

CRITERIOS ÉTICO-LEGALES PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS. LA NUEVA DIRECTIVA COMUNITARIA 2001/20/CE.

José María Álvarez-Cienfuegos Suárez
Magistrado del Tribunal Supremo

I.- EL DERECHO A LA SALUD DE LOS CIUDADANOS Y LA RELEVANCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS. EXAMEN DE LA LEGISLACIÓN VIGENTE.

El derecho a la salud, expresado en el art. 43 de la Constitución española, es una consecuencia necesaria del reconocimiento de la dignidad de la persona como fundamento indispensable de la vida social.

El sistema sanitario en una sociedad democrática, concebido de una manera integral, persigue, entre sus objetivos fundamentales, la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades, para lo cual resulta imprescindible la realización de ensayos clínicos que permitan la obtención de nuevos medicamentos que supongan una mejora progresiva de la calidad asistencial.

En esta política de promoción y prevención de la salud ocupa, necesariamente, una posición destacada la investigación científica, en la que, por encima de la individualidad de los derechos subjetivos del paciente ante una situación concreta, se contemplan también los intereses generales de todo el sistema sanitario.

Todo proyecto de investigación, como veremos, exige, en esta materia, un cumplimiento riguroso de los derechos del paciente reconocidos en la legislación sanitaria. Especialmente, las normas contenidas en el convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, suscrito en Oviedo el 4 de abril de 1997, en el Real Decreto de 19 de abril de 1993, sobre Ensayos Clínicos y en la reciente Directiva Comunitaria 2001/20, de 4 de abril, sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Se necesita en los ensayos clínicos, ya lo anticipamos, un cumplimiento leal y sincero del mutuo y recípro-

co deber de colaboración entre médico y paciente, extremándose en todo proyecto de investigación científica un profundo respeto al principio de la buena fe.

La dignidad de la persona, traducida en el interés y bienestar del ser humano, deben prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o la ciencia, como resalta, con acierto, el art. 1 del Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina.

Toda intervención en el ámbito de la sanidad, incluida la experimentación, deberá efectuarse dentro del respeto a las normas y obligaciones profesionales, así como a las normas de conducta aplicables a cada caso, en especial, a los postulados éticos.

En este sentido, el previo consentimiento, libre e inequívoco, del paciente se convierte en presupuesto necesario como requisito indispensable en toda actuación en el ámbito de la sanidad. Dicho consentimiento, para ser válido, deberá ir precedido de una información adecuada acerca de la finalidad y la naturaleza de la intervención, así como sobre sus riesgos y consecuencias. Este consentimiento que siempre ha de ser libre, como muestra de su espontaneidad, podrá ser revocado en cualquier momento.

Puede decirse, en términos generales, que el consentimiento debidamente informado del paciente se convierte en un presupuesto legitimador de la actividad profesional del médico cuando éste, en su comportamiento, se sujeta a las reglas de la *lex artis*.

Este principio básico y general, del consentimiento previo, solo encuentra una excepción en el art. 6.1 del Convenio, admitiéndose una intervención a una persona que no tenga capacidad (expresión no en sentido jurídico, sino material) para expresar (el menor el incapaz declarado no pueden formularlo válidamente) su consentimiento

cuando redunde en su beneficio directo. Equivalente a una situación de necesidad, de emergencia, en la que la salud del paciente no puede quedar condicionada, por la oportunidad de la intervención médica, a una consulta o autorización, pues, tal retraso puede redundar, de manera decisiva, en perjuicio de la salud de una persona.

Respecto de las actuaciones médicas sobre menores que no tengan capacidad para expresar su consentimiento, ésta sólo podrá efectuarse con autorización de su representante, de una autoridad o una persona o institución designada por la Ley.

Parece contemplar el Convenio la posibilidad de que además de pedirse la autorización a quien ostenta la patria potestad del menor -normalmente el padre o la madre-, pueda solicitarse la autorización de otra institución o autoridad. Piénsese, por ejemplo, en el caso de menores abandonados, de padres desconocidos o que, de hecho, hagan vida independiente. En estos casos, entiendo, la autoridad judicial, velando siempre por los superiores intereses del menor, podrá conceder la citada autorización.

El Convenio, siguiendo el criterio establecido por la Convención Europea sobre el ejercicio de los derechos de los menores de 1996 exige, con acierto, que la opinión del menor sea tomada en consideración, resultando más determinante, en cada caso, en función de su edad y grado de madurez. Deberá, en consecuencia, atenderse al grado de discernimiento del menor.

