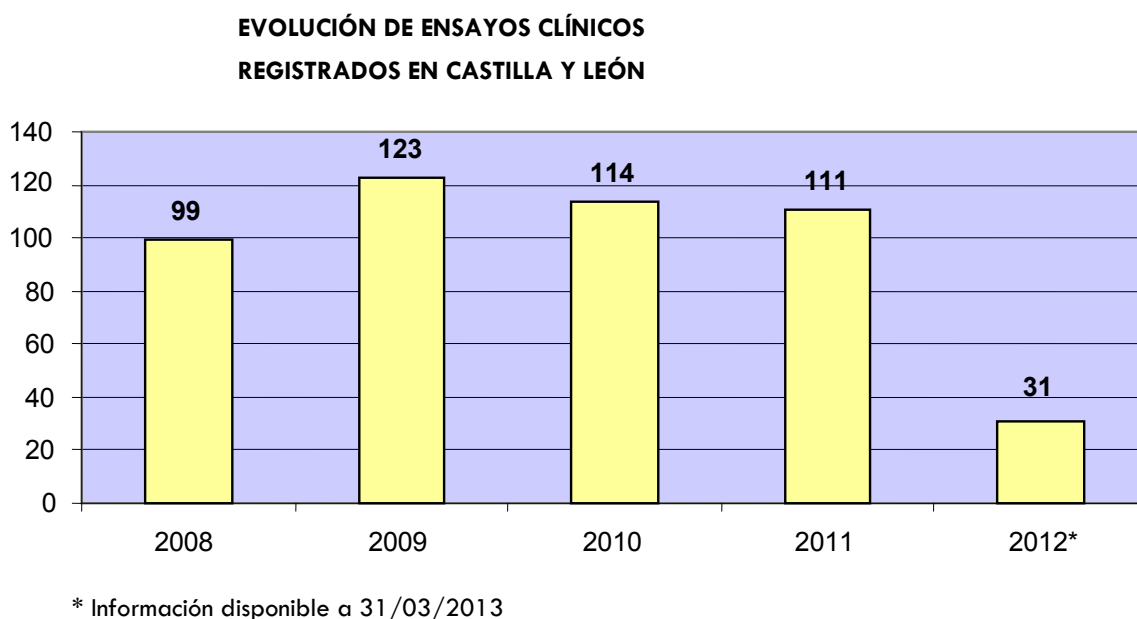
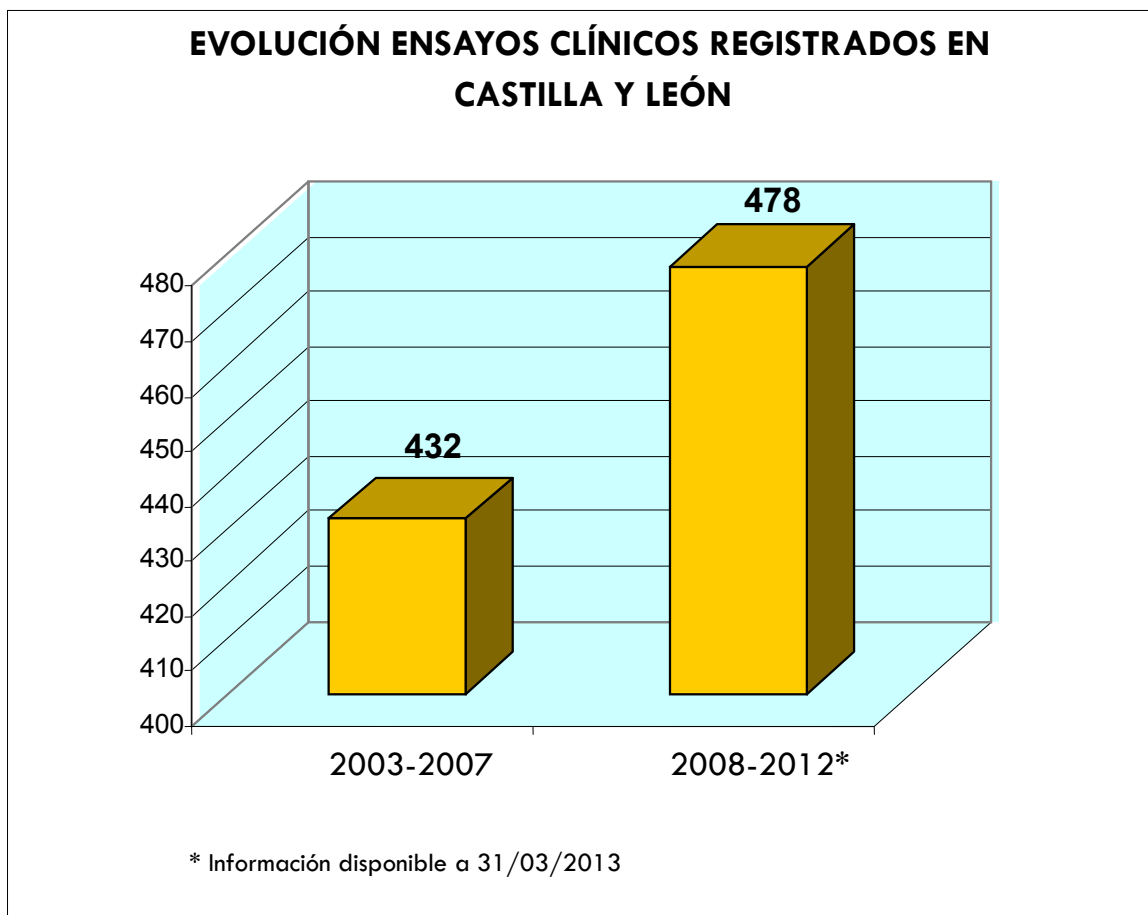
Tanto la solicitud de autorización como la comunicación mencionados se presentaran conforme a los modelos y procedimiento establecidos en la ORDEN SAN/2206/2009.

