

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio del marco normativo de los ensayos clínicos en  
España**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Alberto García-Rojo de Cózar**

Director

**Carlos del Castillo Rodríguez**

Madrid

© Alberto García-Rojo de Cózar, 2023

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio del marco normativo de los ensayos clínicos en  
España.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Alberto García-Rojo de Cózar**

Director

**Carlos del Castillo Rodríguez**

Madrid





## AGRADECIMIENTOS

La investigación tiene un único origen: *la curiosidad*. Gracias a todos aquellos que me han acompañado en algún momento en este largo viaje, entendieron mi curiosidad y me ayudaron a convertirlo en esta tesis doctoral.

La idea de realizar mis estudios de Doctorado rondó mi cabeza desde que era estudiante de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (en adelante, UCM). Mis primeras mentoras fueron la Profa. Dra. Dolores PRIETO OCEJO y la Profa. Dra. Ana SÁNCHEZ PINA en la Sección Departamental de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la UCM. Muchas gracias por todo lo que me enseñasteis, os aseguro que las bases de la investigación y vuestros esfuerzos por convertirme en una persona más metódica, calaron hondo a lo largo de los años que trabajé con vosotras, junto con los valores de dedicación y esfuerzo. Ambas sois claros referentes para mí incluso con el paso de los años.

Me gustaría mostrar mi tremendo agradecimiento al Prof. Dr. Carlos del CASTILLO RODRÍGUEZ ya que desde el primer contacto que tuvimos para la realización de esta tesis doctoral tuvo un profundo interés en el tema, así como la gran dedicación y seguimiento durante todos estos años. También debo agradecer al resto de personal docente e investigador en materia de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica, del Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria de la UCM, en especial, al Prof. Dr. Antonio GONZÁLEZ BUENO y a la Profa. Dra. RAFAELA RODRÍGUEZ VILALPLANA, por su interés y apoyo moral en el desarrollo del presente trabajo, así como la ayuda prestada para el acceso a diferentes ejemplares de la biblioteca del departamento.

El presente trabajo ha sido influenciado no solo por el ambiente académico de la Facultad de Farmacia de la UCM sino también por el Comité de Ética e Investigación con medicamentos del Hospital General de Ciudad Real. Gracias a la estancia realizada como parte de esta tesis doctoral, muchos conceptos revisados a lo largo del trabajo pudieron ser puestos en práctica y comprender como la normativa relacionada con la investigación clínica es utilizada en la práctica real de un comité de ética gracias a todos los miembros del mencionado comité, pero en especial, al Dr. Carlos SALAZAR GARCÍA y a Dña. María Dolores MOYA PÉREZ por toda la ayuda prestada.

Me llena de orgullo tras estos años de esfuerzo no solo el optar al título de Doctor, sino además haber podido desarrollar un proyecto dentro de la Industria Farmacéutica anexo a este trabajo para la obtención de la mención industrial. Es muy difícil poder explicar en unas breves líneas todo el agradecimiento que puedo mostrar a mis jefas, la Dra. María Isabel VÁZQUEZ CALLEJA y a la Dra. Ana Esther GARCÍA CADENAS, gracias por haberme escuchado cuando os propuse realizar una colaboración entre la compañía farmacéutica AbbVie y la Facultad de Farmacia de la UCM para realizar esta tesis doctoral con mención industrial. Gracias por haber comprendido el propósito tan inmaduro del proyecto, y haber colaborado para su desarrollo, aunque modestamente siempre digáis que “*iFox es cosa de Alberto*”, en el fondo sabemos que es el trabajo de todos nosotros y que sin vosotras no habría sido posible. A pesar de haber desarrollado *iFox* entre Isabel, Ana y yo, no me gustaría perder la oportunidad de agradecer a todos mis compañeros y el resto del equipo de jefas de *Clinical Site Management & Start Up* por todo el apoyo y los gestos de cariño recibidos por este proyecto, en especial, a Beatriz GALÁN, gracias por todo amiga, ¡Qué suerte tuve de confundirme de persona el primer día de máster!

Creo que la parte más importante es la que siempre dejamos para el final o en segundo plano porque sabemos que siempre están ahí, nuestros amigos y familiares. Muchas gracias a todos mis amigos, los que aguantaron que me propusieran planes y mi respuesta fuera en un elevado número de veces: “*tengo que quedarme con la tesis*” o que cuando por fin consiguieron que saliera aguantaron en algún momento del día, tarde o noche mis quejas por lo cansado que estaba de compaginar el trabajo y la tesis al mismo tiempo. Muchas gracias por todas esas veces que dije que no a un plan y seguisteis intentando nuevos planes. (Querido/a amiga/o, no esperes que te mencione aquí, me asegurare de darte una copia y, ¡celebrarlo como se merece!)

Muchas gracias a toda mi familia. En especial, a mis padres por haberme dado todas las oportunidades, así como haberme animado y empujado siempre con el mensaje de “*si no lo haces tú, lo hará otro*”. Gracias a los dos por haberme acompañado en todos estos años, no solo en las decisiones educativas o profesionales, sino también en las personales. Papá, muchas gracias por encargarte de muchos *papeleos*, como por ejemplo el del día en el que me matriculé en primero de Farmacia, sin ese paso nada de todo lo demás habría sido posible. A ti, mamá, por estar cada una de las veces que pueda necesitar apoyo, aunque no siempre siga tus conejos. Nines, muchas gracias por estar siempre ahí, creo que no hay mejor hermana que se pueda tener, lo has oído más veces, pero siempre has

sido un referente y ejemplo para mí, y no me cansaré de decirlo. Antonio gracias por el apoyo, y ya que te lees todo, espero que mi tesis también sea de tu interés. Gracias Laura, y ahora sí... ¡por fin se acabó! Por último, muchas gracias a las que estuvieron todas las horas a mi lado mientras escribía y leía en cualquier parte de la casa, Arya y Roma (la verdadera *iFox*), ya que a veces un silencio y una mirada es todo lo que podemos necesitar en los momentos más difíciles para sentirnos comprendidos, y vosotras es justo lo que me habéis dado a lo largo de estos años.

*Dedicado a todos los pacientes,  
que fuimos, somos, o seremos.*

# ÍNDICE

**AGRADECIMIENTOS..... I**

**ÍNDICE..... V**

**ÍNDICE DE ABREVIATURAS EMPLEADAS..... VIII**

**ÍNDICE DE LOCUCIONES LATINAS EMPLEADAS..... XII**

**RESUMEN Y ABSTRACT ..... - 1 -**

- I. RESUMEN..... - 1 -
- II. ABSTRACT ..... - 3 -

**CAPÍTULO 1. MEDICAMENTO Y SALUD. CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS DIFERENTES NORMATIVAS DEL MEDICAMENTO Y SU AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMO GARANTÍA SANITARIA ..... - 5 -**

- I. INTRODUCCIÓN ..... - 5 -
- II. GENERACIONES DE NORMAS DEL MEDICAMENTO..... - 10 -
  - 1. Primera generación..... - 10 -
  - 2. Segunda generación..... - 13 -
  - 3. Tercera generación ..... - 18 -
- III. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN..... - 21 -

**CAPÍTULO 2. INVESTIGACIÓN CLÍNICA. CONTEXTO HISTÓRICO. REVISIÓN DE LA NORMATIVA ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA..... - 26 -**

- I. MARCO HISTÓRICO. .... - 26 -
  - 1. Buena Práctica Clínica ..... - 33 -
  - 2. Evolución del régimen jurídico de la investigación clínica en España ..... - 38 -
- II. PANORAMA ACTUAL EN LA UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA..... 59
  - 1. Portales para la presentación y evaluación de ensayos clínicos a los CEIm y autoridades reguladoras: Portal ECM versus Portal CTIS..... 59
  - 2. Ensayos clínicos: consideraciones especiales ..... 71

**CAPÍTULO 3: CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA. NORMATIVA ESPAÑOLA RELACIONADA CON LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTAL. ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS (REec)..... 120**

- I. NORMATIVA ESPAÑOLA RELACIONADA CON LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTAL..... 120
- II. ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS (REec) SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEZCLAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTAL. .... 129

**CAPÍTULO 4. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO..... 135**

- I. INTRODUCCIÓN ..... 135
  - 1. Contexto histórico y bases de la ética médica ..... 135
  - 2. Experimentación con seres humanos y su impacto en la investigación clínica actual 139
- II. LEY 41/2002, DE 14 DE NOVIEMBRE, BÁSICA REGULADORA DE LA AUTONOMÍA DEL PACIENTE Y DE DERECHOS Y OBLIGACIONES EN MATERIA DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA..... 147
  - 1. La importancia de la autonomía del paciente: ..... 147
  - 2. Influencia del Convenio de Oviedo (1997) en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica: ..... 150
  - 3. Análisis de la Ley 41/2002 Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica: ..... 154
- III. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA NORMATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS E INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA. 160
  - 1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: ..... 181
  - 2. Muestras biológicas: Uso y almacenamiento después de la finalización del ensayo clínico ..... 184
  - 3. Adaptación del proceso para la obtención del consentimiento informado durante la pandemia de COVID-19: ..... 191
- IV. CONCLUSIONES DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:..... 200

**CAPÍTULO 5. PROYECTO iFox..... 202**

- I. INTRODUCCIÓN..... 202
  - 1. Normativa y contexto actual en España..... 202
  - 2. Registro Español de estudios clínicos (REec)..... 204
  - 3. Farmaindustria y AbbVie..... 205
  - 4. Proceso de evaluación de ensayos clínicos en España por RD1090/2015:..... 208
- II. DESARROLLO DEL PROYECTO iFOX..... 211
  - 1. Etapa 1: Planteamiento del proyecto y definición del tamaño muestral: ..... 212
  - 2. Etapa 2: Creación del registro modelo para la base de datos..... 215
  - 3. Etapa 3: Evaluación e inclusión en el registro de las aclaraciones recibidas tanto en presentación inicial como modificaciones sustanciales..... 218
  - 4. Etapa 4: Desarrollo de un cuadro de mandos ..... 219
- III. RESULTADOS DEL PROYECTO iFOX ..... 226

<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>228</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>237</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>240</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES NORMATIVAS</b> .....	<b>241</b>
I. FUENTES NORMATIVAS .....	241
II. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS Y DOCTRINA .....	248

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

*Cfr.:* Confróntese.