El art. 6.3 contempla la situación de los mayores de edad que no tengan capacidad para expresar su consentimiento para una intervención, ya sea por una disfunción mental, una enfermedad u otro motivo similar. En estos casos, la intervención no podrá efectuarse sin la autorización de su representante legal, de una autoridad o una persona o institución designada por la Ley. La persona afectada, esto es el incapaz, deberá intervenir, en la medida de lo posible, en el procedimiento de autorización.

Lógicamente, las personas o instituciones llamadas a suplir el consentimiento del menor o incapaz deberán recibir previamente la información adecuada.

Del mismo modo, esta alternativa al consentimiento de la persona afectada permite que, en cualquier momento, la autorización sea revocada pero sólo en interés de la persona afectada.

El art. 7 contempla otra posible situación: la de las personas que sufran un trastorno mental grave, las cuales sólo podrán ser sometidas, sin su consentimiento, a una

intervención que tenga por objeto tratar dicho trastorno, cuando la ausencia de ese tratamiento conlleve el riesgo de ser gravemente perjudicial para su salud y a reserva de las condiciones de protección previstas en la ley, que comprenderán procedimientos de supervisión y control, así como medios de elevación de recursos.

Se pretende establecer las garantías que permitan, siempre y en todo caso, vigilar la oportunidad y conveniencia para la salud de la persona de las medidas adoptadas.

Situaciones de urgencia: cuando ante una situación de urgencia no pueda obtenerse el consentimiento adecuado, en cualquiera de las hipótesis descritas, podrá procederse inmediatamente a cualquier intervención o actuación indispensable desde el punto de vista médico en favor de la salud de la persona afectada. Se trata, como ya hemos visto, de una situación de necesidad en la que, ante la urgencia, debe prevalecer siempre la salud de la persona afectada. Para ello será conveniente describir y dejar constancia expresa, si es por escrito mejor, de la situación de urgencia, acompañada de la oportuna motivación que justifique, dado los términos tan amplios del precepto, la decisión adoptada desde el punto de vista médico.

Como vemos, uno de los aspectos determinantes del consentimiento válidamente prestado es la existencia previa de una información objetiva, veraz, oportuna y completa, de forma especial, por lo que a la investigación científica respecta, de los riesgos y consecuencias que natural y racionalmente se puedan derivar de una actuación. La previsibilidad del riesgo y su advertencia constituyen un presupuesto necesario para alcanzar el contenido objetivo de un consentimiento válidamente formado. Cuando se dan estas circunstancias, incluso cuando se trata de un tratamiento que pretendía causar dos lesiones (necróticas) con finalidad curativa, caso recientemente estudiado por la jurisprudencia, no puede imputarse al médico una imprudencia temeraria, como recientemente ha reconocido un Juzgado de Barcelona en un tratamiento de "radiocirugía con rayos gamma".

Si el médico se representa el daño como posible y lo asume unilateralmente sin dar oportunidad al enfermo de conocerlo, aceptarlo y asumirlo en virtud de las posibilidades terapéuticas que le ofrece, podría incurrir en responsabilidad. Por ello resulta de extraordinaria importancia para la validez del consentimiento y para la eventual y futura responsabilidad del médico que el enfermo conozca y asuma el potencial riesgo de la intervención. Pues,

caso de producirse el daño, si el médico ha obrado conforme a la pericia profesional que se puede deducir de la *lex artis*, la simple producción del daño, ya previsto como posible, no debe generarle, por sí mismo, responsabilidad alguna.

El prestar la información adecuada al paciente, auténtico concepto jurídico indeterminado, cobra especial relevancia en los ensayos clínicos en los que, en muchas ocasiones, las vicisitudes y alternativas del desarrollo del ensayo mismo aconsejan mantener una información y comunicación permanente con el enfermo. Aquí, como decíamos, la importancia de la buena fe y del comportamiento leal entre los profesionales que participan en el ensayo y las personas afectadas por el mismo resulta decisivo para determinar eventuales responsabilidades derivadas de un posible daño o lesión no prevista.

El Convenio del Consejo de Europa, en consonancia con la legislación de la mayoría de los Estados, da un pleno reconocimiento a la libre experimentación científica en el ámbito de la biología y de la medicina siempre que se garantice la protección del ser humano.

Como requisitos previos a todo experimento con seres humanos el Convenio establece en el art. 16 los siguientes presupuestos:

* Que no exista un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable.

* Que los riesgos en que pueda incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento.

* Que el proyecto haya sido aprobado por la autoridad competente, después de haber estudiado su pertinencia científica, evaluado su importancia, existiendo además estudios previos multidisciplinarios en el plano ético. Importancia de los Comités de ética en los ensayos clínicos y en los proyectos de investigación, pues, desde su perspectiva plural, pueden valorar y examinar el alcance del ensayo en otros ámbitos que, también, son relevantes desde una perspectiva integradora de la persona como titular de derechos y portadora de valores morales.