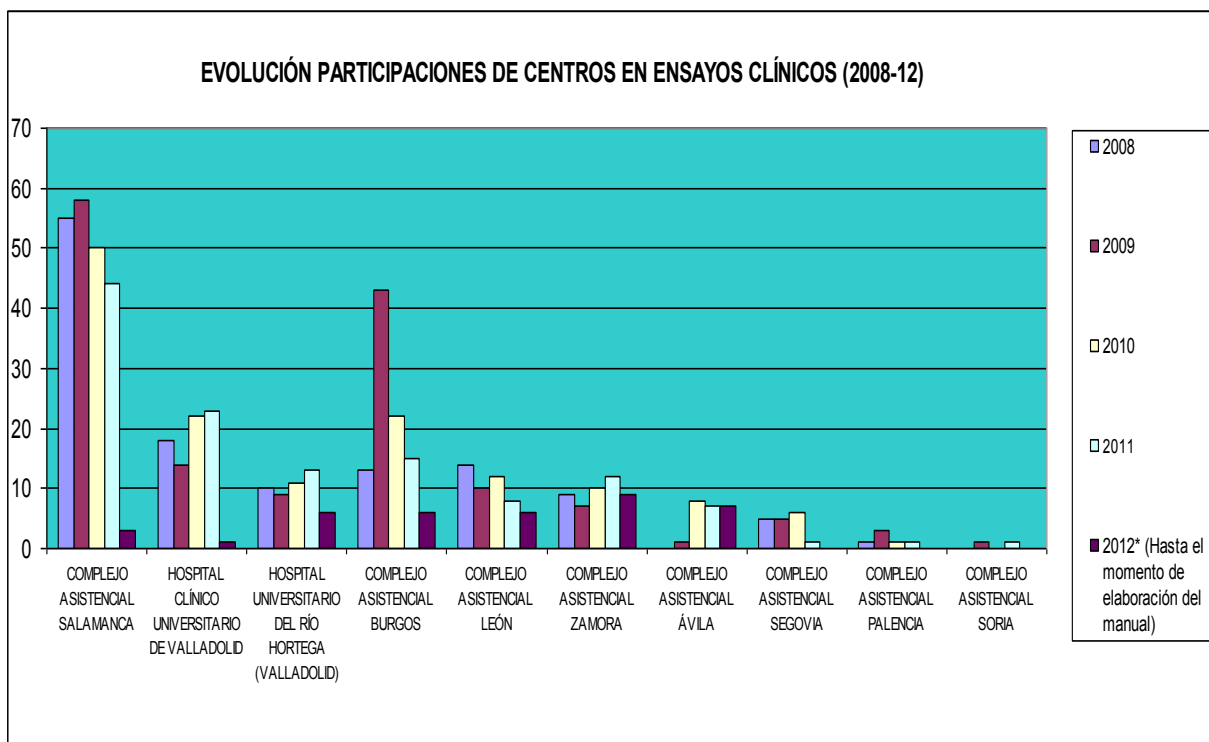
Por su parte, Los Comités Éticos de Investigación Clínica de Castilla y León también deberán comunicar los dictámenes que emitan a la Dirección General de Salud Pública en el mismo momento que remitan dicho dictamen al promotor y a la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios, en su caso, al Comité de Investigación Clínica que actúe como comité de referencia de acuerdo al artículo 5 de la Orden de 11 de Marzo de 1994 sobre acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad de Castilla y León.

Por último, respecto a los promotores de ensayos clínicos, una de sus obligaciones es preparar un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación. Dicho informe se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos

competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las Autoridades Sanitarias o los Comités Éticos implicados.

Se incluye a continuación gráficos de la evolución de los ensayos registrados por año y de la evolución de las participaciones de centros en los ensayos registrados





ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Las Enfermedades Raras, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades, que tienen una frecuencia (prevalencia) baja, menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes en la Comunidad, según la definición de la Unión Europea.. Hasta el momento, cerca de 7.000 enfermedades, incapacitantes en mayor o menor medida, han sido identificadas.