CHMP: Comité de productos medicinales para uso humano.

CIOMG: Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente.

CNB: Comisión Nacional de Bioseguridad.

D2001/20/CE: Directiva 2001/20/CE: aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

D2001/83/CE: Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

D2004/27/CE: Directiva 2004/27/CE del parlamento europeo y del consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.

D2005/28/CE: Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

D65/65: Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas.

D91/507/CEE: Directiva 91/507/CEE de la Comisión de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación

de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxicos farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos.

DOCE/DOUE: Diario Oficial de la Comunidad Europea.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

FDA: Administración de Alimentos y medicamentos en Estados Unidos.

L25/1990: Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

L29/2006: Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

MAP: Mezclas para Administración Parenteral.

OMG: Organismo Modificado Genéticamente.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORD.1963: Orden de 12 de agosto de 1963, por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963 que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.

ORD.1982: Orden 3 de agosto de 1982, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos.

p.: Página.

PEI: Producto en Fase de investigación clínica.

PIV: Productos en Fase de Investigación Clínica veterinaria.

pp.: Páginas.

R1394/2007: Reglamento (CE) número 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y

por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) número 726/2004.

R2017/745: Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) número 178/2002 y el Reglamento (CE) número 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo.

R2017/746: Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión.

R536/2014: Reglamento (UE) N°536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

RAE.: Real Academia Española.

RD1090/2015: Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

RD1157/2021: Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

RD1345/2007: Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

RD1591/2009: Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.

RD178/2004: 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 genéticamente.

RD192/2023: Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios.

RD849/1970: Real Decreto 849/1970, de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas.

RDL1/2015: Real Decreto Legislativo (1/2015), de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

REec: Registro Español de estudios clínicos.

Sars-COV-2: COVID-19.

SCO256/2007: Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

UE: Unión Europea.

## ÍNDICE DE LOCUCIONES LATINAS EMPLEADAS

*Corpus*: cuerpo.

*Et al.*: y otros.

*Grosso modo*: a grandes rasgos, más o menos, aproximadamente.

*Vid.*: Véase.

# RESUMEN Y ABSTRACT

## I. Resumen

La investigación clínica aporta conocimiento médico a través del estudio con medicamentos en personas, siendo el nexo entre la investigación básica y la asistencia a los pacientes. Los datos de este tipo de investigaciones permiten obtener la autorización de comercialización para nuevos fármacos de las diferentes agencias reguladoras.

En esta tesis doctoral con mención industrial se revisa la necesidad de la existencia de la investigación clínica, su evolución a lo largo del tiempo, así como el régimen jurídico de la investigación clínica en España en el ordenamiento jurídico español a través de cinco capítulos totalmente diferenciados entre ellos, con un hilo conductor común que busca analizar el desarrollo de la investigación clínica hasta la actualidad, así como de indicarse nuevas posibles áreas de foco y/o mejora en las herramientas jurídicas, o en los procesos llevados a cabo en la investigación clínica.

El trabajo comienza en su primer capítulo con la revisión de qué es medicamento y qué es salud, así como del análisis de las diferentes normativas que han existido en cuanto a la vida del medicamento y la evolución del papel de boticario, como mero artesano dedicado a la preparación y dispensación de fármacos, al farmacéutico con un papel clave en la vida del medicamento y la salud de los pacientes. A continuación, se realizará en el segundo capítulo el análisis del nacimiento de la investigación clínica y su evolución a nivel global de la mano de eventos médicos relacionados con experimentación en seres humanos, a la vez que se completa un análisis exhaustivo de todas las normas que han existido en la historia de España relacionadas con la investigación clínica. Sendos capítulos pretenden analizar y ayudar a comprender el porqué de la investigación clínica y cómo se desarrolló en España desde las primeras evidencias en las normativas en el siglo XX hasta la actualidad.

Los últimos tres capítulos del trabajo están destinados al análisis de dos situaciones muy diferentes entre sí, pero con un nexo común, la protección de la salud. En el tercer capítulo se realiza una la revisión retrospectiva del Registro Español de estudios clínicos para comprender qué tipo de investigación clínica se desarrolla en España en la actualidad, siendo en su mayoría fármacos que requieren de manipulación en los

centros sanitarios. Por consiguiente, dado que la mayoría de ensayos clínicos que se realizan en España, conllevan una preparación o manipulación de fármacos en centros sanitarios, se ha revisado toda la normativa al respecto y si las mismas también serían suficientes para el desarrollo de la investigación clínica en aras de la protección de los sujetos.

Por último, en los dos capítulos finales se aborda el concepto del consentimiento informado desde tres puntos diferentes. El primero de ellos, conocer la importancia del mismo y los sucesos ocurridos a lo largo de la historia que han posicionado al consentimiento informado como un proceso clave previo a cualquier intervención médica, así como la evolución de dicho concepto desde la antigüedad hasta nuestros días. El segundo de ellos, analizar la el marco jurídico español, y las peculiaridades a tener en cuenta en investigación clínica, así como los posibles retos del futuro. Por último, el tercero de ellos, se revisa en el último capítulo de la presente tesis doctoral. Tal y como se indica al comienzo, esta tesis doctoral ostenta la mención industrial, y para ello se ha realizado una colaboración con la compañía farmacéutica AbbVie. El proyecto desarrollado para la obtención de la mención industrial consistió en el análisis de los datos disponibles en la afiliada española con relación a las aclaraciones recibidas por parte de los comités de ética durante la evaluación de un ensayo clínico, siendo de especial interés aquellas aclaraciones relacionadas con las hojas de información al paciente destinadas a la obtención del consentimiento informado. La inclusión y análisis de todos estos datos en un programa informático de inteligencia empresarial permitió obtener una herramienta que permita el control y mejora de los procesos en la preparación y presentación de la documentación referente a los ensayos clínicos que es presentada y evaluada por los comités de ética.

## **II. Abstract**

Clinical Research provides medical knowledge through the study of drugs in human beings, being the link between basic research and patient care. The data from this type of research allows obtaining marketing authorization for new drugs from the different regulatory agencies.

This doctoral thesis with industrial mention reviews the need for the existence of clinical research, its evolution over time, as well as the legal regime of clinical research in Spain in the Spanish legal system through five completely different chapters, with a common thread that seeks to analyze the development of clinical research to date, as well as to indicate new possible areas of focus and/or improvement in the legal tools, or in the processes carried out in clinical research.

The first chapter of the work begins with a review of what a drug is and what health is, as well as an analysis of the different regulations that have existed regarding the life of the drug and the evolution of the role of the apothecary, as a mere artisan dedicated to the preparation and dispensing of drugs, to the pharmacist with a key role in the life of the drug and the health of patients. The second chapter will then analyze the birth of clinical research and its evolution at a global level through medical events related to experimentation on human beings, while completing an exhaustive analysis of all the regulations that have existed in the history of Spain related to clinical research. Both chapters aim to analyze and help to understand the reason for clinical research and how it developed in Spain from the first evidence in the regulations in the twentieth century to the present day.

The last three chapters of the work are devoted to the analysis of two very different situations, but with a common nexus: health protection. In the third chapter, a retrospective review of the Spanish Registry of clinical trials is carried out in order to understand what type of clinical research is currently being carried out in Spain, the majority of which are drugs that require handling in healthcare centers. Consequently, given that most of the clinical trials carried out in Spain involve preparation or manipulation of drugs in health centers, we have reviewed all the regulations in this respect and whether they would also be sufficient for the development of clinical research for the protection of the subjects.

Finally, in the two final chapters, the concept of informed consent is approached from three different points. The first is to learn about its importance and the events that have occurred throughout history that have positioned informed consent as a key process prior to any medical intervention, as well as the evolution of this concept from antiquity to the present day. The second one, to analyze the Spanish legal framework, and the peculiarities to be taken into account in clinical research, as well as the possible challenges of the future. Finally, the third of these is reviewed in the last chapter of this doctoral thesis. As indicated at the beginning, this doctoral thesis holds the industrial mention, and for this purpose a collaboration has been carried out with the pharmaceutical company AbbVie. The project developed to obtain the industrial mention consisted of the analysis of the data available in the Spanish affiliate in relation to the clarifications received from the ethics committees during the evaluation of a clinical trial, being of special interest those clarifications related to the patient information sheets aimed at obtaining informed consent. The inclusion and analysis of all these data in a business intelligence computer program made it possible to obtain a tool that allows the control and improvement of the processes in the preparation and presentation of the documentation related to clinical trials that is submitted to and evaluated by the ethics committees.

