



Investigación clínica y bioética

Rutas administrativas y requisitos éticos y legales en la investigación biomédica con seres humanos en España: una guía para investigadores[☆]

Administrative pathways and ethical and legal requirements to carry out biomedical research with human beings in Spain: a guideline for researchers

Leticia Cabrero Feliu^{a,b}, Francisco José de Abajo Iglesias^{a,b,c,*}, César de la Fuente Honrubia^d y María Antonia Serrano Castro^e

^a Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Comité de Ética de Investigación Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^d División de Farmacopeidiología y Farmacovigilancia, Departamento de medicamentos de uso humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España

^e Área de Ensayos Clínicos, Departamento de medicamentos de uso humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2011

Aceptado el 9 de febrero de 2012

On-line el 24 de abril de 2012

Introducción

La realización de investigación biomédica con seres humanos, o con material biológico o biográfico procedente de seres humanos, está sometida en España, como en otros países de nuestro entorno, a una serie de requisitos éticos y legales con el objetivo de salvaguardar los derechos de los participantes en la investigación. Aunque no se cuestiona la necesidad de dichos requisitos, la dispersión de las normas dificulta su comprensión y la realización de la investigación. Esto es especialmente notorio en la investigación clínica independiente, cuando el promotor de la misma es el propio investigador y no cuenta con personas concededoras de los procedimientos a seguir.

La finalidad del presente artículo es ayudar al investigador clínico a identificar su estudio (en función de esto le afectará una normativa u otra), indicarle la ruta administrativa que tendrá que seguir y señalarle los requisitos éticos y legales que habrá de cumplir. Esta guía no aminorará la carga administrativa, pero se espera que ayude a reducir las incertidumbres.

Normativa de referencia para investigación clínica

El marco legal que rige la investigación clínica en España debe tener en cuenta 4 leyes con sus correspondientes reales decretos y

normas de desarrollo estatal y, en algunos casos, también autonómicas (estas últimas no se describen en el presente artículo).

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹, da cobertura a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios. Se desarrolla mediante el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos² (en el momento de redactar el presente artículo está en marcha un proceso de modificación de este real decreto y algunos requisitos podrían ser cambiados; en la medida de lo posible se anticipan los posibles cambios en los lugares correspondientes), y los Reales Decretos 1591/2009³ y 1616/2009⁴, por los que se regula la investigación clínica con productos sanitarios.

La Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos⁵, regula la investigación clínica con implantes de células y tejidos mediante el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre⁶.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica⁷, regula: a) las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos; b) la donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas (no serán objeto de análisis en este artículo), y c) el tratamiento, almacenamiento y movimiento de muestras biológicas y los biobancos, incluyendo disposiciones específicas en relación con el uso de muestras biológicas y de análisis genéticos con fines de

[☆] Las opiniones que se incluyen en el artículo son de los autores y no reflejan necesariamente la posición de las instituciones para las que trabajan.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscojose.de@salud.madrid.org (F.J. de Abajo Iglesias).

investigación. Excluye de su ámbito de aplicación la investigación regulada por las 2 leyes anteriormente citadas.

Las 3 leyes anteriores remiten a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal⁸, en lo relacionado con esta materia. También es importante tener en cuenta el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la ley y que se refiere tanto al tratamiento automatizado como al no automatizado de los datos de carácter personal⁹. En el caso de estudios con medicamentos es de interés tener en cuenta el código tipo de Farmaindustria de protección de datos personales¹⁰.

La normativa entra en diferente grado de detalle en los principios éticos a tener en cuenta. En cualquier caso, es necesario asegurar que la investigación se basa en una hipótesis plausible, que los riesgos para los sujetos sean proporcionales a los beneficios esperados (o mínimos si no hay un beneficio potencial) y que la participación de los sujetos sea voluntaria y se sustente en un consentimiento informado.

Como norma general deben tenerse en cuenta el Convenio de Oviedo¹¹ y el Protocolo Adicional de 16 de febrero de 2001 por el que se prohíbe la clonación en seres humanos¹², así como otras directrices referentes a los principios éticos que deben regir la investigación biomédica tales como la Declaración de Helsinki¹³ y la Recomendación del Consejo de Europa núm. R (2006) 4 sobre investigación con material biológico de origen humano, de 15 de marzo de 2006¹⁴.

Para los proyectos de investigación con técnicas de reproducción humana asistida debe tenerse en cuenta, además, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida¹⁵, que requiere el informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida¹⁶ previo a la autorización de estos proyectos. Aunque se deja aquí apuntado, estos estudios no serán objeto de desarrollo en el presente trabajo.