Los llamados «medicamentos huérfanos» son aquellos que van dirigidos a tratar afecciones tan infrecuentes que los fabricantes no están dispuestos a comercializarlos bajo las condiciones de mercado habituales. Por lo tanto, en muchas ocasiones es el Estado quien asume en buena medida su investigación y su producción. De ahí, el nombre de Huérfano. Se trata de fármacos apenas desarrollados por la industria farmacéutica por razones financieras, puesto que van destinados a reducidos grupos de pacientes y que, sin embargo, responden a necesidades de salud pública.

La Unión Europea, en el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 (DOUE L 18 de 22 de enero del 2000), sobre medicamentos huérfanos, define las características que debe tener un fármaco para ser declarado "medicamento huérfano". Éstas son:

1. Aquel que se destine a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a menos de cinco personas por cada diez mil en la Comunidad.
2. Aquel que se destine al tratamiento de una enfermedad grave, o que produzca incapacidad, y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo, aunque sus beneficios sean significativos para los afectados por la enfermedad que se trate.



RESPUESTAS A PREGUNTAS FRECUENTES: UNA AYUDA PARA LA RELACIÓN INVESTIGADOR-PARTICIPANTE

1. ¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico es un estudio de investigación que se realiza en pacientes con participación voluntaria. El objetivo es recoger datos que permitan a los investigadores comprobar como funciona un nuevo tratamiento en los pacientes.

2. ¿Por qué se realizan los ensayos clínicos?

La realización de ensayos clínicos constituye la mejor prueba científica para apoyar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Pero además de que ofrece el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se realiza es el más adecuado con los conocimientos científicos que existen en ese momento, también se realizan para comparar tratamientos existentes con el fin de determinar el mejor.

Otros de los motivos pueden ser para analizar distintas maneras de usar los tratamientos estándar a fin de aumentar su eficacia, facilitar su uso, y disminuir los efectos secundarios o para estudiar el mejor uso del tratamiento en una población diferente, como los niños, en quienes no se evaluó anteriormente el tratamiento.

3. ¿Dónde se puede obtener información sobre los ensayos clínicos?

El sitio Web Clinicaltrials.gov proporciona información sobre los ensayos clínicos en curso. Se trata de una base de datos interactiva en Internet, administrada por la *National Library of Medicine*.

El sitio: <http://eudrapharm.eu> contiene también la base de datos de los ensayos clínicos en Europa.

4. ¿Qué tipos de ensayos clínicos hay?

La mayoría de los ensayos clínicos comparan un producto o tratamiento nuevo con un producto o tratamiento existente a fin de determinar si funciona tan bien o mejor para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección. Sin embargo, hay muchos tipos diferentes de ensayos

clínicos, entre ellos:

- Ensayos que evalúan tratamientos nuevos, nuevas combinaciones de fármacos o métodos nuevos para la cirugía o la radioterapia.
- Ensayos para la prevención que procuran identificar mejores maneras de prevenir las enfermedades en las personas que nunca han padecido la enfermedad o evitar la reincidencia de la enfermedad. Estos enfoques comprenden medicamentos, vitaminas, vacunas, minerales o cambios en el estilo de vida.
- Se llevan a cabo ensayos para el diagnóstico a fin de detectar mejores pruebas o procedimientos para el diagnóstico de una enfermedad o afección particular.
- Los ensayos para exámenes de detección investigan las mejores maneras para detectar ciertas enfermedades o afecciones de la salud.
- Los ensayos para la calidad de vida (o ensayos de medidas de sostén) exploran y miden maneras para mejorar la comodidad y la calidad de vida de las personas con enfermedades crónicas.

En un estudio ciego uno de los participantes (a menudo los pacientes) desconocen la intervención asignada a los grupos en estudio. En los ensayos doble ciego tanto los pacientes, investigadores y quienes adjudican los resultados desconocen esta información. Triple ciego es un ensayo clínico doble ciego, en el que además los encargados de analizar los resultados desconocen las intervenciones asignadas.

En algunos estudios se asigna a los participantes para que reciban un placebo (un producto sin acción terapéutica que se asemeja al producto de prueba). La comparación con un placebo puede ser la manera más rápida y más segura de demostrar la eficacia terapéutica de productos nuevos. No obstante, no se utilizan placebos cuando la ausencia de una terapia eficaz significaría un riesgo para el paciente, en especial en el estudio de tratamientos para enfermedades graves. En general los estudios de este tipo comparan productos nuevos a un tratamiento aprobado.

5. ¿Quién lidera los ensayos clínicos?

No todos los ensayos son patrocinados por la industria farmacéutica. Los Servicios de Salud y los médicos participantes pueden liderar también los ensayos clínicos.

6. ¿Dónde se realizan los ensayos clínicos?

En general se llevan a cabo en universidades, centros de investigación y centros sanitarios.

7. ¿Quién puede considerar la posibilidad de participar en ensayos clínicos y por qué?

Aquellas personas que han agotado las opciones de tratamiento estándar (aprobados), es decir, que los tratamientos estándar no tuvieron resultados para ellos o produjeron efectos secundarios sin tolerancia. En este caso, la participación en ensayos clínicos tiene como objetivo probar opciones de tratamiento nuevas o diferentes.