# CAPÍTULO 1. MEDICAMENTO Y SALUD. CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS DIFERENTES NORMATIVAS DEL MEDICAMENTO Y SU AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMO GARANTÍA SANITARIA

## I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de este trabajo se realizará una revisión de la regulación destinada a la investigación<sup>1</sup> clínica y la importancia que esta tiene en la vida del medicamento<sup>2</sup>. La investigación clínica<sup>3</sup> es la clave en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, bien

---

<sup>1</sup>El concepto de investigación está íntimamente relacionado al de innovación. En el trabajo de T. RODRÍGUEZ, «Innovación y desarrollo de los medicamentos: las patentes farmacéuticas», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 249-298 se realiza un excelente abordaje del tema de las patentes y de la elevada importancia de las mismas con relación a la innovación. Para este trabajo se ha considerado de relevancia esta reflexión acerca de las patentes y la necesidad de su existencia:

*«El régimen de patentes es una pieza estratégica fundamental de las políticas de promoción y estímulo de la innovación en las sociedades modernas. La asunción que subyace en esta decisión es, en contraste con un hipotético sin sistema sin patentes, que en un modelo económico que reconoce y protege efectivamente las invenciones mediante derechos de las patentes, los operadores estarían dispuestos a invertir en innovación, que en el medio/largo plazo, revertiría en el dominio público reportando un beneficio a la sociedad».*

Este trabajo no está destinado al abordaje de las patentes y su interesante marco normativo. No obstante, se recomienda como lectura complementaria a este trabajo, ya que, sin la existencia de las mismas, toda la investigación clínica promovida con fondos privados -la mayoritaria en España como se verá en este trabajo- no tendría la posibilidad de existir.

<sup>2</sup>«Todo el ciclo de vida del medicamento está reglamentado: invención, fabricación, distribución, prescripción y dispensación. Bajo la supervisión y control de la Administración queda la producción, investigación y fabricación de los medicamentos; su distribución y almacenamiento; su prescripción y financiación por el Sistema Público de Salud y su expedición por unos profesionales específicos,», Cfr. F.M. BOMBILLAR SÁENZ, «Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea», 2010, Universidad de Granada, Granada. pp. 5-6.

<sup>3</sup>En el segundo capítulo de la presente Tesis Doctoral se hará una revisión exhaustiva del concepto de la investigación clínica. A pesar de ello, se recomienda la revisión del concepto de investigación clínica recogido en el trabajo de A. GARCÍA-ROJO DE CÓZAR «Ensayos clínicos con

tanto para enfermedades ya conocidas, ante las cuales aún no se tienen los suficientes conocimientos en cuanto a cómo han de ser manejadas terapéuticamente, como por ejemplo las enfermedades raras<sup>4</sup>, o para el descubrimiento de nuevos tratamientos en enfermedades emergentes, en aras de proteger la salud de los ciudadanos.

De acuerdo a la Constitución Española<sup>5</sup>, la protección a la salud está consagrada en su artículo 43, siendo competencia de los poderes públicos la protección, la organización y tutela de la salud pública a través de medidas preventivas, prestaciones y servicios

---

medicamentos estériles. Análisis del Registro Español de ensayos clínicos», Anales RANF, volumen 88, número 3, 2022, pp. 303-309:

*«La investigación clínica aporta conocimiento médico a través del estudio con medicamentos en personas siendo el nexo entre la investigación básica y la asistencia a los pacientes. Los datos de este tipo de investigaciones permiten obtener la autorización de comercialización para nuevos fármacos de las diferentes agencias reguladoras. Este tipo de investigación es clave en el desarrollo de nuevos fármacos, ya que sin ella la aprobación de nuevas terapias y el desarrollo de las guías farmacoterapéuticas quedan limitadas al conocimiento ya disponible».*

Se aconseja la revisión de las reflexiones acerca de la investigación clínica en el trabajo de F. FONSECA, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 305-306.:

*«A estas alturas, carece de sentido insistir sobre la importancia que reviste en nuestros días la investigación biomédica. Por un lado, constituye el elemento esencial para que los médicos puedan afrontar la enfermedad del hombre. Por otro, es uno de los principales motores del desarrollo económico de nuestros días; a tal punto es así, que, de acuerdo con algunas fuentes, la investigación biomédica es el segundo o tercer del sector económico a nivel mundial, tan solo por detrás del sector financiero.»*

<sup>3</sup>Las enfermedades raras o poco frecuentes son aquellas que tienen una baja prevalencia en la población. Para ser considerada como rara, la enfermedad, sólo puede afectar a un número limitado de personas. Concretamente, cuando afecta a menos de 5 por cada 10.000 habitantes. Vid. El sitio en línea: <https://www.enfermedades-raras.org/>, en concreto, en el apartado de «conoce más sobre las ER». [Fecha de consulta: 16 de diciembre de 2021].

<sup>5</sup> BOE número 311, de 29 de diciembre de 1978. Es importante remarcar que antes de la Constitución Española de 1978, España ya tenía precedentes legislativos en esta materia con la Constitución Española de 1931 en su artículo 46.2. Cfr. en línea: <https://app.congreso.es/consti/constitucion/indice/sinopsis/sinopsis.jsp?art=43&tipo=2> [Fecha de consulta: 12 de julio de 2022].

Complementario a las fuentes previas, se recomienda la revisión del trabajo de FAUS acerca de la protección de salud y su relación con la Constitución Española de 1978 Vid. J. FAUS, «El derecho farmacéutico y de los medicamentos: concepto, características esenciales y principios», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 101-112.

necesarios, mediante el desarrollo de normas encargadas de establecer los derechos y deberes. Por tanto, la investigación clínica<sup>6</sup> tiene como objetivo principal la protección de la salud a través de todas las normas elaboradas por el legislador, tal y como se revisa en el presente trabajo.

La salud es un concepto abstracto<sup>7</sup> del cual cada individuo tiene una comprensión diferente al respecto, en función de parámetros tales como la edad o tipo de patologías que puedan sufrirse, entre otros. Tomando el caso de una patología real, como es la colitis ulcerosa<sup>8</sup>, *grosso modo* podemos describirla como una patología inflamatoria intestinal que cursa con úlceras localizadas en el colon del paciente. Ante un brote de tal enfermedad, si el paciente recibe el tratamiento farmacológico adecuado, las úlceras pueden considerarse resueltas en términos de sintomatología. Sin embargo, a pesar de que se haya podido utilizar un tratamiento farmacológico eficaz que ha remitido el brote de la enfermedad, la mucosa colónica del paciente no volverá a su estado natural dado que quedará la cicatriz de dichas úlceras, y, por tanto, un área afuncional debido al tejido cicatricial. Es importante considerar, que a pesar de que en este paciente hipotético se haya conseguido resolver el brote de la enfermedad, puede que el estado de salud en el que finalmente se encuentre no sea el mismo que si es comparado con un sujeto que no sufre colitis ulcerosa. Así pues, el concepto de salud de un sujeto nunca será igual que al de otro, debido a que las vivencias clínicas de cada individuo son diferentes. Empero, si

---

<sup>6</sup>Vid. «Los nuevos fármacos se asociaron a una reducción del 29% de muertes por cáncer en España en un solo año», Nota de prensa Farmaindustria, 11 de noviembre de 2022. En línea: <https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2022/11/11/los-nuevos-farmacos-se-asociaron-a-una-reduccion-del-29-de-muertes-por-cancer-en-espana-en-un-solo-ano/> [Fecha de consulta: 15 de noviembre de 2022].

<sup>7</sup>Vid. V. GAVIDIA, M. TALAVERA: «La construcción del concepto de salud». Revista Didáctica de las ciencias experimentales y sociales, número 26, 2012, pp. 161-175:

*«El concepto de salud no es único y universal, como tampoco lo es el de enfermedad. Son cambiantes y dependen de las personas y de los contextos desde donde se conceptualizan. Cada época y cada contexto ha realizado su aportación con la que se ha construido el edificio actual que conocemos. El presente artículo trata de hacer un recorrido en esa construcción, dando a conocer los momentos principales que han supuesto un avance en el significado del binomio salud-enfermedad y deteniéndose en la evolución del concepto de salud y de su percepción, entendiendo por percepción la visión, el conocimiento, las sensaciones que inspira y el uso que se hace del término.»*

<sup>8</sup>¿Qué es la Colitis Ulcerosa? Vid. La información disponible en línea de la Confederación de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: <https://accuesp.com/> [Fecha de consulta: 15 de noviembre de 2021].

preguntásemos al paciente que sufre colitis ulcerosa cuál es *su* concepto de salud acerca de su enfermedad, es posible que la respuesta a dicha pregunta sería que se encuentra sano ante la *ausencia* de un brote de la enfermedad.

La Real Academia Española<sup>9</sup> (en adelante, RAE), desde un punto de vista lego en la materia define la salud como «*el estado en que el ser orgánico ejerce normalmente todas sus funciones*». Continuando con el ejemplo anterior de la colitis ulcerosa, ¿podríamos considerar que el paciente sin brote de colitis ulcerosa estaría sano? Acorde a esta definición de la RAE, no podríamos afirmarlo ya que, con el daño de la mucosa del colon y el tejido cicatricial, parte del colon ha perdido la plenitud de sus funciones fisiológicas. No obstante, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, (en adelante, OMS)<sup>10</sup> «*La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades*», la cual sería más correcta dado que, para finalizar con el ejemplo que se ha utilizado, el paciente con colitis ulcerosa sin brote y con tejido cicatricial de brotes previos, podría considerarse que tiene una buena salud de acuerdo a la OMS dado que tras la resolución de las úlceras, el paciente puede tener un completo bienestar físico, mental y social que puede permitirle desarrollar una vida como a otro paciente sin dicha afección, pero que a su vez, puede que con otras diferentes y también controladas -patologías-, en las que puede que entre otros factores<sup>11</sup>, el medicamento sea responsable de ello. Por este motivo, y otros similares que podrían ser descritos en la misma línea, se reafirma que el concepto de salud es ampliamente discutible, a causa de la subjetividad que entrañan a las vivencias de cada individuo.

Al hilo con el párrafo anterior, la RAE, define medicamento como «*aquella sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve par*

---

<sup>9</sup>Se puede consultar la edición en línea del Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española a través del enlace: <https://www.rae.es/> [Fecha de consulta: 15 de noviembre de 2021].