* Que la persona que se preste a un experimento esté informada de sus derechos y de las garantías que la ley prevé para su protección. Se trata, sin duda, de derechos y garantías complementarios a los ya examinados y directamente referidos al ensayo o experimento en cuestión.

* El consentimiento, además de ser libre y explícito, como en todos los demás supuestos, deberá consignarse

por escrito, siendo posible retirarlo en cualquier momento..

La Ley española del Medicamento de 20 de diciembre de 1990 y el Real Decreto de 19 de abril de 1993 que regula los ensayos clínicos, están en una adecuada sintonía con lo establecido por el Convenio del Consejo de Europa de 4 de marzo de 1997. Así, el art. 60 de la Ley establece los postulados éticos que deberán respetarse en todo ensayo clínico:

* Necesidad de contar con ensayos clínicos y farmacológicos previos en animales que garanticen un nivel admisible de riesgos para la persona que se somete a los mismos.

* Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica.

* Existencia de duda razonable acerca de la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas que incluye.

* Disponerse del consentimiento libremente expresado, preferentemente por escrito, o en su defecto ante testigos, (cuando se trata de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular para el sujeto de la experimentación, el consentimiento constará siempre por escrito), la información previa necesaria deberá ofrecerla un profesional sanitario encargado de la investigación. En concreto la información deberá tratar sobre la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo y haber comprendido la información.

II.- INTERVENCIÓN EN UN ENSAYO CLÍNICO DE PERSONAS QUE NO TENGAN CAPACIDAD PARA PRESTAR SU CONSENTIMIENTO.

Respecto de las personas que no puedan emitir su consentimiento libremente, el Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina de 1997 establece unas garantías más específicas que, como veremos, son completadas en el ámbito del derecho interno, por el Real Decreto de 19 de abril de 1993.

En primer término deberán cumplirse las condiciones generales que ya hemos visto. Que no exista método alternativo al experimento, que los riesgos de la persona no sean desproporcionados respecto de los beneficios potenciales del experimento, que éste haya sido aprobado por la autoridad competente y que la información sea adecuada.

Como requisito complementario en el caso de los incapaces, el experimento ha de suponer un beneficio real y directo para su salud, además ha de acreditarse que la investigación no pueda efectuarse, con una eficacia comparable, con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo. Que la persona incapaz no exprese su rechazo al mismo. Esta exigencia pone de relieve un aspecto de especial importancia: la necesidad, en la medida que cada circunstancia lo permita, de exponer al incapaz -mediante la información adecuada a su estado- de los objetivos de la investigación. No se trata, a mi juicio, de que estas personas incapaces manifiesten un consentimiento que no pueden confirmar validamente, sino de advertirles básicamente de los objetivos del ensayo clínico.

Necesidad de contar con la autorización de su representante legal, de una autoridad o una persona o institución designada por la Ley.

Con carácter excepcional y en las condiciones de protección previstas en la ley, podrá autorizarse (reconoce el art. 17.2 del Convenio) un experimento cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona, cuando, además de las condiciones ya conocidas, el experimento tenga por objeto, mediante una mejora significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su entorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría edad o que padezcan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características.

Refleja este apartado una dimensión solidaria de la salud, entendida como bien colectivo que, por encima de los intereses individuales de cada persona, representa también intereses generales susceptibles de protección por los poderes públicos, con un único pero determinante límite: que el experimento o la investigación no represente para la persona un riesgo excesivo. Manifestación concreta del respeto a la dignidad de la persona humana, no susceptible de ser instrumentalizada ni siquiera en los casos en que el beneficio potencial derivado de la investigación pudiera redundar en una mejora general de una pluralidad de terceras personas afectadas.

Nuestro derecho interno, en los arts. 11 y 12 del Real Decreto de 1993, establece otras garantías añadidas que merecen ser destacadas: en lo que respecta al consentimiento en los supuestos de ensayos sobre menores e incapaces, deberá ser otorgado por el representante legal siempre por escrito y, cuando el menor tenga más de

doce años deberá prestar también su consentimiento aunque éste no tenga relevancia desde una perspectiva estrictamente jurídica. Como última garantía, el consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, con carácter previo a la realización del ensayo.

Como caso excepcional, cuando la urgencia del tratamiento lo requiera y no sea posible disponer del consentimiento del sujeto o del representante legal en el momento de su inclusión en un ensayo clínico, este hecho será informado por el investigador al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor, explicando las razones que han dado lugar al mismo. En cualquier caso, esta circunstancia ha de estar prevista en el protocolo del ensayo clínico aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica, y únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente.

Esta cautela razonable no exime, en cuanto sea posible, de obtener el consentimiento del representante legal.