Finalmente, la importación y exportación de muestras biológicas para el diagnóstico o la investigación con seres humanos requiere de la autorización previa por parte de la Dirección General de Salud Pública (Subdirección General de Sanidad Exterior) del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad conforme al Real Decreto 65/2006¹⁷. Sin embargo, las solicitudes de autorización de importaciones y exportaciones de órganos, tejidos y

células de origen humano deben dirigirse a la Organización Nacional de Trasplantes, conforme al Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre⁶.

Tipos de estudios

El tipo administrativo de estudio va a depender fundamentalmente de 2 factores: a) la intervención objeto de estudio y los procedimientos que se apliquen, y b) el diseño del mismo.

Intervención o procedimiento

Hay 5 tipos de intervenciones posibles: a) medicamentos (incluyendo «terapia avanzada»); b) productos sanitarios; c) procedimientos invasivos; d) implantes con células, tejidos u órganos, y e) otros procedimientos (no invasivos). Estas 5 categorías son mutuamente excluyentes. En la **tabla 1** se ofrecen las definiciones que se dan de los 3 primeros en nuestra legislación. Además de las intervenciones que se estudian, debe tenerse en cuenta si los procedimientos de diagnóstico y seguimiento que se aplican en la investigación tienen o no carácter invasivo.

Cuando haya dudas respecto a la distinción entre medicamento de terapia avanzada e implante de células o tejidos, será preciso solicitar la clasificación de dicho producto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), contactando con la Oficina de Apoyo a la Investigación Independiente a través del formulario disponible en su página web²⁰. También debe consultarse a la AEMPS cuando haya dudas sobre la consideración de un producto como medicamento o producto sanitario.

La distinción entre un procedimiento invasivo o no invasivo la hará discrecionalmente el Comité de Ética de Investigación (CEI) o el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) correspondiente (en adelante se utiliza para ambos la denominación CEI), aplicando la definición que da para el mismo la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica⁷.

Tipo de diseño

Académicamente, se diferencian 2 tipos de investigación clínico-epidemiológica: los estudios experimentales (ensayo

Tabla 1

Definición legal de las diferentes intervenciones

<p>¿Qué es un medicamento? 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 (Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹; artículo 8)</p>
<p>¿Qué es terapia avanzada? Son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico (Reglamento [CE] N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada¹⁸, artículo 2) (Puede encontrarse información sobre las características de estos medicamentos en la página web de la AEMPS¹⁹. En caso de dudas sobre la consideración de un producto concreto debe solicitarse su clasificación a la AEMPS contactando con la oficina de apoyo a la investigación clínica²⁰)</p>
<p>¿Qué es un producto sanitario? Cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de: 1. Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad 2. Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia 3. Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico 4. 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 (Ley 29/2006¹, artículo 8)</p>
<p>¿Qué es un procedimiento invasivo? Toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado (Ley 14/2007⁷, artículo 3). Los medicamentos, productos sanitarios y los implantes de células, tejidos u órganos están excluidos del ámbito de esta Ley</p>

Tabla 2

Definiciones de estudio observacional en función del tipo de intervención

Estudio observacional cuando la intervención es un medicamento

Aquel en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada 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 (Ley 29/2006, artículo 58.3)¹

Estudio observacional cuando la intervención es un producto sanitario

Investigaciones clínicas con productos sanitarios con marcado CE en las que estos se utilizan en las indicaciones aprobadas y en las que no se modifica la práctica clínica habitual (esta definición se acepta en la práctica, aunque no está referenciada en ninguna normativa. Información proporcionada por el Departamento de Productos Sanitarios de la AEMPS)

Estudio observacional para otras intervenciones

Estudio realizado sobre individuos respecto de los cuales no se modifica el tratamiento o intervención a que pudieran estar sometidos, ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su integridad personal (Ley 14/2007, artículo 3)⁷

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

clínico) y los estudios observacionales. La diferencia entre ambos radica en si se considera que el investigador interviene o no en la asignación de la exposición objeto de estudio²¹. En la normativa hay varias definiciones de «estudio observacional» dependiendo del tipo de intervención, pero todas ellas ponen el acento en que no modifiquen la práctica clínica habitual y, en consecuencia, no supongan riesgos adicionales para el participante (tabla 2).

La importancia de estas definiciones radica en que si no se cumplen, el estudio tendrá una consideración administrativa distinta y estará sujeto a una regulación diferente. Así, cuando un estudio postautorización de tipo observacional con medicamentos no cumple lo especificado en la definición, este tendrá que ser considerado como ensayo clínico con medicamentos, con todas sus implicaciones²²⁻²⁵.