En otros casos participan en ensayos clínicos porque desean contribuir al avance del conocimiento médico. Estos participantes reconocen la importancia de la evaluación de fármacos y productos médicos en las personas que procuran ayudar. También comprenden que la respuesta a los tratamientos varía según las personas por lo que es importante que los ensayos clínicos incluyan a individuos de distintas edades, razas, grupos étnicos y sexo.

Los investigadores establecen condiciones que deben reunirse para cada ensayo clínico, como edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, antecedentes de tratamiento así como otras afecciones médicas. Estos criterios contribuyen a reducir la variación en el estudio y garantizan la integridad científica del ensayo. Estas variaciones médicas podrían complicar el análisis de los resultados.

No todos los solicitantes serán aceptados, se excluirán voluntarios según los criterios de participación o la cantidad de participantes que necesitan los investigadores para recabar información suficiente a fin de determinar la inocuidad y eficacia de un medicamento terapéutico.

8. ¿Son seguros los ensayos clínicos?

Cuando un fármaco llega a la experimentación humana ha tenido que pasar varios años de investigación en el laboratorio. La realización de ensayos clínicos está muy regulada, no estando autorizados todos los médicos ni todos los hospitales para participar en ensayos clínicos, debiendo contar con la aprobación de las autoridades sanitarias españolas y europeas.

En general, se imponen extremos importantes como la participación siempre voluntaria, que el sujeto sea plenamente informado de todos los aspectos del ensayo tanto de palabra como por escrito, que exista un documento de consentimiento firmado tanto por el paciente como por el investigador, que si una persona rechaza participar en un ensayo se le aplique exactamente el mismo tratamiento que se le habría ofrecido si no existiese el ensayo, que cualquier participante pueda retirarse en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones y sin perder ninguna clase de asistencia sanitaria, que exista un seguro que cubra la indemnización de posibles daños, que se respete escrupulosamente la confidencialidad de los datos, que cualquier efecto adverso inesperado sea inmediatamente comunicado a todos los investigadores, etc...

Cualquier médico que participe en ensayos clínicos no sólo ha de obtener todas las aprobaciones, sino que, en el futuro, va a ser sometido a auditorias llevadas a cabo por empresas independientes en las que cada documento, cada hoja de la historia clínica, cada análisis son examinados.

Si bien se realizan esfuerzos para controlar los riesgos de los participantes en ensayos clínicos, algunos riesgos son inevitables en virtud de la incertidumbre implícita en los estudios de investigación médica para tratamientos médicos nuevos.

9. ¿Qué se debe tener en cuenta antes de participar en un ensayo clínico?

Las personas deben informarse tanto como fuera posible sobre los ensayos clínicos en los que están interesadas. Se deben sentir cómodas también para abordar sus preguntas e inquietudes con los miembros del equipo. Los eventuales participantes deben comprender lo que ocurre durante los ensayos, los tipos de atención de la salud que recibirán y los gastos en los que incurrirán. (Los gastos pueden incluir el costo del producto o de su administración, etc.).

El potencial participante en un ensayo clínico recibe una hoja de información y consentimiento informado para leer y firmar. En él está toda la información a considerar acerca de un ensayo clínico. Las dudas deben preguntarlas al médico del estudio o equipo investigador.

La información del consentimiento es su mejor fuente de información, no obstante, toda persona que considere un ensayo clínico debe saber también que la participación entraña beneficios y riesgos.

Beneficios:

- Participación activa en la atención de su salud.
- Acceso a tratamientos en investigación potencialmente nuevos.
- Atención médica por parte de profesionales muy expertos para la afección estudiada. Como en muchas ocasiones el ensayo se realiza en más de un centro, el paciente en estudio se beneficia de la experiencia de muchos profesionales.

Ayuda a otros mediante la contribución a la investigación médica.

Riesgos:

- El tratamiento tal vez tenga efectos secundarios desagradables o graves.
- El tratamiento tal vez no sea eficaz para el participante. El participante tal vez necesite más tiempo y atención para este protocolo que para un tratamiento estándar. (Los participantes quizá necesiten desplazarse al sitio del estudio periódicamente, someterse a pruebas adicionales, recibir más tratamiento que los necesarios normalmente, permanecer en el hospital o seguir instrucciones complejas para la dosificación).

10. ¿Se penaliza la retirada de un ensayo clínico?

La participación es voluntaria y la retirada no conlleva ningún tipo de penalización ni detrimento en su atención médica. Dicha retirada puede ser decisión del equipo investigador en salvaguarda de la salud o bienestar del participante.

11. ¿Se remunera a los participantes en los ensayos clínicos?

En general, se trata de una modesta cantidad para cubrir los desplazamientos e inconvenientes del estudio y variará en función de las visitas o ingresos que requiera el estudio.

12. ¿Qué sucede con la información individual del sujeto participante?

La información individual de cada sujeto se almacena confidencialmente, según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 de 13 de diciembre), siendo revelada la identidad únicamente en situación de urgencia médica o requerimiento legal. En caso de la publicación de los resultados, la identidad sigue protegida por la confidencialidad.