<sup>10</sup>La OMS inició su andadura al entrar en vigor su Constitución el 7 de abril de 1948, fecha en la que se celebra anualmente el Día Mundial de la Salud. Actualmente es una organización con más de 7000 personas trabajando, con oficinas en 150 países, seis oficinas y regionales, siendo la sede principal la ubicada en la ciudad de Ginebra. *Vid.* Enlace al sitio en línea para España: <https://www.who.int/es> [Fecha de consulta: 2 de diciembre de 2021],

<sup>11</sup>«*En la colitis ulcerosa el estilo de vida o tratamientos no farmacológicos, como por ejemplo cirugía son factores de gran impacto en el desarrollo de la enfermedad*». *Cfr.* X. CHANG-TAI, M. SHUNG-YONG, P. BO-RONG, «Drug therapy for ulcerative colitis» *World Journal of Gastroenterology*, volumen 16, 2004, pp. 2311-2317.

*a prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta».*

Desde la naturaleza de este trabajo la interpretación dada por la RAE es escasa ya que, de acuerdo al régimen jurídico español, en concreto, el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en adelante, RDL1/2015)<sup>12</sup> diferencia los medicamentos en dos categorías<sup>13</sup>: los medicamentos de uso humano o los medicamentos de uso veterinario. Aquellos destinados al uso humano, se definen del siguiente modo:

*«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»*

Por otro lado, los medicamentos de uso veterinario, quedan recogidos en la citada norma de la siguiente forma:

*«Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario. También se considerarán*

---

<sup>12</sup>Vid. Artículos 2.a y 2.b de BOE número 177, de 25 de julio de 2015. El 16 de marzo de 2018 se generó la proposición de ley de modificación del RDL1/2015. En el siguiente enlace en línea se puede consultar dicha proposición:

[https://www.congreso.es/public\\_oficiales/L12/CONG/BOCG/B/BOCG-12-B-233-1.PDF](https://www.congreso.es/public_oficiales/L12/CONG/BOCG/B/BOCG-12-B-233-1.PDF) [Fecha de consulta: 10 de octubre de 2022] y Cfr J. FAUS, «Reforma de la normativa aplicable a medicamentos y productos sanitarios en España», Faus Moliner, cápsula número 228, 2022, en línea:

<https://faus-moliner.com/reforma-de-la-normativa-aplicable-a-medicamentos-y-productos-sanitarios-en-espana/> [Fecha de consulta: 10 de octubre de 2022].

<sup>13</sup>Es importante destacar en este momento la diferencia entre el medicamento de uso humano respecto al medicamento de uso veterinario en nuestra normativa, ya que, llegado el momento de la revisión de los diferentes tipos de investigación clínica y la normativa en dichas materias en los próximos capítulos, los ensayos clínicos en seres humanos son regulados de un modo diferente a los ensayos clínicos veterinarios.

*medicamentos veterinarios las «premezclas para piensos medicamentosos» elaboradas para ser incorporadas a un pienso»*

Los conceptos de salud y medicamento, tal y como se ha reseñado anteriormente, han de ser considerados y analizados en conjunto por la estrecha relación entre ellos. En los próximos apartados se realizará una revisión de como ambos conceptos han sido manejados a lo largo del tiempo, dando lugar a las diferentes generaciones de normas del medicamento, así como el motivo el motivo de esta clasificación.

Finalmente, es importante destacar que a pesar de ser evidente la estrecha relación que venimos reseñando en esta introducción entre medicamento, investigación clínica y salud, en el pasado no siempre fue tan evidente y se ocasionaron grandes daños en la salud, pública y de los pacientes, por un uso incorrecto de los medicamentos.

## **II. GENERACIONES DE NORMAS DEL MEDICAMENTO.**

### **1. Primera generación**

En primer lugar, antes de abordar el marco jurídico de los medicamentos, es importante hacer una reseña de la historia de la farmacia y cómo ha cambiado el papel del farmacéutico a lo largo del tiempo. Por ejemplo, PUERTO SARMIENTO o GONZÁLEZ BUENO, en sus trabajos ya hablan sobre la técnica farmacéutica en la época de la prehistoria, denominándola como la *terapéutica pretécnica*<sup>14</sup>. De acuerdo a las fuentes revisadas en este trabajo, a lo largo de la historia, el farmacéutico fue considerado en algunos periodos históricos como mago o artesano, más que un especialista de la salud y del medicamento, a diferencia de la época actual.

En el caso de España, no fue hasta que se publicó la Real Cédula de 13 de marzo<sup>15</sup> de 1650 firmada por Felipe IV<sup>16</sup> el momento en el que se consideró que se había decretado

---

<sup>14</sup>Vid. F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp.17-36.

<sup>15</sup>M.E. ALEGRE PÉREZ «Los orígenes de la Real Botica y sus actuaciones al servicio de los Austrias». Revista *Arbor*, Volumen 665, 2001, pp. 239–265.

<sup>16</sup>M.P. GARCÍA DE YÉBENES TORRES «La real botica durante el reinado de Felipe V (1700-1756)», 1994, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, p. VII.

la primera norma que afectaba a la organización de los farmacéuticos y del medicamento, indicándose en la misma que los boticarios dejarían de ser miembros de los gremios menores artesanales<sup>17</sup>. Tras este suceso histórico tuvieron que pasar casi doscientos años para que gracias al Real Decreto Orgánico de Sanidad de 1847 cobrase realidad la primera norma encargada de proteger la salud pública en España, el cual puede ser considerado como el punto de partida del sistema sanitario público español. Unos años más tarde, en 1855, con la Ley Orgánica de Sanidad, se estableció como responsable al farmacéutico de la expedición de los medicamentos y, hasta el siglo XIX, los farmacéuticos fueron los responsables de preparar los medicamentos en los laboratorios de sus oficinas de farmacia. En palabras de RODRÍGUEZ NOZAL<sup>18</sup> *«Los principios activos, los medicamentos químicos y las nuevas exigencias impuestas desde la Farmacología, la Microbiología y la Bioquímica transformaron por completo la naturaleza y fisonomía del medicamento. Los tradicionales remedios, sustentados en la droguería medicinal (cortezas, raíces, hojas, frutos, semillas, etc.), las preparaciones confeccionadas según arte (soluciones, tinturas, extractos, ungüentos, etc.) y las milagrosas panaceas polifármacas, a medio camino entre el galenismo y la superstición, irán desapareciendo a lo largo del siglo XIX para dar el relevo a un nuevo tipo de medicamento, construido sobre tres pilares fundamentales: ciencia, estética e industria»*

La industria farmacéutica del siglo XIX, en función del área geográfica que sea analizada, tuvo diferentes formas de abordar la nueva producción industrial del medicamento de acuerdo al trabajo de RODRÍGUEZ NOZAL. Por ejemplo, en los países centroeuropeos y anglosajones, con Alemania a la cabeza, era de naturaleza química, principalmente orgánica, siendo su principal objetivo el descubrimiento de moléculas farmacológicamente activas. Entretanto, su contemporánea la industria farmacéutica francesa, destacó por sus esfuerzos en el producto terminado, la *«especialidad farmacéutica»*, posicionando a las sustancias farmacológicamente activas en un segundo plano, siendo consideradas únicamente como materias primas.

---

<sup>17</sup> F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp.91-98.

<sup>18</sup> Cfr. R. RODRÍGUEZ NOZAL «Desarrollo histórico de la industria farmacéutica en España con anterioridad a la transición». Anales RANF, volumen 87, número 2, 2021, pp. 323-330.

El proceso industrializador español<sup>19</sup> tuvo lugar durante los años centrales del siglo XIX. El desarrollo de la industria farmacéutica española, en un país anclado en una economía de tipo agrario, no fue tan vigoroso como en otros estados europeos. A finales del siglo XIX, la característica definitoria del medicamento industrial radicaba en su presentación externa, por su forma y estética, con un alto atractivo para el público dada su producción en laboratorios fuera del territorio nacional. El auge de la dispensación de preparados extranjeros por los farmacéuticos españoles propició un interesante debate acerca de su responsabilidad profesional, ya que el sentimiento común fue que los farmacéuticos habían sido relegados a un papel de depositarios. No obstante, pese a la oposición del colectivo farmacéutico, finalmente los medicamentos producidos a escala industrial en España gozaron de popularidad, teniendo en cuenta que a comienzos del último cuarto del siglo XIX<sup>20</sup>, el farmacéutico español continuaba preparando sus propias fórmulas magistrales y oficinales, alternando estas labores, con la dispensación de específicos, los cuales cada vez eran más numerosos en cuanto a su producción en territorio español, casi todos ellos, procedentes de Cataluña.<sup>21</sup>

---

<sup>19</sup>«...A mediados del siglo XIX, [...] comenzaron a pergeñarse los cimientos de los grandes laboratorios de la industria farmacéutica de hoy (los conocidos como big pharma: Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi-Aventis, Lilly o Merck Sharp & Dohme).

*Desgraciadamente, para asistir al alumbramiento de la industria farmacéutica española hemos de esperar hasta el primer tercio del siglo XX, siendo en 1929 cuando despunta el laboratorio carlán Esteve...».*

Cfr. F. M. BOMBILLAR, «Garantías de calidad, identificación e información del medicamento», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 439-441.

<sup>20</sup>«...En cuanto a la industria farmacéutica, cobró una gran importancia, sólo en cuanto a la fabricación de medicamentos, sino también a nivel de investigación y comercialización, comenzando la formación de grandes empresas internacionales, por expansión y asociación de las pequeñas industrias surgidas en el siglo anterior.»

Cfr. S. ENRÍQUEZ-FERNÁNDEZ, «Régimen jurídico/administrativo de la dispensación de medicamentos», 2022, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, p. 221.