El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de expresar la causa y sin que por ello derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

Se observa, por tanto, una prevalencia absoluta del interés del paciente, acentuándose el respeto por su libertad que, en modo alguno puede estar condicionada por su aceptación inicial del ensayo clínico.

III.- INTERVENCIÓN DE LOS PODERES PÚBLICOS EN TODO ENSAYO CLÍNICO

El fomento de la investigación científica en el campo específico de la búsqueda de nuevas terapias contra la enfermedad constituye una de las actuaciones fundamentales del sistema de salud. Los poderes públicos, a través de las diferentes administraciones sanitarias, someterán a previa autorización el desarrollo de estas iniciativas.

El fomento de la investigación, como elemento fundamental del progreso del sistema sanitario, está reconocido por la propia Ley General de Sanidad en su art. 106, debiendo considerarse especialmente la realidad socio-sanitaria, las causas y mecanismos que la determinen, los modos y medios de intervención preventiva y curativa y

la evaluación rigurosa de la eficacia, efectividad y eficiencia de las intervenciones.

Corresponde a la Administración sanitaria del Estado valorar la seguridad, eficacia y eficiencia de las tecnologías relevantes para la salud y la asistencia sanitaria. Se reconoce así, a favor de los poderes públicos, una potestad de tutela y control de todo proyecto de investigación que pueda afectar de manera directa e inmediata a la salud de los ciudadanos.

Como complemento de este control inicial de los ensayos clínicos por parte de los poderes públicos, se reconoce, igualmente, a favor de las autoridades sanitarias una potestad de inspección, pudiendo investigar todo el proyecto, incluidas las historias clínicas individuales de los sujetos. Ordenando, incluso, la suspensión cautelar del ensayo clínico, siempre que se produzca alguno de los supuestos previstos en el art. 31 del R.D. 561/1993, en concreto: Infracciones de la ley, alteración de las condiciones de la investigación, incumplimiento de los principios éticos, necesidad de proteger a los sujetos del ensayo o a la salud pública.

En desarrollo de estos principios generales, el Real Decreto de 19 de abril de 1993 establece las normas básicas para la realización de ensayos clínicos.

Se entiende por ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada a 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; y, por último, conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Es necesario distinguir entre lo que se considera ensayo clínico y el uso compasivo de medicamentos en el ámbito de la práctica médica habitual con el único propósito de conseguir un beneficio para un solo paciente.

Todo ensayo clínico, en su evolución y dinámica, puede ser clasificado en fases:

En una primera, se pretende obtener información preliminar sobre el efecto y la seguridad de un fármaco en sujetos sanos o en pacientes, permitiendo, en su caso, desarrollos posteriores.

En una segunda, se trata de evaluar una nueva sustancia o medicamento en el ser humano, normalmente en pacientes, con objeto de lograr información preliminar

sobre la eficacia del producto, establecer la relación entre dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir la eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la primera fase.

En la tercera, los ensayos se practican en una muestra de pacientes más amplia y representativa de la población destinataria del medicamento, intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles.

Por último, en la cuarta, los ensayos clínicos se practican después de la comercialización del medicamento, con objeto de valorar nuevos aspectos del mismo o condiciones de uso distintas de las autorizadas, como podía ser una nueva indicación.

Carácter secuencial de la investigación: Conviene resaltar su importancia para respetar el permanente derecho del sujeto de un ensayo clínico a estar informado y, en su caso, a retirar su consentimiento lo que pone de relieve, una vez más, la importancia de este especial deber de diligencia y buena fe en el desarrollo de las relaciones entre el investigador y el sujeto del ensayo.

Importancia de la protocolización de los ensayos clínicos: todo ensayo clínico necesita una previa autorización del Ministerio de Sanidad en la que se especifiquen y detallen las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica.

Para la concesión de la autorización de un ensayo clínico se valorará, de forma especial, la calificación técnica y profesional del personal sanitario que intervenga en el mismo, las condiciones del centro, así como el protocolo de investigación propuesto.

La autorización administrativa no se limita en el tiempo al momento inicial de la investigación, reconociéndose a los poderes públicos una potestad de inspección y control que se prolonga durante toda la investigación, pudiéndose, en algunos casos, interrumpirse el ensayo cuando se viole la ley, se alteren las condiciones de autorización, no se cumplan los principios éticos reconocidos en el art. 60 de la Ley del Medicamento, para proteger a los sujetos del ensayo o, en defensa de la salud pública.

Se reconoce la potestad de inspección de las historias clínicas individuales, vigilando con especial cuidado el cumplimiento de las normas de la buena práctica clínica, obligación del director del ensayo de notificar inmediatamente a la Administración sanitaria cualquier reacción adversa importante observada.