13. ¿Qué es una CRO y qué función tiene?

Una CRO (compañía de investigación por contrato) es una compañía de servicios que se dedica a realizar bajo contrato proyectos de investigación clínica.

Son compañías independientes del promotor, de tal manera que el promotor contrata a la CRO para realizar y supervisar los proyectos de investigación clínica: garantiza la calidad, rigor y cumplimiento de las normativas aplicables en el desarrollo del proyecto de investigación, analiza de forma independiente los datos recogidos durante el proceso de investigación, generando los resultados finales del proyecto y da soporte técnico al proyecto en todas sus fases actuando de interlocutor y gestor entre todas las partes involucradas en el proyecto de investigación.

14. ¿Por qué son importantes los ensayos clínicos?

Los ensayos clínicos son importantes porque constituyen la forma de investigación más adecuada de nuevos tratamientos capaces de prevenir, aliviar o curar determinadas enfermedades

15. ¿Existe algún foro específico para ensayos clínicos?

En internet existen foros de discusión de ensayos clínicos, como por ejemplo:
<http://www.e-clinicos.es/foro>



GLOSARIO

1. Acceso Directo

Permiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sean importantes para la evaluación de un ensayo clínico. Cualquiera de las partes interesadas (p.ej. autoridades reguladoras nacionales y extranjeras, monitores y auditores) con acceso directo debe tomar todas las precauciones razonables, dentro de los límites de los requisitos reguladores pertinentes, con el fin de mantener la confidencialidad de las identidades de los sujetos y de la información que sea propiedad del promotor.

2. Acontecimiento Adverso

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene que tener necesariamente una relación causal con ese tratamiento.

Un acontecimiento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma, o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con este producto.

3. Acontecimiento Adverso Grave o Reacción Adversa Grave al Fármaco

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:

- produce la muerte del paciente
- amenaza la vida del paciente
- requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente
- produce una incapacidad/invalidéz significativa o persistente
- produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita

4. Aprobación (en relación con los Consejos Institucionales de Revisión)

Decisión afirmativa de los Consejos Institucionales de Revisión (CIR) respecto a que el ensayo clínico ha sido revisado y puede ser realizado en una institución dentro de las normas establecidas por los CIR, la institución, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.

5. Auditoría

Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el ensayo, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el ensayo fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados y correctamente comunicados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo del promotor (PNTs), la Buena Práctica Clínica (BPC), y los requisitos reguladores pertinentes.

6. Autoridades reguladoras

Cuerpos que tienen el poder de legislar. En la Guía BPC de la ICH, esta expresión incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos presentados y a aquellas que realizan inspecciones. En ocasiones, pueden ser denominadas también autoridades competentes.

7. Bienestar (de los sujetos en un ensayo)

Integridad mental y física de los sujetos participantes en un ensayo clínico.

8 Buena Práctica Clínica (BPC)

Norma para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

9. Certificado de Auditoría

Declaración de confirmación, por parte del auditor, de que ha sido realizada una auditoría.

10. Ciego/Enmascaramiento

Procedimiento en el cual una o más partes del ensayo desconocen el/los tratamiento(s) asignado(s). Habitualmente, simple ciego significa que el/los sujeto(s) desconoce(n) el tratamiento asignado y doble ciego que el/los sujeto(s), investigador(es), monitor y, en algunos casos, el/los analista(s) de los datos desconocen el/los tratamiento(s) asignado(s).

11. Código de Identificación del Sujeto

Identificador único asignado por el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger la identidad del sujeto y usado en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador informa de acontecimientos adversos y/u otros datos relacionados con el ensayo.

12. Comité Coordinador

Comité que un promotor puede organizar para coordinar la realización de un ensayo multicéntrico.

13. Comité Ético Independiente (CEI)

Cuerpo independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo, así como dar una garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando (concediendo una opinión favorable) el protocolo del ensayo, la adecuación del investigador, las instalaciones y el material y métodos a ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

La posición legal, composición, función, operaciones y normas reguladoras referentes a los Comités Éticos independientes pueden variar de un país a otro, pero deben permitir que el Comité Ético Independiente actúe de acuerdo con la BPC.

14. Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD) (Consejo de Monitorización de Datos y Seguridad, Comité de Monitorización, Comité de Monitorización de Datos)

Comité independiente de monitorización de datos que puede ser establecido por el promotor para

valorar a intervalos el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia, así como para recomendar al promotor cuando continuar, modificar o detener un ensayo.

15. Comparador (Producto)

Producto en investigación o comercializado (control activo) o placebo usado como referencia en un ensayo clínico.

16. Confidencialidad

Prevención de la revelación, a individuos no autorizados, de la información propiedad del promotor o de la identidad de un sujeto.

17. Consejo Institucional de Revisión (CIR)

Cuerpo independiente constituido por miembros médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo mediante, entre otras cosas, la revisión, aprobación y continua supervisión del protocolo de un ensayo y de sus enmiendas, así como del y material y métodos a ser usados en la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

18. Consentimiento Informado

Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su predisposición a participar en un ensayo particular, después de haber sido informado de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El Consentimiento informado estará documentado por medio de un formulario de consentimiento escrito firmado y fechado.