<sup>21</sup>En 1929 el médico ANTONI ESTEVE I SUBIRANA fundó la primera de las empresas del Grupo Esteve, en una pequeña farmacia de Manresa (Barcelona). En la actualidad, el grupo forma parte de una corporación empresarial que abarca distintas actividades dentro del mundo de la salud. Algunos ejemplos de su actividad son la marca ISDIN dedicados al cuidado de la piel, la alianza entre ESTEVE y el Grupo PUIG o la colaboración de Esteve Teijin Healthcare (ETH) con el grupo japonés Teijin Pharma especializados en la terapia respiratoria domiciliario. *Vid.* Su sitio en línea: <https://www.esteve.com/es/sobre-nosotros> [Fecha de consulta: 4 de enero de 2022].

En 1924 se publicó el Decreto de Especialidades Farmacéuticas, y más tarde la Ley de Bases de Sanidad Nacional de 1944, la Ley del Seguro Obligatorio de Enfermedad de 1942, o la Ley de Bases de Seguridad Social y el nuevo Decreto de Especialidades Farmacéuticas de 1963 convirtiéndose todos estos instrumentos normativos en la llamada primera generación de leyes del medicamento en España de acuerdo en palabras de BOMBILLAR<sup>22</sup>.

## 2. Segunda generación

La segunda generación de normas del medicamento surgió a raíz del desastre ocurrido con la Talidomida. La Talidomida fue sintetizada en 1953 por WILHEM KUNZ en los laboratorios *Chemie Grünenthal*<sup>23</sup> de Alemania. En 1956 se documentó el primer caso aislado de focomelia<sup>24</sup> tras la exposición a Talidomida, así como en los 5 años posteriores, se registraron en todo el mundo aproximadamente 3.000 malformaciones congénitas extremadamente infrecuentes en los miembros inferiores y superiores. No obstante, no fue hasta principios de la década de los años sesenta<sup>25</sup> cuando paralelamente un obstetra australiano, y un pediatra y genetista alemán, descubrieron y denunciaron las anomalías congénitas detectadas en dos series de recién nacidos cuyas madres habían sido tratadas con Talidomida durante el embarazo. En 1961, tras la publicación de la capacidad teratógena de la Talidomida en la revista *The Lancet*<sup>26</sup> fue retirada del mercado alemán

---

<sup>22</sup>F.M. BOMBILLAR SÁENZ «Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea», 2010, Universidad de Granada, Granada, p.100.

<sup>23</sup>Grunenthal Pharma en el año 2020 tuvo unos activos registrados por un valor de 79.682.871€ y unas ventas de 135.757.598€ de acuerdo a la información registrada en El Economista *Vid.* La información disponible en línea referente a este asunto: <https://ranking-empresas.economista.es/GRUNENTHAL-PHARMA-SAU.html> [Fecha de consulta: 10 de noviembre de 2022] y la información disponible en su sitio en línea: <https://www.grunenthal.es/> [Fecha de consulta: 10 de noviembre de 2022].

<sup>24</sup>El término focomelia fue acuñado por GOFFROY SAIN-HILAIRE en 1836 como una anomalía del desarrollo de los miembros en la que las manos o los pies parecen insertarse directamente en el tronco, como sucede en las focas de acuerdo al diccionario de la Real Academia Nacional de Medicina de España. *Vid.* en línea: <https://dtme.ranm.es/index.aspx> [Fecha de consulta: 31 de octubre de 2022].

<sup>25</sup> En España la comercialización de la Talidomida comenzó en el año 1959.

<sup>26</sup>*Vid.* El sitio en línea de esta revista científica: <https://www.thelancet.com/> [Fecha de consulta: 31 de octubre de 2022].

por *Grünenthal* y progresivamente en todo el mundo (1961-1962), siendo España uno de los últimos países en prohibirla oficialmente, en enero de 1963.<sup>27</sup>

Durante más de 30 años, las autoridades españolas negaron la venta de Talidomida y, por tanto, la existencia de casos en nuestro país. Se han calculado que el número de recién nacidos afectados por la focomelia causada por el fármaco fue entre 1.500 y 3.000, de los cuales, únicamente 4 españoles<sup>28</sup> fueron recompensados por el gobierno alemán y la compañía farmacéutica *Grünenthal*, tras cumplir estrictos criterios médico: conservar la receta original de la Talidomida, el nombre de la farmacia en la que se compró y el recipiente dispensado con el fármaco causante de las malformaciones de acuerdo al trabajo de PAPASEIT *et al.*

Pese a la tragedia de la Talidomida, y haber calificado a este fármaco con el adjetivo de *Holocausto*<sup>29</sup> en las últimas décadas, el descubrimiento de sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas e inmunorreguladoras ha propiciado su utilización en otra serie de indicaciones<sup>30</sup> gracias a la investigación clínica<sup>31</sup>, hecho que nos hace

---

<sup>27</sup>La cifra de afectados a nivel mundial no se conoce con exactitud de acuerdo al trabajo de E. PAPASEIT *et al.* pero se ha estimado la existencia de más de 10.000 recién nacidos con malformaciones durante el periodo de comercialización de la Talidomida. E. PAPASEIT, O. GARCIA-ALGAR, M. FARRÉ «Talidomida: Una historia inacabada». *Anales de pediatría*. Volumen. 78, número 5, 2013, pp. 283-287.

<sup>28</sup>El legislador español buscó responder a la necesidad de reconocimiento y apoyo solidario a las personas afectadas por la Talidomida mediante el Real Decreto 1006/2010, de 5 de agosto, por el que se regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas por la Talidomida en España durante el periodo de 1960-1965. BOE número 190, de 6 de agosto de 2010.

<sup>29</sup>A. NOGUERA PEÑA, C. DEL CASTILLO RODRÍGUEZ «Derecho farmacéutico y legislación farmacéutica en España y en la Unión Europea: concepto, evoluciones y fuentes». *Anales RANF*, volumen 87, número 3, 2021, pp. 275-332.

<sup>30</sup>La Talidomida se ha usado en numerosos casos de desórdenes inflamatorios cutáneos, cánceres o condiciones inflamatorias. *Vid.* E. LAFFITTE, J. REVUZ «*Thalidomide: an old drug with new clinical applications*». *Expert Opinion on Drug Safety*. Volumen 3, 2004, pp.:47-56.

<sup>31</sup>«La AEMPS ha aprobado un nuevo fármaco basado en este principio activo. No obstante, para seguir evitando que se vuelvan a dar casos como los sucedidos en los años 50 y 60 en todo el mundo, incluida España, su dispensación seguirá sujeta a un Plan de Prevención de Embarazos y un Sistema de Acceso Controlado cuando se administra a mujeres y hombres en edad fértil.»

Cfr. D. POZO, «Tarjeta identificativa y uso marginal para la nueva Talidomida en mieloma», *Redacción médica*, 2023, consultado en línea:

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/la-aemps-avala-el-uso-de-la-talidomida-en-pacientes-con-mieloma-6747> [Fecha de consulta: 18 de febrero de 2023].

reflexionar sobre la importancia del conocimiento y la investigación, ya que como Paracelso indicó en el Siglo XVIII *«Todo es veneno y nada es veneno, sólo la dosis hace el veneno»*, es extensible en este caso no a la dosis, sino a su forma de uso, *«Todo es veneno y nada es veneno, sólo el uso incorrecto de una sustancia hace el veneno»*.

La tragedia de la Talidomida obligó a los gobiernos a entender que los medicamentos que recibiesen la autorización de comercialización<sup>32</sup> deberían ser evaluados y controlados, permitiéndose solo el acceso al mercado, de aquellos fármacos que demostrasen la suficiente calidad, seguridad y eficacia en las condiciones en los que hubiesen sido investigados<sup>33</sup>. La Administración de Alimentos y medicamentos en Estados Unidos (en adelante, FDA)<sup>34</sup> indicó en 1962 que las compañías farmacéuticas debían acreditar que sus productos cumplían estas tres premisas, generándose de este modo, a través de esta

---

y Cfr. «Comercialización de Talidomida: Programa de prevención de embarazo y sistema de acceso controlado» Nota de prensa de la AEMPS, 9 de enero de 2023, en línea:

Comercialización de talidomida: Programa de Prevención de Embarazo y Sistema de Acceso Controlado | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es) .[Fecha de consulta: 18 de febrero de 2023]:

***«El próximo 2 de febrero se comercializará talidomida por primera vez en España, siendo su única indicación autorizada, en combinación con melfalán y prednisona, el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no tratado, de edad igual o mayor de 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis, siendo un medicamento de dispensación en hospitales».***

<sup>32</sup>Vid. F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp.291-321.

<sup>33</sup>Los errores del pasado, como el desastre de la Talidomida, nos han conducido a la situación actual en cuanto a las normativas vigentes para recibir la autorización de comercialización. De acuerdo a un artículo de prensa de la época de los juicios por los afectados de la Talidomida en España, el representante legal de la farmacéutica indicó que *«No estaba indicado para las embarazadas, pero que entonces no se las excluyó en el prospecto porque en aquella época "no había concienciación" para este tipo de indicaciones.»*

Cfr. *«La farmacéutica que vendió la Talidomida reconoce que no estaba indicada para embarazadas»*, Radio Televisión Española, 2013, en línea:

<https://www.rtve.es/noticias/20131014/farmacautica-vendio-talidomida-reconoce-no-estaba-indicada-para-embarazadas/764280.shtml> [Fecha de consulta: 4 de octubre de 2022].