Como práctica aconsejable en el desarrollo de toda investigación o ensayo clínico, debe cuidarse, con especial esmero, la elaboración de la historia clínica: auténtica garantía ante eventuales y futuras acciones de reclamación contra el equipo investigador. Ello constituye una manifestación de postulados éticos derivados directamente de los derechos fundamentales de la persona.

A) INTERVINIENTES EN UN ENSAYO CLÍNICO.

* **Promotor:** Persona física o jurídica que tiene interés en la realización del ensayo clínico, asume la organización, comienzo y financiación del ensayo, a la vez que firma las oportunas solicitudes de autorización al Comité Ético de Investigación Clínica, Dirección General de Farmacia, Ministerio de Sanidad, etc. Entre sus obligaciones más importantes merecen destacarse:

Comunicar a la Administración Sanitaria y los Comités de Ética los acontecimientos adversos graves e inesperados, transmitir al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica toda información de importancia inmediata para el ensayo.

Proporcionar la correspondiente compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionada con el ensayo (art. 14 RD de 13 de abril de 1993).

* **Monitor:** Encargado del seguimiento directo de la realización del ensayo, con especial cuidado de que el investigador y el centro cumpla las normas exigibles en el ensayo.

Investigador Principal: quien dirige la realización práctica del ensayo, teniendo para ello la necesaria cualificación científica y profesional.

B) NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA.

Su respeto y observancia son una garantía para el equipo investigador ante una eventual reclamación de responsabilidad. Van dirigidas, fundamentalmente, a asegurar el respeto de los derechos de los sujetos, en especial, el carácter confidencial de sus datos. No puede olvidarse que la información relativa a la salud de las personas, los denominados «datos de la salud», entre los que deben incluirse los referidos a los ensayos clínicos, tienen el carácter de datos sensibles, protegidos por el art. 18 de la Constitución y, de manera más concreta, por la Ley de Protección de Datos de carácter personal de 13 de diciembre de 1999. Sus artículos 8 y 11 regulan el régimen jurídico del tratamiento automatizado de los datos relativos a la salud, prohibiendo de manera expresa su

cesión a terceros sin el consentimiento del afectado, salvo supuestos excepcionales, debidamente motivados, en los que se trate de solucionar una urgencia.

Esta obligación de confidencialidad, sigilo y secreto respecto de los datos personales de los sujetos de un ensayo clínico deberán ser también respetadas en todo

El respeto a las normas de una buena práctica clínica, como reconoce el art. 17 del R.D. 561/1993, puede ayudar a discernir las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico.

C) LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Las exigencias de recíproca colaboración, lealtad y buena fe se manifiestan de una manera especialmente relevante en la conducta que observen los intervinientes en un ensayo clínico.

Se entiende por acontecimiento adverso cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no relacionada con los productos de la investigación.

Es obligación de todo investigador comunicar, de forma inmediata al promotor del estudio, los acontecimientos adversos graves o inesperados.

Estas circunstancias negativas deberán ser notificadas por el promotor a las autoridades sanitarias que hayan autorizado el ensayo.

D) ASEGURAMIENTO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.

La acentuación objetiva de los riesgos que, al menos teóricamente, pueden derivarse de un ensayo clínico ha hecho que la legislación española establezca, en algunos casos, la obligación de asegurar a los sujetos de un ensayo.

Este supuesto de obligatoriedad del seguro previo se da, al menos, en aquellos ensayos clínicos con productos en fase de investigación clínica o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo.

El seguro deberá alcanzar a todos los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo puedan resultar para la persona en la que hubiera de realizarse.

Para el caso de cobertura deficiente o incompleta del seguro, el art. 62 de la Ley del Medicamento establece la responsabilidad solidaria, incluso aunque no medie culpa,

del promotor, el investigador principal y el titular del centro hospitalario en el que se hubiere realizado el ensayo, incumbiéndoles a ellos la carga de la prueba.

Se establece una presunción general, que admite la prueba en contrario, por la que se entenderá que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta al ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia del mismo.

Por el contrario, transcurrido el plazo de un año, será la persona sujeta al ensayo la que deberá probar el daño y su nexos causal con el ensayo.

Por último, resulta de especial relevancia considerar que en materia de responsabilidad no será causa que justifique su exención la existencia de autorización administrativa previa, ni el correspondiente informe del Comité Ético

IV.- LA DIRECTIVA COMUNITARIA SOBRE LA APLICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.

