

Nueva legislación de ensayos clínicos: el Real Decreto 561/1993

Con fecha 13 de mayo de 1993 se ha publicado en el BOE el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Este Real Decreto desarrolla el Título III (De los ensayos clínicos) de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

La nueva disposición está estructurada en cuatro títulos y ocho anexos (véase la tabla 1) y entró en vigor a los tres meses de su publicación, excepto en lo especificado en sus dos disposiciones transitorias referentes a los Comités Éticos de Investigación Clínica y a los aspectos económicos, que cuentan con un plazo de un año para su aplicación.

Por tanto, a partir del 13 de agosto quedan derogados el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales –modificado por el Real Decreto 424/1988 de 29 de abril– y la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982, por la que se desarrollaba el citado Real Decreto 944/1978.

Puesto que el nuevo Real Decreto se enmarca en la Ley del Medicamento, incorpora los aspectos contenidos en ésta. También incorpora la normativa comunitaria relacionada.

Definición legal de ensayo clínico

El nuevo Real Decreto define como **ensayo clínico** «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad».

El Real Decreto considera como *evaluación experimental* todos los estudios en los que a) los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual, así como b) todos los estudios en los que se utilice una sustancia no registrada como especialidad farmacéutica, o c) en los que un medicamento registrado se utilice en condiciones de uso distintas a las autorizadas.

Tabla 1. Real Decreto 561/1993.

<p>Título I: Consideraciones generales y principios básicos.</p> <p>Título II: De la intervención administrativa sobre ensayos clínicos con medicamentos.</p> <p>Título III: De los Comités Éticos de Investigación Clínica.</p> <p>Título IV: Del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y de las inspecciones de buena práctica clínica.</p> <p>Anexos.</p>
--

Producto en fase de investigación clínica

Con la nueva normativa se introduce el concepto de **producto en fase de investigación clínica**. Esta calificación será otorgada mediante resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) y se reserva para los compuestos químicos o biológicos que no sean principios activos de especialidades farmacéuticas registradas en España y que deberán ser ensayados clínicamente a fin de demostrar su eficacia en unas *indicaciones concretas*.

La introducción de este nuevo concepto se justifica porque la evaluación de toda la documentación preclínica de una sustancia permitirá valorar si la información disponible sobre su toxicidad y su posible eficacia es suficiente para considerar que los riesgos para los sujetos que participan en el ensayo propuesto son aceptables, y así proteger los derechos de los individuos, al mismo tiempo que se valora si el plan de investigación propuesto es científica y metodológicamente correcto. Con la solicitud de cada ensayo clínico esta información deberá ser actualizada.

Obligatoriedad del seguro

El Decreto establece la obligatoriedad de suscribir un **seguro**, antes de iniciar el ensayo, que cubra los daños y perjuicios que puedan resultar para la persona participante. Si este seguro no cubriera enteramente los daños producidos, «responderán solidariamente, aunque no medie culpa, el promotor del ensayo, el investigador principal y el titular del hospital o centro en que se hubiera realizado, incumbiéndoles la carga de la prueba.»

Salvo que se pruebe lo contrario, se presume que los daños para la salud producidos durante y hasta un año después del ensayo son consecuencia del mismo.

Protocolo y trámite de autorización

El Real Decreto 561/1993 fija un nuevo esquema para la elaboración del **protocolo** de un ensayo clínico, que es más flexible que el contenido en el R.D. 944/1978 y que facilita la presentación, sobre todo, de los ensayos clínicos multicéntricos internacionales que, para ser realizados en España, deben ajustarse a nuestra legislación. En la tabla 2 se detallan los apartados básicos que debe contener el protocolo de un ensayo clínico.

Tabla 2. Protocolo de un ensayo clínico.

1. Resumen.
 2. Índice.
 3. Información general.
 4. Justificación y objetivos.
 5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.
 6. Selección de sujetos.
 7. Descripción del tratamiento.
 8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.
 9. Acontecimientos adversos.
 10. Aspectos éticos.
 11. Consideraciones prácticas.
 12. Análisis estadístico.
- Anexo I.** Cuaderno de recogida de datos.
Anexo II. Manual del investigador.
Anexo III. Procedimientos normalizados de trabajo.
Anexo IV. Memoria analítica de los productos del ensayo.

Se establece la posibilidad de un **trámite abreviado de autorización** para determinados ensayos clínicos, según el cual la autorización del ensayo por el Ministerio de Sanidad y Consumo tiene lugar si transcurridos 60 días no lo ha denegado de forma explícita (autorización por *silencio administrativo positivo*). Este trámite se aplicará cuando a) se disponga previamente de autorización para un primer ensayo clínico con el mismo producto en fase de investigación clínica, o b) cuando se desee estudiar una nueva indicación de un medicamento previamente registrado y se disponga de autorización para un primer ensayo en la misma indicación, así como c) en caso de ensayos con especialidades farmacéuticas registradas en España pero en los que las condiciones de uso van a ser distintas (nueva dosis, nuevas combinaciones) o iguales a las autorizadas. El trámite abreviado también se aplicará a los estudios de bioequivalencia con genéricos.