19. Contenido de la Auditoría

Documentación que permite la reconstrucción del desarrollo de los acontecimientos.

20. Contrato

Acuerdo escrito, fechado y firmado, entre dos o más partes implicadas, que establece cualquier disposición sobre la delegación y distribución de los cometidos y obligaciones y, en caso de ser apropiado, de las cuestiones financieras. El protocolo puede servir como base del contrato.

21. Control de Calidad

Técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de garantía de calidad con el fin de verificar que se han cumplido los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el ensayo.

22. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

Documento impreso, óptico o electrónico diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo para cada sujeto del ensayo clínico.

23. Cumplimiento (en relación con los ensayos)

Observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo, de la Buena Práctica Clínica (BPC) y de los requisitos reguladores pertinentes.

24. Datos Originales

Toda la información contenida en registros originales, y copias certificadas de los registros originales, referente a los hallazgos clínicos, observaciones y otras actividades de un ensayo clínico, necesarias para la reconstrucción y evaluación del ensayo. Los datos originales están contenidos en los documentos originales (registros originales o copias certificadas).

25. Documentación

Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, aunque no limitado a ello, registros escritos,

electrónicos, magnéticos y ópticos, escáneres, rayos x y electrocardiogramas) que describan o registren los métodos y resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

26. Documentos Esenciales

Documentos que, individualmente y colectivamente, permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos.

27. Documentos Originales

Documentos, datos y registros originales (p.ej. registros hospitalarios, cartas clínicas y de oficina, notas de laboratorio, memorandos, listas de evaluación diaria de los sujetos, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias correctas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms y medios magnéticos, rayos x, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, laboratorios o departamentos médico-técnicos implicados en un ensayo clínico).

28. Enmienda al Protocolo

Descripción escrita de una modificación o clarificación formal de un protocolo.

29. Ensayo Multicéntrico

Ensayo clínico realizado de acuerdo con un único protocolo, pero en más de un centro y, por lo tanto, llevado a cabo por más de un investigador.

30. Estudio/Ensayo Clínico

Cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto(s) en investigación, y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

31. Estudio No Clínico

Estudios biomédicos no realizados en sujetos humanos.

32. Garantía de Calidad

Todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que el ensayo sea realizado y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.

33. Informe de Auditoría

Evaluación escrita por el auditor del promotor de los resultados de la auditoría.

34. Informe de Monitorización

Informe escrito por el monitor, para el promotor, después de cada visita y/u otra comunicación relacionada con el ensayo, de acuerdo con los PNTs del promotor.

35. Informe del Estudio/Ensayo Clínico

Descripción escrita del estudio/ensayo de cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico realizado en sujetos humanos, en la cual la descripción estadística y clínica, presentaciones y análisis están plenamente integrados en un solo informe.

36. Informe Intermedio del Estudio/Ensayo Clínico

Informe de los resultados intermedios y su evaluación basado en los análisis realizados durante el curso de un ensayo.

37. Inspección

Es el acto mediante el cual una(s) autoridad(es) reguladora(s) realiza(n) una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro expediente relacionado con el ensayo clínico y que pueden estar localizados en el centro del ensayo, en las sedes del promotor o de la organización de investigación por contrato (CRO) así como en otros lugares considerados apropiados por la autoridad reguladora.

38. Institución (médica)

Cualquier entidad privada o pública o instalación o agencia médica u odontológica donde se realicen ensayos clínicos.

39. Investigador

Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal.

40. Investigador Coordinador

Investigador responsable de la coordinación de los investigadores en los diferentes centros participantes en un ensayo multicéntrico.

41. Investigador/Institución

Expresión que significa «el investigador y/o institución, dependiendo de los requisitos reguladores pertinentes».

42. Investigador-Promotor

Individuo que inicia y realiza, sólo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación es administrado, dispensado o usado por un sujeto. El término incluye sólo individuos (no incluye una corporación o una agencia). Las obligaciones de un investigador-promotor incluyen las obligaciones de un promotor y las de un investigador.

43. Lugar del Ensayo

Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

44. Manual del Investigador

Recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el estudio del producto en investigación en sujetos humanos.

45. Monitorización

Acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.

46. Opinión (en relación con el Comité Ético Independiente)

El juicio y/o consejo proporcionado por el Comité Ético Independiente (IEC).

47. Organización de Investigación por Contrato (CRO)

Persona u organización (comercial, académica u otras) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones y obligaciones del promotor relacionadas con el ensayo.

48. Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs)

Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.

49. Producto en Investigación

Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo probada o utilizada como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto con una autorización comercial cuando es usado o presentado (formulado o empaquetado) de una forma diferente a la autorizada, o cuando es usado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional acerca de un uso aprobado.

50. Promotor

Individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección, y/o financiación de un ensayo clínico.

51. Protocolo

Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden ser explicitados por otros documentos a los que haga referencia el protocolo. En la Guía BPC de la ICH, el término protocolo se refiere tanto a protocolo como las enmiendas al mismo.