Cuando las intervenciones que se utilizan no son medicamentos ni productos sanitarios, y la investigación carece de procedimientos invasivos (incluyendo los procedimientos de diagnóstico y de seguimiento), el estudio queda fuera del ámbito que regulan las actuales normativas. En estos casos, el estudio puede realizarse de acuerdo con diseños observacionales (estudio de cohorte, de casos y controles, de corte transversal) o experimentales (ensayo clínico). Un error en el que se incurre con frecuencia es considerar que como la asignación aleatoria le da un carácter «experimental» al estudio, el procedimiento tiene que ser «invasivo», lo cual no es necesariamente así. Piénsese en un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparan 2 dietas hipocalóricas equilibradas para combatir la obesidad, una que incluye pan y otra que no, para conocer si el pan interfiere con la pérdida de peso o con la dificultad de seguir la dieta²⁶.

De acuerdo con lo expuesto más arriba, cabe distinguir, desde un punto de vista administrativo, 5 tipos de estudios. En la tabla 3

se resumen las normativas que les son de aplicación. A continuación se indica qué requisitos éticos y legales deben cumplir cada uno de ellos.

Ensayos clínicos con medicamentos

Requisitos para iniciar un ensayo clínico con medicamentos

Para comenzar un nuevo ensayo clínico con medicamentos es necesaria la obtención del dictamen favorable del CEI correspondiente, la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde se vaya a realizar y la autorización de la AEMPS^{2,27}. En el caso de los ensayos clínicos con medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente deberá cumplirse, además de la normativa referida en la tabla 3, la Ley 9/2003²⁸ y su reglamento de desarrollo²⁹, y contar con la autorización del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente³⁰.

Debe tenerse en cuenta que en el caso de que el medicamento a utilizar en el ensayo no esté autorizado en un país del área ICH (Norteamérica, Europa y Japón) deberá documentarse el proceso de elaboración y control del medicamento, así como que el proceso de fabricación haya seguido normas de correcta fabricación de medicamentos equivalentes a las de la Unión Europea^{2,31}. Dicha documentación deberá presentarse a la AEMPS. Para poner en marcha todo el proceso es necesario solicitar primero el número identificativo europeo del ensayo clínico (denominado EudraCT), cumplimentar el formulario de solicitud en la aplicación EudraCT³² y elaborar la carta de presentación en el Portal ECM de Ensayos Clínicos con Medicamentos³³. La solicitud a la AEMPS deberá remitirse de forma electrónica a través del Portal ECM. Las solicitudes al CEI también pueden realizarse a través de dicho

Tabla 3

Tipos de estudios y normativa que les afecta

Intervención	Tipo de estudio	Normativa general ^a	Normativa de desarrollo principal
Medicamento	Ensayo clínico	Ley 29/2006 ¹ ^b	RD 223/2004 ² (también el volumen 10 de Eudralex ²⁷)
Producto sanitario	Estudio observacional	Ley 29/2006 ¹ ^b	Orden SAS/3470/2009 ²³
	Investigación clínica		RD 1591/2009 ³ . RD 1616/2009 ⁴
Implantes de células, tejidos u órganos	Estudio observacional	Ley 30/1979 ⁵ ^b	-
	Cualquier diseño		RD 1301/2006 ⁶ ^c
Procedimiento invasivo (excepto medicamentos, productos sanitarios e implantes de células, tejidos u órganos)	Cualquier diseño	Ley 14/2007 ⁷	Pendiente
	Cualquier diseño	No hay ^b	-

^a Además de la normativa a la que se hace referencia, se debe cumplir con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal⁸, y sus normas de desarrollo⁹. Adicionalmente, se tendrá en cuenta el Real Decreto 65/2006 de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas¹⁷.

^b Si hay muestras biológicas para incluir en una colección o biobanco se debe tener en cuenta la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica⁷, la recomendación R (2006) 4 del Consejo de Europa¹⁴ y el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos⁴².

^c Aunque no hay normativa específica sobre investigación clínica con trasplante de órganos, se recomienda tener en cuenta lo indicado respecto a implantes de células y tejidos.