<sup>34</sup>Vid. El sitio en línea de la FDA en español: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol> [Fecha de consulta: 4 de octubre de 2022].

exigencia por parte de la autoridad estadounidense, el motor de cambio para la regularización<sup>35</sup> de los ensayos clínicos.<sup>36</sup>

En la Unión Europea (en adelante, UE), gracias a la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas <sup>37</sup> (en adelante, D65/65) constituyó un auténtico hito en el Derecho Farmacéutico de la Unión como indica NOGUERA<sup>38</sup>. Es importante destacar que con la D65/65 se regularon las garantías de información, el nacimiento de la farmacovigilancia mediante la idea del seguimiento permanente del medicamento una vez comercializado y la obligación de no dar información engañosa sobre el medicamento o «*principio de veracidad*».<sup>39</sup>

*Grosso modo* podríamos definir a la farmacovigilancia como todos aquellos actos de seguimiento que se realizan con un fármaco autorizado para su comercialización y, como es evidente, utilizado en pacientes fuera de ensayo clínico tras la prescripción de un facultativo. En palabras de SARRATO «*Los medicamentos han ayudado fuertemente a la humanidad a lograr grandes avances en la salud y a prolongar la vida; sin embargo, no están exentos de riesgos, y han causado, causan y seguirán causando daños. Cada vez hay más reportes y pruebas de que las reacciones adversas de los medicamentos son una causa frente y a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o de incluso de muerte.*

---

<sup>35</sup>S.C. ANTOLÍN MARTÍNEZ, «Aspectos legislativos de los ensayos clínicos en la Comunidad Europea», 1993, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. p. 32.

<sup>36</sup>El Real Decreto 1090/2015, de 24 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de estudios clínicos en España define el ensayo clínico como todo aquel estudio clínico con un seguimiento más allá de la práctica clínica habitual en el que se asigna una terapia que tampoco forma parte de la práctica clínica habitual (Art 2.I). Este tipo de estudio (Art 2. H.) tiene a su vez la finalidad de descubrir o comprobar efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos, así como de conocer el perfil de seguridad del fármaco identificando las reacciones adversas que pudiesen transcurrir. *Vid.* «¿Qué son los ensayos clínicos? Geicam lo explica» en un video subido a su canal en la plataforma de vídeo YouTube: ¿Qué son los ensayos clínicos? GEICAM lo explica - YouTube [Fecha de consulta: 19 de diciembre de 2019].

<sup>37</sup>*Vid.* DOCE número 332, de 28 de noviembre de 1983. Disposición derogada.

<sup>38</sup>A. NOGUERA PEÑA «Régimen jurídico-administrativo y garantías sanitarias de los medicamentos biosimilares», 2021, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, pp. 102-105.

<sup>39</sup> C. ECHAZARRETA SOLER, M. VINYALS CORNEY «Evolución de la regulación jurídica de la publicidad sobre medicamentos en España (2001-2011)», *Communication Pappers -Media Literacy & Gender Studies*, número 1, 2022, pp. 29-38.

*En algunos países las reacciones adversas figuran dentro de las primeras 10 causas de muerte. Es la cara y la cruz del medicamento, no existen medicamentos con riesgo cero. [...] «la farmacovigilancia tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos por la necesidad de evaluar el uso, los efectos y la seguridad durante su comercialización, contribuir para mejorar la farmacoterapia en la población, así como a obtener una optimización de los recursos económicos tanto del sector público como una optimización del privado [...]. En los ensayos clínicos se selecciona a los pacientes, se limita su número y la duración de los ensayos, además de que las condiciones de uso difieren de las de la práctica clínica. La información de medicamentos acerca de reacciones adversas serias, raras, crónicas o tóxicas, de su uso en grupos de riesgo potencial (tales como niños, ancianos o mujeres embarazadas) e interacciones con otros fármacos, es reducida y en ocasiones no está disponible», de hecho, con relación a esta información tomada del trabajo de SARRATO, cabe destacar el trabajo que se publicó recientemente en la revista *Nature* reseñando que una de las prioridades de la FDA es la eliminación gradual la experimentación llevaba a cabo en animales.<sup>40</sup>*

*Para concluir, tomando de nuevo a SARRATO «sabemos que el medicamento es una parte integrante del derecho a la salud, y que, no obstante, este producto no es inocuo, puede causar “riesgos”, ante los que los poderes públicos, en un ámbito de incertidumbre científica, han de intentar dar una respuesta. Con el bagaje que dan las diferentes crisis sufridas en este campo, el Derecho ha tenido a la reducción sistemática de los riesgos asociados a este singular producto mediante la aplicación del principio de precaución, el establecimiento de una presunción de riesgo que apareja a su comercialización, siempre en oficinas de farmacia, la exigencia de una autorización administrativa previa y una fuerte y cohesionada labor en red de farmacovigilancia. Se trata de una intervención administrativa necesaria y proporcionada respecto al fin perseguido: la protección de la salud pública.»<sup>41</sup>*

---

<sup>40</sup> Vid. R. NUWER, «US agency seeksto phase out animal testing», *Nature*, 2022. En línea: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-03569-9> [Fecha de consulta: 6 de noviembre de 2022].

<sup>41</sup> Cfr. L. SARRATO «El control de los riesgos de los medicamentos: el sistema de farmacovigilancia y otros mecanismos de control», en J. FAUS, J. VIDA (directores). *Tratado de Derecho Farmacéutico*, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 681-716.

### 3. Tercera generación

La segunda generación de normas buscó, de acuerdo a lo discutido, proteger<sup>42</sup> a los pacientes de otros posibles desastres como el caso de la Talidomida o el de la Sulfanilamidas en Estados Unidos<sup>43</sup>. La tercera generación de normas pretende ir un paso más allá incluyendo el concepto de uso racional de los medicamentos<sup>44</sup>. En 1985 la OMS trabajó en el desarrollo del concepto de Uso Racional de Medicamentos<sup>45</sup>, determinándolo del siguiente modo: «*los pacientes deben recibir la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y la comunidad*». La prescripción racional<sup>46</sup> se realiza correctamente cuando están definidos los problemas del paciente, se especifican los objetivos terapéuticos, se diseña un esquema terapéutico apropiado para el paciente del fármaco que se está prescribiendo, se informa e instruye al

---

<sup>42</sup>«A partir de 1978, hay una nueva profusión de normas sobre este sector, destacando: La Orden de 19 de abril, por la que se establecen las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos, la Ley General de Sanidad, la Ley del Medicamento de 1990 y, en especial, el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios y su fabricación industrial. Estas normas están marcadas por los citados de la nueva Constitución, donde se consagra la libertad de empresa en el marco de una economía de mercado (artículo 28, que engloba la libertad para la instalación de establecimientos industriales, y la entrada de nuestro país en la Unión Europea

***Este nuevo corpus normativo establece una identidad entre fabricante y laboratorio, exigiendo a estos establecimientos contar con una autorización administrativa previa, para la fabricación industrial de medicamentos, expedida por la Administración del Estado, y a revalidar de forma periódica.***»

Cfr. F. M. BOMBILLAR, «Garantías de calidad, identificación e información del medicamento», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 441-442.

<sup>43</sup>Vid S.C. ANTOLÍN MARTÍNEZ, «Aspectos legislativos de los ensayos clínicos en la Comunidad Europea», 1993, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. p. 32-35.

<sup>44</sup>Vid. F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp.259-264.

<sup>45</sup>Entre el 25 y el 29 de noviembre de 1985 se celebró en Nairobi la conferencia de expertos sobre el uso racional de los medicamentos. Cfr. *El siguiente enlace en línea con más información al respecto:*

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/200411/WHA39\\_12-Part-1\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/200411/WHA39_12-Part-1_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [Fecha de consulta: 10 de octubre de 2022].

<sup>46</sup>Acerca de este asunto, se recomienda la revisión del trabajo de C. BAES, «El uso racional del medicamento. Fundamento de la intervención administrativa en el sector farmacéutico», 2010, Universidad de Granada, Granada.

paciente en el tipo de fármaco para hacerle participe del uso racional de dicho medicamento y por último se controla la evolución del tratamiento.

Es importante tener en cuenta que la tercera generación de normas no podrá considerarse *exitosa* si no se pone en práctica el concepto de uso racional de medicamento, tanto por todos los profesionales sanitarios involucrados en el uso del medicamento, como por los usuarios que hagan uso de él, ya que, de no seguirse correctamente las pautas de uso, podría conllevar que ocurrieran de nuevo desastres similares a los ocurridos en el pasado. De este modo, cabe reseñar que el concepto de uso racional de medicamentos incluye a su vez situaciones en las que el uso del medicamento se produce fuera de las indicaciones para las que ha sido investigado, y aprobado por las autoridades reguladoras, como es el uso de medicamentos ilegales<sup>47</sup> adquirido fuera de los canales oficiales<sup>48</sup>, ya que puede contener dosis diferentes a las aprobadas o incluso sustancias ilegales y nocivas para la salud del usuario.

Desde nuestro punto de vista, las normas que han de ser consideradas como propias de la tercera generación en España son: la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento<sup>49</sup> (en adelante, L25/1990), del medicamento y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>50</sup> (en adelante, L29/2006) o el ya mencionado RDL1/2015. Si se realiza una revisión de estas normas es tangible la evolución del marco normativo y el cambio en las funciones atribuidas al farmacéutico. Por un lado, desde el punto de vista de la producción, la técnica ha pasado de ser considerada artesanía a convertirse en un proceso industrializado con controles exhaustivos que persiguen la alta más alta calidad y eficacia del medicamento, así como

---

<sup>47</sup>*Vid.* En el canal de la *AEMPS* en la plataforma de video YouTube se puede visualizar el vídeo «No compres medicamentos en web ilegales. Es un error fatal para tu salud» (2015) a través del enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=B504sCWyAIo> [Fecha de consulta: 1 de febrero de 2022]. Adicional a esta fuente gráfica, se recomienda la revisión del trabajo de A. CASTRO, «La responsabilidad penal relacionada con los medicamentos: tipos específicos», en J. FAUS, J. VIDA (directores). *Tratado de Derecho Farmacéutico*, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp.1101-1018 para conocer más con relación a las conductas relativas a la expendición ilegal de medicamentos.