52. Randomización

Proceso de asignación de los sujetos a un tratamiento o grupo control utilizando, para determinar las asignaciones, un elemento de sorteo a fin de reducir el sesgo.

53. Reacción Adversa al Fármaco (RAF)

En la experimentación clínica previa a la aprobación de un nuevo producto medicinal o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando la dosis terapéutica puede no estar establecida: todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto medicinal, a cualquier dosis, deberían ser consideradas reacciones adversas al fármaco. La frase «respuestas a un producto medicinal» significa que entre un producto medicinal y un suceso adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o lo que es lo mismo, no se puede descartar una relación entre ambos.

Respecto a productos medicinales comercializados: una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria y que se produce a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades o para la modificación de la función fisiológica.

54. Reacción al Fármaco Adversa e Inesperada

Reacción adversa de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto (p.ej. Manual del Investigador para la investigación de un producto no aprobado o prospecto/ficha técnica de las características de un producto aprobado).

55. Representante Legalmente Aceptable

Individuo o cuerpo jurídico u otro autorizado legalmente a consentir, en nombre de un sujeto, la participación del mismo en el ensayo clínico.

56. Requisitos Reguladores Pertinentes

Cualquier ley y regulación relacionada con la realización de los ensayos clínicos de productos en investigación.

57. Subinvestigador

Miembro individual de un equipo, en un ensayo clínico, designado y supervisado por el investigador en el lugar del ensayo para realizar procedimientos críticos relacionados con el ensayo y/o tomar decisiones importantes relacionadas con el ensayo (p.ej. asociados, residentes, becarios de investigación).

58. Sujeto/Sujeto del Ensayo

Individuo que participa en un ensayo clínico, tanto si recibe el producto en investigación como si está en el grupo control.

59. Sujetos Vulnerables

Sujetos cuya predisposición para ser voluntarios en un ensayo clínico puede ser indudablemente influenciada por la expectación, justificada o no, de los beneficios asociados con la participación o de una respuesta vengativa por parte de miembros superiores de una jerarquía en el caso de rechazo a la participación.

Ejemplo de ello son los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tales como estudiantes de medicina, farmacia, odontología o enfermería; personal subordinado de un laboratorio u hospital; empleados de una industria farmacéutica; miembros de las fuerzas armadas y personas detenidas. Otros sujetos vulnerables son los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos de ancianos, parados o mendigos, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos minoritarios, vagabundos, nómadas, refugiados, menores y aquellos incapaces de dar su consentimiento.

60. Testigo Imparcial

Persona con independencia del ensayo y que no puede ser influenciada por el personal implicado en el mismo, que se ocupa del proceso de consentimiento informado si el sujeto o los representantes legales del sujeto no lo pueden leer y que lee el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita dirigida al sujeto.

61. Biobanco

En la Ley 14/2007 de 3 de Julio se define biobanco como: “Establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino”.

62. Normas de Correcta Fabricación (NCF):

Se definen como “la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

63. Buenas prácticas de fabricación (GMP)

Aplicables a las operaciones de fabricación de medicamentos, cosméticos, productos médicos, alimentos y drogas, en sus formas definitivas de venta al público incluyendo los procesos a gran escala en hospitales y la preparación de suministros para el uso de ensayos clínicos para el caso de medicamentos.

ENLACES DE INTERÉS Y BIBLIOGRAFÍA

REGISTRO EUROPEO DE ENSAYOS CLÍNICOS- (EU CLINICAL TRIALS REGISTER) GESTIONADO POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Registro de ensayos clínicos de la UE. Permite a los usuarios buscar información sobre ensayos clínicos de intervención con medicamentos autorizados en los 27 Estados miembros de la Unión Europea más Islandia, Liechtenstein y Noruega. Además, esta base de datos permite a los usuarios buscar información sobre ensayos clínicos autorizados para llevarse a cabo fuera de la UE en caso de que formen parte de un plan de investigación pediátrica (PIP).

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Es un Organismo autónomo creado por la Ley 66/1997, de 30 de diciembre y cuyas competencias amplió la Ley 50/1998, dependiente del Ministerio de Sanidad. Sus principales funciones son:

- Conceder la autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, revisión y adecuaciones a los ya comercializados.
- Participar en la planificación y evaluación de los medicamentos de uso humano que se autoricen por la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- Evaluar y autorizar los ensayos clínicos y los productos en fase de investigación clínica.
- Autorizar los laboratorios farmacéuticos de medicamentos de uso humano.
- Desarrollar el sistema español de farmacovigilancia.
- Controlar los medicamentos de competencia estatal.
- Gestionar la Real Farmacopea Española.
- Las competencias relativas a estupefacientes y psicotrópicos que reglamentariamente se determinen.
- Actividades de evaluación, registro, autorización, inspección, vigilancia y control de medicamentos de uso humano y veterinario y productos sanitarios, cosméticos y de higiene personal.
- Evaluación de conformidad de productos sanitarios como Organismo Notificado número 0318 otorgando el mercado CE de conformidad según las directivas 93/42/EEC, 90/385/EEC y 98/79/EC