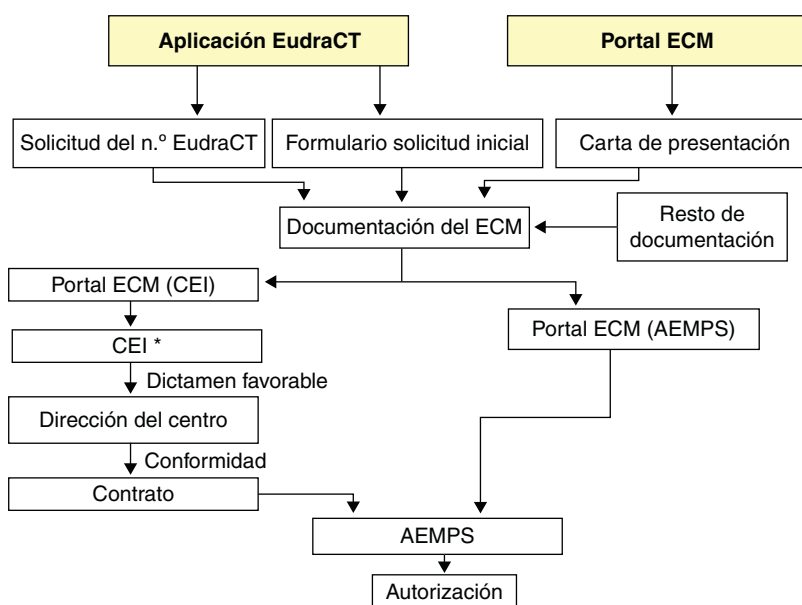


Figura 1. Pasos a seguir en un ensayo clínico con medicamentos.

*En el caso de que el ensayo sea unicéntrico, participará solamente el Comité de Ética de Investigación (CEI) del centro donde se vaya a realizar el ensayo clínico. Si se trata de un ensayo multicéntrico, el CEI de referencia será el encargado de emitir el dictamen único después de recibir las aportaciones de los distintos CEI implicados.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; ECM: ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

Portal, una vez que el CEI (CEI de referencia en caso de un ensayo multicéntrico) haya aceptado esta forma de presentación.

Para la obtención del dictamen favorable del CEI es necesario distinguir entre ensayo clínico unicéntrico y multicéntrico, porque existen variaciones administrativas relevantes. Para los multicéntricos, la normativa exige un dictamen único para todo el país. A tal fin, se ha creado la figura del CEI de referencia, que es el encargado de emitir dicho dictamen.

Los ensayos clínicos con medicamentos requieren la contratación de un seguro de responsabilidad civil, salvo que se den estas 3 condiciones: a) que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España; b) que su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas, y c) que el CEI considere 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. No obstante, la normativa contempla que, en caso de daño atribuible al ensayo, el investigador, el promotor y el centro deberán responder solidariamente y obliga a la presentación de un documento de asunción de responsabilidades (con frecuencia los centros se niegan a firmar dicho documento haciendo inevitable la suscripción de un seguro también en estos casos).

En la figura 1 se resumen los pasos a seguir para la realización de un ensayo clínico. Se ha de tener en cuenta que el dictamen favorable del CEI y la autorización de la AEMPS podrán solicitarse de forma simultánea si el promotor así lo prefiere, pero la AEMPS no autorizará el ensayo hasta no tener el dictamen favorable del CEI y la conformidad del centro basada en el contrato que deberá firmarse entre el promotor y el hospital (en la modificación en marcha del Real Decreto 223/2004 se pretende eliminar la conformidad del centro como condición previa para la autorización de la AEMPS, pero no la necesidad del contrato firmado antes de iniciar el ensayo). El contrato podrá tener una cláusula que condicione su entrada en vigor a la obtención de dicha autorización.

Una vez que los ensayos clínicos de fase II a IV, y los fase I que incluyan población pediátrica, dispongan del dictamen favorable

del CEI y la autorización de la AEMPS, serán publicados en el registro UE de ensayos clínicos^{27,34}. En el caso de menores, un requisito adicional es informar a la Fiscalía de Menores remitiéndole la autorización de la AEMPS, el dictamen favorable del CEI y el protocolo.

Modificaciones y seguimiento del ensayo clínico

A lo largo del desarrollo del ensayo clínico puede existir la necesidad de cambiar diferentes aspectos del mismo. Las «modificaciones relevantes» (definidas como aquellas que tienen un impacto significativo en la seguridad e integridad de los sujetos, las que afectan al valor científico del ensayo, o son relevantes por alguna otra razón) necesitarán el dictamen favorable del CEI correspondiente y/o la autorización de la AEMPS^{2,31}. No obstante, el promotor y el investigador podrán adoptar las medidas urgentes oportunas para preservar a los sujetos de un riesgo inmediato. El promotor informará posteriormente, pero lo antes posible, tanto a la AEMPS como al CEI de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas. El promotor no debe notificar las «modificaciones no relevantes» al CEI ni a la AEMPS. Sin embargo, deben incluirse en la documentación que se envíe con posterioridad, por ejemplo en una solicitud de modificación relevante.

La realización del ensayo clínico requiere seguir las normas de buena práctica clínica^{35,36} y es importante cumplir los requisitos de seguridad^{2,37}, de acuerdo con las correspondientes directrices europeas^{31,37,38}.

Investigación clínica con productos sanitarios

Para llevar a cabo una investigación clínica con productos sanitarios es necesario contar con el dictamen favorable de los CEI acreditados a los que estén adscritos los centros (no es aplicable el dictamen único), la conformidad de la dirección de los centros donde vaya a realizarse y la autorización de la AEMPS. Sin embargo, para las investigaciones clínicas en las que se utilice un producto sanitario con marcado CE (Certificado de Conformidad Europeo), utilizándose en las indicaciones aprobadas, será necesario el

dictamen del CEI correspondiente a cada uno de los centros participantes, pero no la autorización de la AEMPS.