Normas de buena práctica clínica

Se incluye un capítulo dedicado al cumplimiento de las **normas de buena práctica clínica (BPC)** e **inspecciones por las autoridades sanitarias**, en el que se recoge la necesidad de actuar según unos **procedimientos normalizados de trabajo** y la forma de llevar a cabo las auditorías e inspecciones para la comprobación del cumplimiento de los mismos. Se establecen los plazos para la realización de las ins-

pecciones y la presentación del informe con los resultados de las mismas.

Las **normas de buena práctica clínica** son una serie de recomendaciones «según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos». Consideran tanto los aspectos éticos del ensayo como las normas de funcionamiento de los CEIC, las responsabilidades de las personas que participan en la investigación, el manejo y archivo de los datos del ensayo, la confidencialidad de los mismos, el tratamiento estadístico de los resultados y las medidas a tomar para garantizar la calidad del ensayo.

Comités Éticos de Investigación Clínica

Según la normativa anterior, las responsabilidades de los Comités de Ensayos Clínicos eran evaluar al equipo investigador, velar por el cumplimiento de las normas éticas y supervisar y coordinar los ensayos clínicos que se realizaran en su centro o en los centros a los que tutelaran.

Estas funciones han quedado más claramente definidas en el nuevo Real Decreto, y actualmente consisten en a) evaluar la idoneidad del protocolo, del equipo investigador y de la información para el paciente, b) comprobar las compensaciones previstas en caso de lesiones y la compensación que se ofrecerá al investigador clínico y c) realizar el seguimiento del ensayo hasta recibir el informe final del mismo.

Los Comités, que a partir de ahora se denominarán **Comités Éticos de Investigación Clínica** (CEIC), deben estar formados como mínimo por siete miembros, de los cuales dos, al menos, deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, debiendo ser uno de ellos licenciado en Derecho.

Se especifican los **criterios mínimos sobre la acreditación, composición, funciones y normas generales de funcionamiento** de los CEIC, aunque son las Comunidades Autónomas las responsables de su acreditación y de establecer el ámbito de actuación y el sistema de elección de sus miembros.

Las decisiones de los Comités de Ensayos Clínicos actualmente acreditados se considerarán válidas en el primer año de vigencia de este Real Decreto.

Además, «los Comités Éticos podrán requerir información completa sobre las fuentes y la cuantía de la financiación del ensayo clínico y la distribución de los gastos».

Protección del paciente y «uso compasivo»

El Decreto especifica aspectos éticos, tales como las condiciones en las que se podrá incluir como **sujetos de ensayo** a las personas menores de edad (de las que habrá que notificar su participación al Ministerio Fiscal) o incapaces, así como la forma de obtención, en cada caso, del **consentimiento informado**.

Se define el **uso compasivo** como la administración de un fármaco en investigación o de un medicamento registrado para indicaciones no aprobadas a un paciente determinado, fuera de un ensayo clínico, cuando el médico, bajo su responsabilidad, considera indispensable utilizar dicho tratamiento.

Estos casos aislados requieren la obtención del consentimiento informado, por escrito, del paciente o de su representante legal, un informe clínico que justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la DGFPS para este caso en particular.

Responsabilidades y publicación de resultados

Se describen las responsabilidades del promotor, monitor e investigador. Se establece la necesidad de que exista un **contrato** entre cada centro donde se vaya a realizar un ensayo y su promotor, en el que conste el presupuesto inicial así como los costes, tanto directos como indirectos, los términos y plazos de los pagos y cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan ambas partes. Los aspectos económicos especificados en el artículo 20 del Real Decreto serán exigibles al año siguiente de su entrada en vigor.

En la **publicación** de los resultados de un ensayo clínico deberá hacerse mención del CEIC que lo informó y de las fuentes de financiación, pero se mantendrá en todo momento la confidencialidad sobre la identidad de los sujetos participantes en el ensayo.

No es posible, debido a limitaciones de espacio, exponer de manera más explícita el contenido del Real

Decreto; por ello se recomienda su lectura cuidadosa, especialmente si se tiene en cuenta que son muchas las novedades incorporadas con relación a la legislación previa. Parece que se ha conseguido una

legislación que cumple con las exigencias definidas por Fuller en su libro *The mortality of law*, es decir, de aplicación general, fácil de comprender y cumplir y estable.

Inés Galende Domínguez. *Asesora Técnica de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo.*

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109

El Boletín *ICB* es editado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.