El Diario Oficial de la Unión Europea publicó el día uno de mayo de 2001, el texto definitivo de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001, relativa a “ la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano“. Con dicho texto se pretende aproximar las legislaciones de los Estados miembros en materia de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. El citado texto que obliga a los Estados miembros a incorporar y adaptar su legislación interna antes del 1 de mayo de 2003 a las exigencias de esta importante Directiva, va a suponer una modificación en profundidad de la Legislación española al respecto.

1.- NOVEDADES MÁS IMPORTANTES DE LA DIRECTIVA COMUNITARIA SOBRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.

Entre las razones que justifican la norma comunitaria se invocan, como principios de base para la realización de ensayos clínicos con seres humanos la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina.

Esta preocupación especial por el respeto de la dignidad de la persona humana, incluso entendido éste como un concepto dinámico al que no es ajeno el componente social del enfermo, se manifiesta de forma especial, como

veremos, cuando se trata de autorizar ensayos clínicos sobre menores o personas que no están en condiciones de prestar su consentimiento en un ensayo clínico, siendo un criterio ético en ambos casos que el beneficio racionalmente esperado del ensayo sea superior a los riesgos.

Desde el punto de vista organizativo resulta de especial interés la atención que pone la Directiva en buscar formas de coordinación eficaces que impidan la realización de pruebas obsoletas y repetitivas, para lo que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Junto a nuevas estructuras organizativas a nivel comunitario, destaca la preocupación de la Directiva por agilizar y simplificar los trámites de autorización de los ensayos clínicos, consciente de la importancia del tiempo y de los avances tecnológicos. Así se apuesta por “simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos estableciendo un procedimiento claro y transparente y creando las condiciones propicias para que los órganos competentes de la Comunidad coordinen los ensayos clínicos de forma eficaz“.

Así, se introduce la figura de la autorización implícita, es decir, aquella que se entiende obtenida cuando se cuenta con el dictamen favorable del Comité ético y la autoridad competente no ha comunicado objeciones dentro de un plazo determinado.

La participación de seres humanos en ensayos clínicos exige una adecuada verificación de la conformidad con las buenas prácticas clínicas y la inspección de los datos, de la información, debiéndose contar, en todo momento con la autorización del sujeto del ensayo para el estudio de su información personal, con absoluta garantía de su confidencialidad, evitándose el acceso de terceros.

El control de las reacciones adversas es objeto de especial preocupación por parte de la Directiva Comunitaria, pues es precisamente en dichas circunstancias cuando se acredita la diligencia, leal colaboración y el respecto a las reglas de la buena práctica clínica de los participantes en el ensayo.

Definición de buena práctica clínica: Para la Directiva, en su artículo 1.2 las buenas prácticas clínicas pueden definirse como 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.

Como puede apreciarse, los principios que inspiran la buena práctica clínica tienen un carácter dinámico que deben revisarse no sólo en función de los progresos científicos y técnicos, sino también de los criterios ético-jurídicos de cada momento y circunstancia.

El cumplimiento estricto de estos criterios de la “buena práctica clínica“ no implican meras recomendaciones de observancia aconsejada sino que, a mi juicio, constituyen el criterio legitimador de todo ensayo, pues su incumplimiento puede resultar de lo más elocuente a la hora de conocer los verdaderos fines de un ensayo y su atemperación con el respeto a los derechos y a la dignidad de la persona.

Definición de ensayo clínico- El ensayo clínico, tal y como se concibe en el Art. 2 de la Directiva, va dirigido tanto a confirmar los efectos clínicos y farmacológicos de uno o varios medicamentos en investigación, como a determinar sus efectos adversos.

Resulta de especial interés, por las ventajas operativas que ofrece, el concepto de ensayo clínico multicéntrico, entendiéndose por tal el que, de acuerdo con un mismo protocolo se desarrolla en diversos centros, ya sean de un mismo Estado o de varios. El concepto de ensayo multicéntrico ha de resultar de especial utilidad a la hora de obtener las autorizaciones pertinentes, dentro del espíritu ya comentado de sencillez y eficacia.

Definición de medicamento en investigación: Se concibe el medicamento en investigación como forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado. Lo determinante para calificar a un medicamento como “en investigación“ es que se utilice o combine de forma diferente a la autorizada, o se utilice para una indicación no prevista, o cuando se busque obtener más información respecto de un determinado efecto terapéutico. Como puede apreciarse, el hecho de estar ya “autorizado“ no constituye una razón que exima de las garantías expuestas, cuando se trata de investigar, por ejemplo, una indicación no prevista.

Definición de consentimiento informado: Para la Directiva, el consentimiento informado se define como la decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico, adoptada voluntariamente, tras haber sido quien la adopta debidamente informado de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos, y adecuadamente documentado, por una persona capaz de dar su consentimiento o, si se trata de una persona que no está en condiciones de hacerlo, por su representante legal. Si la persona interesada 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.