En este tipo de estudios la póliza de seguro de responsabilidad civil se debe contratar cuando se de alguna de las siguientes circunstancias: a) el producto no tiene marcado CE; b) tiene marcado CE, pero se utiliza en una indicación diferente de la contemplada en la conformidad, o c) cuando el CEI considere que las intervenciones o procedimientos a los que serán sometidos los sujetos en el ensayo suponen un riesgo superior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

Dado que la normativa de productos sanitarios^{3,4} señala que se aplicarán los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo, contemplados en la normativa de ensayos clínicos con medicamentos², los aspectos detallados en el apartado anterior sobre formalización de un contrato entre el promotor y el hospital, la realización de modificaciones que cambien cualquier condición autorizada y el seguimiento de los ensayos son también de aplicación para las investigaciones clínicas con productos sanitarios.

Investigación clínica con implantes de células, tejidos u órganos

Los requisitos para la investigación clínica con implantes de células y tejidos se concretan en el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre⁶. No existen normas específicas respecto a la investigación clínica sobre trasplante de órganos, pero puede tomarse como referencia el real decreto mencionado.

Solo puede realizarse este tipo de investigación en centros y unidades de obtención y en establecimientos de tejidos autorizados al efecto.

Los proyectos de investigación requieren el dictamen del CEI del centro coordinador del proyecto y, en caso de que este no sea un centro de implante, se requerirá el dictamen de los CEI de los centros de implante implicados. Además, se necesitan las autorizaciones de los responsables de los centros implicados y la autorización de la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente.

En el caso de investigaciones referentes a material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante también será de aplicación su normativa específica^{7,39}.

Estudios con procedimientos invasivos

Requisitos para iniciar un estudio con procedimientos invasivos

Para poder comenzar un estudio con procedimientos invasivos es necesaria la obtención del dictamen favorable del CEI correspondiente y la autorización de la comunidad autónoma. Aunque la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica establece que en el caso de proyectos de investigación que se realicen en varios centros se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único⁷, la falta de desarrollo normativo impide hacer operativo el dictamen único, por lo que, de momento, se recomienda seguir el procedimiento en cada uno de los centros.

La Ley 14/2007 no establece el requisito explícito de la conformidad del centro donde se vaya a realizar el estudio, pero se recomienda que el promotor y el investigador informen a la dirección del centro una vez obtenido el dictamen favorable del CEI.

La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo con seres humanos exige el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que se pudieran causar a la persona participante en la misma. En el caso de menores e incapaces la ley exige informar de la autorización al Ministerio Fiscal.

Modificaciones y seguimiento del estudio

Cualquier modificación en las condiciones autorizadas que se considere relevante no podrá llevarse a cabo sin el dictamen favorable del CEI y la aprobación de la autoridad competente. El CEI comprobará que la continuidad del proyecto está justificada. El investigador debe remitir al CEI cualquier información relevante para la seguridad de los participantes⁷. No se establece la obligatoriedad de que el promotor o investigador realicen informes de seguimiento periódicos o finales. La Ley 14/2007 no hace mención de la formalización del contrato entre promotor y centro.

Estudios postautorización de tipo observacional

Requisitos para iniciar un estudio postautorización de tipo observacional

Cuando los estudios observacionales se hacen con medicamentos se denominan genéricamente «estudios postautorización de tipo observacional» (EPA). En la Orden SAS/3470/2009 se establece que los EPA y aquellos estudios con medicamentos que la AEMPS haya clasificado como no-EPA requieren el dictamen de un único CEI acreditado en España²³. Una vez obtenido ese dictamen favorable, el promotor lo remitirá a las direcciones de los demás centros que participarán en el estudio, los cuales lo reconocerán como válido a los efectos de emitir su conformidad^{40,41}.

Se distinguen 5 categorías de estudio, en función del diseño, de la fuente de financiación y de si forman parte o no de un requerimiento de la autoridad reguladora de medicamentos. La AEMPS es el único organismo que puede otorgar la clasificación de un estudio con medicamentos. La clasificación del estudio se puede solicitar antes, durante o después de haber remitido este al CEI. Algunas categorías de estudios requieren, además, que la autoridad competente emita una autorización específica²³ (en este caso, después de haber obtenido el dictamen favorable del CEI y la resolución de clasificación de la AEMPS), tal como se indica en la tabla 4. En este tipo de estudios no se requiere una póliza de seguro de responsabilidad civil.