<sup>48</sup>*Vid.* «Curso básico de derecho farmacéutico. 100 cuestiones esenciales» Asociación Española de Derecho Farmacéutico, Bayer Shering Pharma, edición 2008, pp. 67-69.

<sup>49</sup>*Vid.* BOE número 306, de 22 de diciembre de 1990.

<sup>50</sup>*Vid.* BOE número 178, de 27 de julio de 2006. Disposición derogada.

la evolución del papel del farmacéutico, considerado como un *maestro* desde su oficina de Farmacia, a un profesional altamente cualificado e imprescindible en la vida del medicamento, desde el descubrimiento de la molécula con potencial actividad farmacológica, pasando por el desarrollo preclínico y clínico, registro y autorización de comercialización, dispensación al paciente y seguimiento de la seguridad post-comercialización a través de la Farmacovigilancia<sup>51</sup>, todo ello amparado por una regulación consolidada por las agencias reguladoras de acuerdo a como se revisará en el presente trabajo en los próximos capítulos<sup>52</sup>.

---

<sup>51</sup>Es de interés revisar el trabajo de C. BAES en el cual se realiza una revisión la intervención de la administración en la autorización de comercialización y la Farmacovigilancia como pieza clave en el control posautorización:

*«Por ello, es significativo que el artículo 9.1 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, resalte la necesaria seguridad que debe concurrir en el medicamento señalando que “en condiciones normales de utilización no deberá producir efectos tóxicos, indeseables, o desproporcionados al beneficio que procura”.»*

Cfr. C. BAES «La justificación del intervencionismo administrativo en el sector del medicamento: Especial referencia a la autorización sanitaria», Premios derecho y salud, volumen 21 extraordinario, XIX congreso, 2010, pp. 9-37.

<sup>52</sup>ENRÍQUEZ, en su Tesis Doctoral, *Vid. S. ENRÍQUEZ-FERNÁNDEZ, «Régimen jurídico/administrativo de la dispensación de medicamentos»*, 2022, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, pp. 35-36. Introduce la posibilidad del nacimiento de una nueva generación de leyes que afectan al medicamento:

*«Por último, es preciso destacar que, quizás **podemos considerar que estamos ante una nueva generación de leyes que afectan al medicamento, en la cual, el punto de inflexión se encuentra en el inicio de nuevas normas destinadas a evitar un problema emergente, como es la falsificación de medicamentos. Además, esta normativa garantiza la trazabilidad de los mismos. Esta es una herramienta útil para localizar el lugar físico en el que se encuentran los medicamentos, lo cual, proporcionada grandes ventajas, por ejemplo, en la retirada de un lote de medicamentos o en combatir los desabastecimientos. Estas son de suma importancia puesto que, tal y como analizaremos en la presente Tesis Doctoral, en las últimas épocas se ha producido una “digitalización de la sanidad”, lo cual favorece la comercialización, sobre todo, vía online de medicamentos falsificados»**,*

Además Cfr. con el trabajo de C. CASTILLO, S. ENRÍQUEZ-FERNÁNDEZ, «Nuevo marco legal para la erradicación de los medicamentos falsificados: los nuevos dispositivos de seguridad», *Ars Pharma*, volumen 61, número 1, 2020, pp. 39-43.

### III. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

En España, por medio la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad<sup>53</sup> (en adelante, LGS) se asignó como competencia del estado<sup>54</sup> la reglamentación, autorización<sup>55</sup> y registro, u homologación según proceda de los medicamentos de uso humano y veterinario, así como de los productos sanitarios y de aquellos, que, al afectar al ser humano, puedan suponer un riesgo para la salud de las personas. Del mismo modo que esta competencia pertenece al estado en el caso de España, la situación es idéntica en el resto de estados miembros de la UE.<sup>56</sup> La norma vigente en España en materia de autorización de comercialización de medicamentos es Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente<sup>57</sup> (en adelante, RD1345/2007). El RD1345/2007 es el encargado de transponer la Directiva 2004/27/CE del parlamento europeo y del consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre

---

<sup>53</sup>Vid. BOE número 102, de 29 de abril de 1986.

<sup>54</sup>Vid. Artículo 40.5 LGS.

<sup>55</sup>Vid. F. FONSECA, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, p. 307:

*«...Desde un punto de vista jurídico en absoluto resulta algo baladí, es preciso destacar que, de conformidad con lo dispuesto en el marco regulador expuesto con anterioridad, **ningún medicamento elaborado industrialmente puede ser puesto en el mercado sin contar con una autorización previa de comercialización que otorga la AEMPS y sin que se haya procedido a realizar la oportuna inscripción en el Registro de Medicamentos**, en su caso, sin haber obtenido la autorización de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos de uso humano y veterinario. Igualmente, **debe ser objeto de autorización toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentaciones adicionales, así como cualesquiera otras modificaciones y ampliaciones que se introduzcan en relación con un medicamento ya autorizado.**».*

<sup>56</sup>F.M. BOMBILLAR SÁENZ «Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea», 2010, Universidad de Granada, Granada, p. 311.

<sup>57</sup>Vid. BOE número 267, de 7 de noviembre de 2007.

medicamentos de uso humano<sup>58</sup> (en adelante, D2004/27/CE) dado que existía la necesidad de mejorar el funcionamiento de los procedimientos de autorización de medicamentos, así como de velar por la salud pública de la ciudadanía con especial interés en los riesgos relacionados con la calidad, seguridad y/o eficacia.<sup>59</sup>

La documentación para la solicitud de la autorización de comercialización de un medicamento en la Unión Europea se divide en cinco partes diferentes:

- La primera parte del expediente está constituida por el resumen del mismo (datos administrativos, resumen de las características del producto e informes de expertos sobre la documentación química farmacéutica, toxicológica, farmacológica y clínica).
- La segunda por la documentación química, farmacéutica y biológica (composición, método de preparación, control de materias primas, pruebas de control de los productos intermedios y del producto acabado, estabilidad...).
- La tercera, por la documentación toxicológica y farmacológica (toxicidad por administración única y por administración reiterada, estudios de reproducción, potencial mutagénico y oncogénico, farmacodinamia, farmacocinética, tolerancia local...).
- La cuarta, por la documentación clínica (los ensayos clínicos).
- La quinta por la información sobre la presentación del producto (embalaje y etiquetado) y autorizaciones (fabricación, comercialización...).

Si la Administración comprueba, tras la evaluación sanitaria, que se cumplen los mencionados requisitos, emitirá la resolución otorgando al solicitante la autorización por un período de cinco años, renovable, previa reevaluación de la relación beneficio-riesgo. En caso contrario, será denegada, dando cuenta de los recursos que procedan contra la misma. Pasado este periodo, la autorización tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia obliguen a suspenderla o revocarla<sup>60</sup>. Finalmente, tras la recepción

---

<sup>58</sup>Vid. *DOUE número 136, de 30 de abril de 2004.*

<sup>59</sup>Vid. Artículo 14 del RD1345/2007.

<sup>60</sup>F.M. BOMBILLAR SÁENZ «Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea», 2010, Universidad de Granada, Granada p. 317.

de la autorización de comercialización a nivel de la Unión Europea, será inscrita -la autorización-, también en el Registro de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios<sup>61</sup> (en adelante, AEMPS<sup>62</sup>).

No obstante, además de la autorización de comercialización revisada, hay que tener en cuenta la existencia de una autorización condicional de medicamentos. La autorización condicional del medicamento es concedida a aquellos medicamentos destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales, medicamentos reservados a situaciones de urgencia, en respuesta a amenazas a la salud público o los medicamentos huérfanos. Este tipo de autorización se concede con menos datos clínicos de los habituales<sup>63</sup>. Este tipo de autorizaciones tendrán un periodo de validez menor que la autorización revisada anteriormente, siendo de únicamente de un año de duración.

La autorización de comercialización condicional, además de los matices que hemos revisado anteriormente, también es sometida a un periodo de evaluación acelerada<sup>64</sup>, en el que el tiempo medio para una autorización de comercialización común es de 210 días<sup>65</sup>,

---

<sup>61</sup>El centro de información en línea de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (o, su sigla, CIMA) es la aplicación en línea para realizar consultad de la disponibilidad del medicamento en oficinas y/o servicios de farmacia, dando detalles de su situación de autorización, estado de comercialización y los posibles problemas de suministro. *Vid.* La información en línea: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [Fecha de consulta: 5 de febrero de 2020].

<sup>62</sup>La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, es responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medio ambiente. *Vid.* El sitio en línea: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/quienes-somos/> [Fecha de consulta: 5 de febrero de 2020].

<sup>63</sup>*Vid.* Artículo 4 del Reglamento (CE) número 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) número 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo.

<sup>64</sup>Como se verá en los próximos capítulos las vacunas desarrolladas frente al virus Sars-COV-2 fueron evaluadas para su autorización a través de este procedimiento.