<http://www.aemps.gob.es/>

FARMAINDUSTRIA

Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica establecida en España. Su misión se centra en los siguientes objetivos:

- Colaborar con las Administraciones Públicas para configurar un marco regulador y económico estable que propicie el crecimiento equilibrado del mercado, el aumento de las actividades de I+D y el desarrollo de la industria farmacéutica.
- Potenciar la percepción pública de la industria farmacéutica y del medicamento, transmitiendo a ciudadanos, líderes de opinión y responsables públicos el valor que aportan las medicinas a nuestro progreso social y a nuestra calidad de vida.
- Proporcionar servicios de valor añadido a los laboratorios asociados en los campos de la

información, el asesoramiento y la colaboración empresarial.

- Representar a la industria farmacéutica establecida en España, tanto a nivel nacional como internacional.

http://www.farmaindustria.es/Farma_Public/index.htm

FUNDACIÓN GENOMA ESPAÑA

Fundación del sector público estatal que impulsa el desarrollo tecnológico, la transferencia de conocimiento y la innovación, principalmente en el sector biotecnológico. Sus principales objetivos son desarrollar programas y políticas activas a favor de la innovación, mejorar los procesos de transferencia de tecnología y conocimiento desde las universidades y centros públicos de investigación hacia las empresas, promover la creación de empresas de base tecnológica, contribuir en la promoción internacional y fomentar la colaboración público-privada, todo ello en el ámbito de la biotecnología.

Tiene participación mayoritaria del Ministerio de Ciencia e Innovación. También forman parte del Patronato los Ministerios de Sanidad y Política Social (socio co-fundador), de Industria, Turismo y Comercio, de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino y las CC.AA. de Navarra y Andalucía.

http://www.gen-es.org/01_somos/SOMOS.CFM?pg=0001

PLATAFORMA DE MEDICAMENTOS INNOVADORES

Iniciativa que pretende estimular la investigación biomédica en nuevos medicamentos a través de la cooperación entre todos los agentes:

- Industria
- Reguladores de diversas administraciones públicas
- Gestores de la sanidad
- Investigadores básicos y clínicos
- Sociedades científicas
- Pacientes y sus asociaciones
- Proveedores de bienes y servicios relacionados con la investigación

FARMAINDUSTRIA, como Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica, al igual que EFPIA (Federación Europea de la Industria Farmacéutica) a nivel comunitario, tiene una participación muy activa en la puesta en marcha de esta iniciativa.

<http://www.medicamentos-innovadores.org/>

PROYECTO BEST DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Proyecto estratégico impulsado por la industria farmacéutica y en el que se integran todos los stake holders (término que agrupa a trabajadores, organizaciones sociales, accionistas, proveedores y en general, a todos los actores clave que se ven afectados por las decisiones de una empresa) públicos y privados para crear una plataforma de excelencia en investigación clínica de medicamentos en España.

Herramienta de refuerzo y complemento mutuo con las plataformas europeas y permiten encaminar esfuerzos hacia un escenario más comprometido, planificado y estructurado de la innovación en medicamentos.

<http://www.medicamentos-innovadores.org/es/node/12>

CENTRO COORDINADOR DE COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Organización adscrita a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo), de acuerdo con la Disposición Final 1ª del Real Decreto 590/2005. BOE núm. 128 Lunes 30 mayo 2005 por el que se modifica el Estatuto del Instituto de Salud «Carlos III», aprobado por el Real Decreto 375/2001, de 6 de abril.

Se constituye como la unidad técnica operativa creada al amparo del Real Decreto 223/2004, capítulo 3, artículo 9, con el objetivo de facilitar que los Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados por las Comunidades Autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único.

Desarrolla las siguientes actividades:

1. Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos.
2. Coordinar con las Comunidades Autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
3. Gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
4. Promover criterios de evaluación comunes en los Comités Éticos de Investigación Clínica.
5. Promover la formación de los miembros de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
6. Promover foros de debate entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
7. Actuar como punto de contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
8. Proporcionar asesoramiento a los Comités Éticos de Investigación Clínica en cuestiones de procedimiento.
9. Elaborar la memoria anual de actividades

<http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/home.htm>

Real Decreto 223/ 2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE núm. 33, de 7 de febrero)

<http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>

Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los mdecamentos y productos sanitarios

http://www.boe.es/aeboe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A2007-2960

ICH-E6 Normas de la Buena práctica Clínica

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

<http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC octubre-2008.pdf>

Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

<http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/13/pdfs/A06295-06300.pdf>

Declaración de Helsinki

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Código Nurembreg

<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>

Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

<http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>

Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.

<http://www.boe.es/boe/dias/2010/07/08/pdfs/BOE-A2010-10827.pdf>

Guía sobre la recogida, verificación y presentación de notificaciones en ensayos clínicos.

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol10/21_susar_rev2_2006_04_11_en.pdf

Ensayos clínicos en España

Astellas Pharma S.A..Coordinadora: Concepción Martínez Nieto.