Finalmente, siguiendo los procedimientos específicos propios del centro, se realizará el contrato entre dicho centro y el promotor del estudio (salvo en aquellos casos donde no resulte pertinente, por ejemplo, cuando el estudio sea promovido por investigadores del propio centro). En la figura 2 se resumen los pasos a seguir para la realización de un EPA.

Modificaciones y seguimiento del estudio postautorización de tipo observacional

Las modificaciones de aspectos fundamentales del protocolo del estudio se deberán someter de nuevo a evaluación del CEI que informó favorablemente y, cuando se precise, se solicitará autorización administrativa a quien la otorgó para iniciar el estudio. Sin embargo, si se trata de una modificación que no afecta a aspectos fundamentales, bastará con informar de los cambios realizados al CEI y a las autoridades administrativas correspondientes.

Para los estudios de seguimiento prospectivo, el promotor deberá enviar al menos un informe de seguimiento anual a los órganos competentes de las comunidades autónomas involucradas y a la AEMPS. Para todos los EPA, en los 6 meses posteriores a la finalización del estudio se deberá enviar un informe final a las mismas autoridades. Aunque la Orden SAS/3470/2009 no lo indica, parece razonable que estos informes sean enviados también al CEI que otorgó el dictamen favorable. La normativa prevé la notificación expeditiva de los casos individuales de sospechas de reacciones adversas graves para los EPA de seguimiento prospectivo, siguiendo los procedimientos de farmacovigilancia en función

Tabla 4
Tipos de estudios postautorización y requisitos de autorización administrativa

Tipo	Autoridad que resuelve la autorización
EPA ligado a la autorización de comercialización (EPA-LA)	AEMPS
EPA promovido por administración sanitaria o financiado con fondos públicos (EPA-AS)	CEPA (pero resuelve administrativamente la AEMPS)
EPA de seguimiento prospectivo no incluido en las categorías anteriores (EPA-SP)	Comunidades autónomas
EPA con otros diseños diferentes al seguimiento prospectivo (EPA-OD)	No requiere autorización
Estudio no postautorización (no-EPA)	No requiere autorización

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AS: administración sanitaria; CEPA: Comité de Coordinación de Estudios Postautorización; EPA: estudios postautorización; LA: ligado a la autorización de comercialización; OD: otros diseños; SP: seguimiento prospectivo.

del tipo de promotor de que se trate (industria farmacéutica o profesionales sanitarios)⁴⁰.

Estudios observacionales con productos sanitarios

Los estudios observacionales con productos sanitarios no están definidos como tal en la normativa, pero se aconseja seguir los siguientes procedimientos: a) obtención de la aprobación de un CEI acreditado de alguno de los centros participantes; b) información al centro, y c) formalización de un contrato con este (si el centro así lo requiere). No se precisa autorización por parte de la AEMPS ni la póliza de seguro de responsabilidad civil.

Otros estudios que utilizan procedimientos no invasivos

Este grupo incluye todos aquellos estudios que no han quedado reflejados en los grupos descritos anteriormente. Es un tipo de estudio que carece de normativa específica; no obstante, se recomienda seguir los siguientes procedimientos: a) obtención de la aprobación de un CEI acreditado; b) información al centro, y c) formalización de un contrato con este (si el centro así lo requiere). A los estudios con procedimientos no invasivos no se les exige la suscripción de un seguro de responsabilidad civil.

Estudios en los que se obtengan muestras biológicas

La obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación biomédica está regulada por la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica⁷ y por el Real Decreto 1716/2011⁴². En

ambos se establecen una serie de requisitos específicos respecto al consentimiento informado de personas capaces, cómo proceder en caso de menores y personas incapacitadas, contenido de la hoja de información, conservación y destrucción de las muestras y papel del CEI. También regulan el almacenamiento de las muestras en biobancos, la cesión de muestras a terceros y, de forma particular, la realización de análisis genéticos. Entre los requisitos que se exigen destacamos los siguientes:

- El consentimiento informado por escrito del sujeto fuente, específico para la finalidad, previa información de las consecuencias y riesgos que pueda suponer la obtención de la muestra para su salud, se proceda o no a la anonimización posterior de la muestra. No obstante lo anterior, la ley fija los supuestos en que de forma excepcional podrán tratarse muestras con fines de investigación biomédica sin el consentimiento.
- La hoja de información y el formulario de consentimiento informado estarán confeccionados de tal manera que al sujeto se le den las opciones de consentir o no expresamente con la obtención de la muestra biológica, con la cesión a terceros y con su posible almacenamiento en un biobanco. Así mismo, se le informará de su derecho a la revocación total o parcial del consentimiento otorgado para el manejo de las muestras⁴³.
- En el caso de que se desee conservar la muestra con datos identificativos, el sujeto deberá ser informado por escrito de las condiciones de conservación, objetivos, usos futuros, cesión a terceros y condiciones para poder retirarlas o pedir su destrucción⁴³.