Si en toda práctica clínica la prestación del consentimiento informado constituye un presupuesto legitimador de la “buena práctica“, en el caso de los ensayos clínicos en los que la idea de un mayor riesgo es inherente a la propia investigación, este deber, como precisa la Directiva, ha de cumplirse con un mayor rigor, especialmente, como veremos, cuando se trata de menores o personas incapaces. La diligencia, precisión y correcta documentación de todo lo referente al consentimiento informado en un ensayo clínico pueden poner de manifiesto, en casos de riesgos o acontecimientos adversos no previstos, la profesionalidad y el buen hacer del equipo médico. Se convierte, pues, en un elemento interpretativo de primer orden, para conocer el futuro desarrollo del ensayo.

El Comité ético se define: Organismo independiente, en un Estado miembro, constituido por profesionales sanitarios y miembros no médicos, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como sobre los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado.

La figura del Comité ético recibe en la Directiva un reconocimiento definitivo, siendo su informe sobre el protocolo del ensayo determinante para su viabilidad. El Comité, como órgano independiente, ha de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienes de los sujetos, prestando especial atención a la idoneidad de los investigadores y a la correcta obtención del consentimiento informado.

Las reacciones adversas: La directiva se preocupa de definir, en términos generales, el concepto de reacción adversa calificándola de toda reacción perjudicial y no deseada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. Se considera reacción adversa grave aquella que, a cualquier dosis, produzca la muerte o amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o de lugar a una anomalía o malformación congénita. Por último, se califica de reacción adversa inesperada aquella que, por su naturaleza o gravedad no corresponde a la información referente al producto.

2.- REQUISITOS PARA EL INICIO DE TODO ENSAYO CLÍNICO:

Como premisa, es necesario que una previa ponderación de los intereses en juego, esto es el beneficio personal del ensayo para el sujeto del ensayo y para otros pacientes actuales y futuros, frente a los riesgos inherentes al mismo, así lo aconseje. Esto es que los beneficios terapéuticos y para la salud pública justifiquen los riesgos.

La función del Comité ético es aquí determinante al velar porque el consentimiento del sujeto, previa las necesarias explicaciones realizadas por el investigador o un miembro del equipo, se obtenga en las condiciones previstas por la Directiva. Debiendo garantizarse 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. Así se respeta el derecho incondicionado del sujeto a abandonar el ensayo en todo momento, retirando su consentimiento, sin perjuicio alguno.

3.- ENSAYOS CLÍNICOS CON MENORES.-

Por su especial importancia, la Directiva dedica el artículo 4 a la regulación de los ensayos clínicos con menores. Éstos sólo podrán llegarse a cabo si:

Se ha obtenido el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor, debiendo reflejarse en este consentimiento también la presunta voluntad del menor. Es necesario que éste haya recibido, de personal especializado en el trato con menores, una información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios.

Está expresamente prohibido ofrecer incentivos o estímulos económicos.

Es necesario que del ensayo se obtenga algún beneficio directo para el grupo de pacientes, debiendo de tratarse de una investigación que guarde una relación directa con algún estado clínico que padezca el menor en cuestión o bien ser de tal naturaleza que sólo pueda efectuarse con menores.

Se ha de procurar que el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento se definan de forma específica y se comprueben constantemente, reduciendo al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible.

El protocolo ha de ser aprobado por un Comité ético que cuente con expertos en pediatría.

Respecto de los posibles intereses en conflicto, la Directiva es terminante: en el caso de ensayos clínicos con menores los intereses del paciente siempre prevalecen sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

4.- ENSAYOS CLÍNICOS CON ADULTOS INCAPACITADOS.-

Cuando los adultos no estén en condiciones de prestar su consentimiento en un ensayo clínico será necesario, según establece el Art. 5 de la Directiva, obtener previamente el consentimiento de su representante legal, debiendo dejarse también constancia de la presunta voluntad del sujeto. Dicho consentimiento será revocable en cualquier momento sin perjuicio para éste.

La falta de validez del consentimiento del incapaz no exime a los responsables del ensayo de ofrecerle, con carácter previo, la información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre los riesgos y los beneficios del ensayo.

El carácter restrictivo de los ensayos con incapaces se manifiesta al exigirse que la investigación sea esencial para validar datos obtenidos en personas capaces de otorgar su consentimiento informado y ha de guardar relación directa con algún estado clínico que padezca el mayor de edad incapacitado.

Los ensayos clínicos con incapaces han de programarse con un claro objetivo de reducir al mínimo el dolor y la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo. El umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse específicamente y ser objeto de comprobación constante.