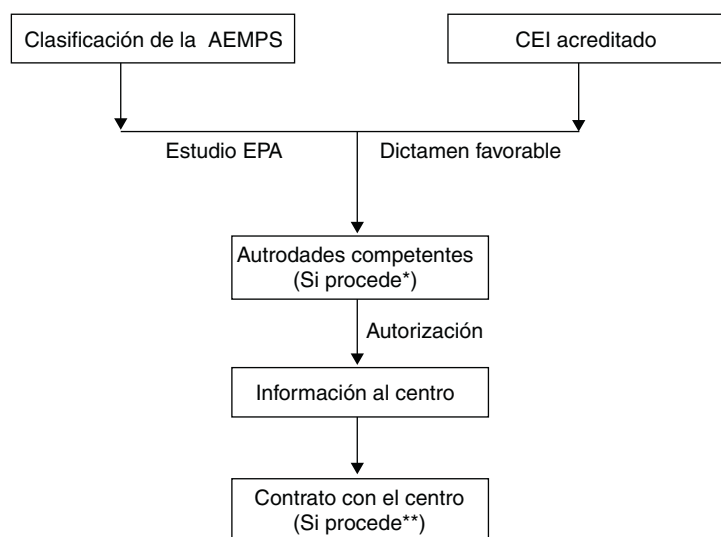


Figura 2. Pasos a seguir en un estudio postautorización de tipo observacional con medicamentos.

*La autorización expresa de la autoridad competente es necesaria para los estudios postautorización (EPA) de seguimiento prospectivo (comunidades autónomas), EPA ligados a la autorización de comercialización (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]) y EPA promovidos por la administración sanitaria o financiados con fondos públicos (Comité de Coordinación de Estudios Postautorización-AEMPS).

**En función de los procedimientos específicos propios de cada centro.

CEI: Comité de Ética de Investigación.

- En el caso de estudios retrospectivos que utilicen colecciones históricas, la documentación que se remita al CEI debe incluir una descripción de la colección histórica de la que se quiere hacer uso, y la finalidad de la misma.

Aunque los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios se excluyen explícitamente del ámbito de aplicación de la Ley 14/2007, las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ellos se regulan por el Real Decreto 1716/2011, siempre y cuando dichas muestras entren a formar parte de una colección o de un biobanco.

Conclusiones

La legislación sobre investigación clínica está muy fragmentada en diversas normas de diferente rango legal. Esto hace difícil tener una comprensión global de cuáles son los requisitos aplicables y complica la realización de los estudios. La situación puede ser particularmente compleja cuando el promotor está ubicado fuera de España o cuando participan centros de diversas comunidades autónomas y se requiere una autorización administrativa local. Actualmente se está debatiendo tanto en Europa²² como en Norteamérica⁴⁴ cómo podría simplificarse la legislación que regula la investigación clínica. En nuestro caso, además, sería deseable que la normativa fuera lo más homogénea posible. Por ello, sería importante que todos los agentes implicados participaran en un proceso de reflexión sobre el modo de simplificar y homogeneizar nuestro marco regulatorio y los procedimientos, sin menoscabar los principios éticos y los derechos de los participantes.

Nota adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer los comentarios al texto de María Concepción Rodríguez Mateos (AEMPS, Departamento de Productos Sanitarios) y de María Concepción Martín Arribas (Instituto de Salud Carlos III).

Bibliografía

- Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 178 de 27/07/2006. p. 28122-65.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 7/02/2004. p. 5429-43.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. BOE núm 268 de 6/11/2009, p. 92708-77.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos. BOE núm 268 de 6/11/2009, p. 92779-823).
- Boletín Oficial del Estado. Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos. BOE núm 266 de 6/11/1979. p. 25742-3.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1301/2006, de 11 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. BOE núm 270 de 11/11/2006. p. 39475-502).
- Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm 159 de 4/07/2007. p. 28826-48).
- Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm 298 de 14/12/1999. p. 43088-99).
- Boletín Oficial del Estado. 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 en cualquier tipo de investigación clínica. BOE núm 17 de 19/01/2008. p. 4103-36.
- Farmaindustria. Código Tipo de Farmaindustria de Protección de Datos Personales en el ámbito de la Investigación Clínica y de la Farmacovigilancia inscrito en el Registro de la Agencia Española de Protección de Datos el 17 de junio de 2009 [consultado el 17 Oct 2009]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_099604.pdf
- Boletín Oficial del Estado. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm 251 de 20/10/1999. p. 36825-30).
- Boletín Oficial del Estado. Instrumento de Ratificación del Protocolo Adicional al Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos, hecho en París el 12 de Ene de 1998. BOE núm 52 de 1/03/2001. p. 7671-2.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 [consultado 17 Oct 2001]. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
- Consejo de Europa. Recomendación núm. R (2006) 4 sobre investigación con material biológico de origen humano, de 15 de marzo de 2006 [consultado 17 Oct 2001]. Disponible en: [http://www.bancoadn.org/documentacion/rec\(2006\)4_on_research_on_biological_materials_of_human_origin_15_march_2006.pdf](http://www.bancoadn.org/documentacion/rec(2006)4_on_research_on_biological_materials_of_human_origin_15_march_2006.pdf)
- Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE núm 126 de 27/05/2006. p. 19947-56.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 42/2010, de 15 de enero, por el que se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. BOE núm 30 de 4/02/2010. p. 9810-5.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas. BOE núm 32 de 7/02/2006. p. 4626-36).
- Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. Diario Oficial de la Unión Europea de 2007, L 324. p. 121-37.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre terapias avanzadas [consultado 17 Oct 2001]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/home.htm>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Oficina de apoyo a la investigación [consultado 17 Oct 2001]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/oficinApoyo.htm>
- Rothman KJ. Epidemiology: An Introduction. Oxford: Oxford University Press; 2002.
- Avendaño Solá C, Delgado Duarte J, De Abajo FJ, Sanz N, en representación del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (II): por una regulación proporcionada y adaptada al riesgo. Med Clin (Barc). 2012, doi: 10.1016/j.medcli.2011.12.010.
- Boletín Oficial del Estado. Orden SAS/3470/009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm 310 de 25/11/2009. p. 109761-75.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 [consultado el 6 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/actividad/invClinica/docs/aclaraciones-normativaEC-mayo08.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Instrucciones para solicitudes de clasificación de estudios posautorización [consultado el 17 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>
- González Candela C. La exclusión del pan en una dieta de adelgazamiento no está justificada y no debe formar parte de la práctica clínica [consultado el 17 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.pancadadia.es/webdirectcms/webcmsgeneral/webcmsmanager/empresas/empresa187/ActividadesCientifica/1-187-12-2.pdf>
- European Commission. Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudrallex Volume 10: Clinical trials [consultado el 17 Oct 2011]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudrallex/vol-10/index_en.htm
- Boletín Oficial del Estado. Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y

- comercialización de organismos modificados genéticamente. BOE núm 100 de 26/04/2003. p. 16214-23.
29. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados. BOE núm 27 de 31/1/2004. p. 4171-216.
 30. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente en los vínculos Calidad y Evaluación Ambiental, Biotecnología, Organismos modificados genéticamente (OMG) [consultado el 12 Ene 2011]. Disponible en: <http://www.magrama.gob.es/es/>
 31. Comisión Europea. Comunicación 2010/C 82/01. Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo («CT-1») [consultado el 18 Oct 2011]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_es.pdf
 32. European Commission. Aplicación EudraCT [consultado el 17 Oct 2011]. Disponible en: <https://eudract.ema.europa.eu/>
 33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal ECM de Ensayos Clínicos con Medicamentos [consultado el 24 Oct 2011]. Disponible en: <https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do>
 34. European Medicines Agency. EU Clinical Trial Register [consultado el 17 Oct 2011]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
 35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95) [consultado el 17 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/home.htm>
 36. European Commission. Comisión Europea. ENTR/F/2/SF/dn D (2009) 35810. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products [consultado el 17 Oct 2011]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf
 37. De Mingo Ballesteros MY, Godé Moreu MI, Gonzalez-Colaço MC, Serano Castro MA. Registro, verificación, notificación y análisis de las reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos. En: Martínez Nieto C, editor. Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos. Madrid: Astellas Pharma S.A.; 2010 p. 247.
 38. European Commission. Communication 2011/C 172/01. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use. (CT-3). Volume 10 of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union-Clinical Trials Guidelines [consultado el 6 Sep 2011]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_en.pdf
 39. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1527/2010, de 15 de noviembre, por el que se regulan la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación. BOE núm 294 de 4/12/2010. p. 101083-91.
 40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la Orden SAS/3470/2009 [consultado el 19 Oct 2011]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA_orden-SAS-3470-2009.pdf
 41. De la Fuente C, de Abajo FJ, del Pozo J, Vargas E. Estudios posautorización de tipo observacional en España: justificación y bases de una nueva normativa. Med Clin (Barc). 2010;134:605-11.
 42. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE núm 290 de 2/12/2011. p. 128434-54.
 43. Ayuso C, Abad-Santos F, Dal-Ré R, Gracia D. Ética de la investigación genética (1): estudios farmacogenéticos. Med Clin (Barc). 2011;136:678-82.
 44. Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming regulations governing research with human subjects. N Engl J Med. 2011;365:1145-50.