Por influencia del Convenio de Oviedo se insiste en que los intereses del paciente siempre han de prevalecer

sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. Asimismo, el Protocolo debe estar aprobado por un Comité ético en el que deben figurar especialistas en la enfermedad en cuestión y en el tipo de pacientes afectado.

Como criterio determinante de especial relevancia el ensayo clínico con incapaces debe albergar la esperanza fundada de que la administración del medicamento sujeto a investigación reporte algún beneficio al paciente y que éste prevalezca sobre los riesgos que pueda sufrir.

5.- EL COMITÉ ÉTICO

La figura del Comité ético, como institución garante de la correcta realización de los ensayos clínicos, constituye una de las novedades más importantes de la Directiva. Su creación y funcionamiento constituye una obligación para todos los Estados Miembros, siendo su dictamen preceptivo y previo a la autorización de todo ensayo clínico.

Su informe, según determina el Art. 6 de la Directiva, ha de pronunciarse sobre los aspectos esenciales del ensayo, tales, como: su pertinencia, la evaluación de los riesgos previsibles, la idoneidad del investigadores y sus colaboradores, la calidad de las investigaciones, las disposiciones previstas para la reparación e indemnización de los daños, la existencia de seguros que cubran la responsabilidad investigador y del promotor, las formas de reclutamiento de los sujetos que participen en los ensayos.

Su dictamen deberá ser motivado y pronunciarse en el plazo de 60 días a partir de la fecha de recepción de la solicitud. Dicho plazo deberá ser rigurosamente observado, sin posibilidades de ampliación salvo cuando se trate de ensayos sobre medicamentos de terapia génica, celular somática o que contengan organismos genéticamente modificados. La ampliación del plazo podrá prorrogarse 30 días como máximo.

La existencia de ensayos clínicos multicéntricos realizados en el territorio de un Estado miembro permitirá la emisión de un dictamen único. En iguales términos, cuando el ensayo se realice en territorio de diversos Estados miembros bastará un informe por cada país. El carácter favorable del informe del Comité ético constituye un presupuesto ineludible para obtener la debida autorización para el inicio del ensayo clínico. Este carácter favorable y vinculante del informe se prevé, también, según determina el Art. 10 de la Directiva, para los supuestos de modificación del Protocolo del ensayo.

6.- LA BASE DE DATOS EUROPEA

La creación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y el desarrollo de sus competencias ha aconsejado la creación de una base de datos europea accesible a todas las autoridades competentes de los Estados miembros.

Los datos relativos a los ensayos clínicos autorizados en el territorio de los Estados miembros de la Unión Europea deberán ser introducidos en esta base de datos, siendo responsabilidad de la Comisión la elaboración de unas directrices detalladas sobre los datos pertinentes que deban incluirse en esta base de datos europea, debiendo prestar especial atención a la confidencialidad de los mismos.

7.- COMUNICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Constituye una obligación del investigador responsable del ensayo el deber de comunicar inmediatamente al promotor los acontecimientos adversos graves, debiendo identificar a los sujetos del ensayo mediante un número de código.

De igual manera, si en el desarrollo de un ensayo se produce el fallecimiento de una persona sujeta al ensayo clínico, el investigador proporcionará al Directos y al Comité ético toda la información complementaria que soliciten. Todos los acontecimientos adversos deberán figurar debidamente documentados en un registro a cargo del promotor del ensayo.

Este deber de información sobre los acontecimientos adversos exige, según establecen los arts. 16 y 17 de la Directiva, una especial diligencia en el promotor del ensayo, especialmente cuando existan sospechas de que las reacciones adversas graves e inesperadas puedan provocar la muerte del sujeto.

La información deberá ser comunicada en el plazo máximo de 7 días a las autoridades competentes de los Estados, al Comité ético a los demás investigadores.

La Directiva, con carácter general, establece una obligación de informal, al menos una vez al año y mientras dure el ensayo, a las autoridades ya mencionadas de todas las presuntas reacciones adversas graves que se hayan observado. El Estado miembro, por su parte, está obligado a incluir inmediatamente dichas observaciones en la base de datos europea.

8.- NORMAS DE APLICACIÓN DE LA DIRECTIVA.

El Art. 19 advierte que las obligaciones descritas se entienden sin perjuicio de la responsabilidad civil y penal del promotor e investigador.

A su vez, la aplicación de la Directiva misma y sus posteriores modificaciones se adaptarán al progreso científico y técnico. Para ello la Comisión estará asistida

de un Comité permanente de medicamentos de uso humano.

Por lo que se refiere a la entrada en vigor de la Directiva su Art. 22 determina que los Estados miembros adoptarán y publicarán antes del 1 de mayo de 2003 las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para darle debido cumplimiento, siendo aplicables estas disposiciones a partir del 1 de mayo de 2004.