<sup>65</sup>*Vid.* Con el vídeo publicado en el sitio en línea de la compañía *Bristol Meyers Squibb* en el que se revisa el proceso de autorización de comercialización de nuevos fármacos, 2021:

en el caso de la evaluación acelerada es de 150 días<sup>66</sup> de acuerdo al Reglamento (CE) número 726/2004 del parlamento europeo y del consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.<sup>67</sup>

Alcanzado este punto en el este trabajo, cabe reseñar que el propósito de este primer capítulo ha sido analizar el concepto de salud, medicamento y la estrecha relación con la investigación clínica. A través de esta introducción se ha analizado la evolución histórica y social de las diferentes etapas por las que ha pasado el medicamento, desde ser considerado un trabajo de artesanía o magia a convertirse en un bien intervenido jurídicamente por su elevado impacto en la salud pública y en la de los usuarios a título individual. Por último, la idea principal que debe quedar de esta revisión es la importancia de obtener datos lo suficientemente robustos de seguridad, calidad y eficacia como parte de la producción y desarrollo clínico del fármaco que avalarán ante las autoridades reguladoras de cada región la solicitud de autorización<sup>68</sup> del medicamento para poder ser comercializado.

---

[https://www.bms.com/es/life-and-science/science/European\\_Union\\_Medicines\\_Marketing\\_Authorization\\_Process.html](https://www.bms.com/es/life-and-science/science/European_Union_Medicines_Marketing_Authorization_Process.html) [Fecha de consulta: 29 de diciembre de 2021].

<sup>66</sup>En la actualidad existen programas piloto en los que se pretende realizar la evaluación de datos en tiempo real. Los tres estudios seleccionados inicialmente están relacionados con cánceres hematológicos raros en Europa, el segundo de ellos es con el principio activo Valproato y el tercero de ellos es acerca de las posibles resistencias antimicrobianas que podrían desarrollarse en el futuro.

*Vid.* «*Darwin EU welcomes first data partners*», Agencia Europea del medicamento, 23 de noviembre de 2022. En línea: <https://www.ema.europa.eu/en/news/darwin-eur-welcomes-first-data-partners> [Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022].

<sup>67</sup>*Vid.* Artículo 14.9 del DOUE número 136, de 30 de abril de 2004.

<sup>68</sup>Los procesos siempre deben tender a la simplificación tanto desde el punto de vista burocrático como desde el regulatorio, para acortar los tiempos y garantizar el acceso del fármaco al mercado lo antes posible. En este sentido, se espera que en los próximos tiempos el acceso de los medicamentos se vea acortado en beneficio de los pacientes, *Vid.* C. VILLAR, «La nueva Ley de Uso Racional acelerará la aprobación de nuevos fármacos», Redacción Médica, 2022, en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/la-nueva-ley-de-uso-racional-acelerara-la-aprobacion-de-nuevos-farmacos-5020> [Fecha de consulta: 7 de diciembre de 2022]. No obstante, a pesar de intentar acelerar los tiempos del acceso de nuevos fármacos, la realidad es que España no está gastando suficiente dinero en medicamentos innovadores, *Vid.* R. ANTOLÍN,

---

«España frena el gasto en fármacos innovadores por falta de presupuesto», El Economista, 2022, en línea:

<https://www.economista.es/salud/amp/11884704/Espana-frena-el-gasto-en-farmacos-innovadores-por-falta-de-presupuesto>. [Fecha de consulta: 7 de diciembre de 2022]. Desde un punto de vista analítico, debería hacerse un estudio en profundidad de los motivos de la reducción en gasto farmacéutico o el gasto insuficiente en medicamentos innovadores, ya que, de un modo simplificador, el razonamiento que podía darse ante tal situación puede ser que son medidas que buscan el ahorro de los fondos público. Sin embargo, es interesante analizar el trabajo de F. LOBO, «Introducción a la regulación del sector farmacéutico en España», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 89-95 en la que se hace una revisión de la importancia económica del sector farmacéutico y los efectos de la crisis así como su evolución hasta el año 2017 para abordar el tema del gasto farmacéutico desde una perspectiva más amplia, ya que la crisis económica de 2009 y las medidas de contención económica adoptadas podrían ser el eco de la situación actual con relación al gasto farmacéutico y los medicamentos innovadores de los que se habla en la prensa actual.

## **CAPÍTULO 2. INVESTIGACIÓN CLÍNICA. CONTEXTO HISTÓRICO. REVISIÓN DE LA NORMATIVA ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

### **I. MARCO HISTÓRICO.**

La investigación clínica<sup>69</sup> aporta conocimiento médico a través del estudio con medicamentos en personas, siendo esta, el nexo entre la investigación básica y la asistencia a los pacientes. Este tipo de investigación<sup>70</sup> constituye el elemento básico que permite que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamentos, que sean comercializados por sus titulares con las garantías que la legislación exige y que lleguen a ser utilizados finalmente en la práctica clínica para beneficio de los pacientes; la investigación clínica permite conocer nuevas formas de uso o un uso más eficiente de los medicamentos comercializados. En definitiva, este tipo de investigación permite generar conocimiento de alta calidad y desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles<sup>71</sup>, las cuales, contribuyen a la prevención, alivio, curación de las enfermedades, así como a la mejora de la calidad de vida de la población.

---

<sup>69</sup>Vid. Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/investigacion-clinica> [Fecha de consulta: 10 de julio de 2022].

<sup>70</sup>Cfr. Con el preámbulo de Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos «*La investigación clínica con medicamentos constituye el elemento básico que permite que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamentos, que sean comercializados por sus titulares con las garantías que la legislación exige y que lleguen finalmente a la práctica clínica para beneficio de los pacientes. Permite también investigar nuevas formas de uso o formas de uso más eficientes una vez que los medicamentos se encuentran ya comercializados. En definitiva, la investigación clínica permite generar conocimiento de alta calidad para desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles y que contribuyan a la prevención, el alivio y la curación de las enfermedades y a la mejora de la calidad de vida de la población.*».

<sup>71</sup>Un ejemplo reciente de los beneficios de la investigación clínica podría ser la noticia del 22 de noviembre de 2022. La FDA aprobó un nuevo tratamiento la Hemofilia B. Consiste en una terapia génica que se encarga de reemplazar el gen que codifica el factor IX de la coagulación, el cual es el responsable de causar la Hemofilia tipo B. Vid. N. PAGLIARULO, «FDA approved first gene therapy for Hemophilia B», Biopharma Dive, 2022, en línea:

<https://www.biopharmadive.com/news/hemophilia-gene-therapy-fda-approval-hemgenix-csl-unique/636999/> [Fecha de consulta: 2 de diciembre de 2022].

La investigación clínica ha posicionado a España<sup>72</sup> como una de las mejores potencias para el desarrollo de ensayos clínicos gracias al trabajo de colaboración entre la administración, sistema y profesionales sanitarios, pacientes y compañías farmacéuticas<sup>73</sup>. Ejemplos de la importancia de la investigación clínica podrían ser que, durante el año 2020, se aprobaron hasta un total de 690 ensayos clínicos nuevos de acuerdo al Registro Español de estudios clínicos (en adelante, REec<sup>74</sup>) de acuerdo a los datos disponibles de la 29ª publicación Medicamentos Innovadores recogidos en la base de datos *BDmetrics*<sup>75</sup>. Con relación a los tipos de estudios, los de fases tempranas (Fase I y II) son un 46,8% <sup>76</sup>de los ensayos realizados y los ensayos fase III un 46.4% del total.

---

<sup>72</sup>Es interesante la revisión de las diferentes publicaciones de *BD Metrics* con relación al Proyecto *BEST* elaborada de forma semestral por Farmaindustria y la Plataforma Tecnología Española Medicamentos Innovadores en la que se puede comprobar la gran actividad de investigación clínica que se realiza en España. *Vid.* <https://www.medicamentos-innovadores.org/servlet/medicamentosinnovadores/HistoricoInformesBest.html> [Fecha de consulta: 10 de julio de 2020].

<sup>73</sup>*Cfr.* Con relación al día internacional del ensayo clínico se reseña la importancia de los ensayos clínicos en cuanto a la movilización de recursos económicos que permiten a los profesionales sanitarios sumar la experiencia investigadora a su actividad asistencial y facilitan a los pacientes un acceso temprano a los nuevos tratamientos. «Día internacional del ensayo clínico: Pacientes españoles ya se están tratando con los fármacos del futuro», Nota de prensa de Farmaindustria, 19 de mayo de 2021, en línea: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/dia-internacional-del-ensayo-clinico-pacientes-espanoles-ya-se-estan-tratando-con-los-farmacos-del-futuro/> [Fecha de consulta: 10 de junio de 2021].

<sup>74</sup>El Registro Español de estudios clínicos (REec) es una base de datos pública, de uso libre y gratuito para todo usuario, accesible desde la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuyo objetivo es servir de fuente de información primaria en materia de estudios clínicos con medicamentos. *Vid.* En línea: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html> [Fecha de consulta: 10 de junio de 2020].

<sup>75</sup>Es la base de datos del Proyecto BEST, que permite identificar los factores de éxito que conducen a una Investigación Clínica más eficiente y compararlos a escala nacional e internacional. Gracias a esta base de datos, se ha podido implantar un sistema de medida del desempeño basada en un conjunto de indicadores relevantes de la eficiencia y la calidad en la realización de la investigación clínica.

<sup>76</sup>La investigación clínica en Fases I y II o también denominadas fases tempranas es crucial y es un marcador de excelencia en las regiones en las que este tipo de ensayos es predominante. De acuerdo a la «Guía de Investigación Clínica de Fases Tempranas» elaborada por 38 unidades de fases tempranas en España junto con Farmaindustria reseñan: «*El impulso en la realización de ensayos clínicos de fases tempranas facilitará el acceso a nuevos medicamentos a pacientes que no disponen de alternativas, mejorando en definitiva su calidad de vida*». *Vid.* En línea la guía: <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/paso-adelante-para-la-investigacion-de-medicamentos-en-fases-tempranas-en-espana/> [Fecha de consulta: 3 de diciembre de 2021].

Es importante que en este punto del trabajo se contextualice: la investigación clínica y se realice una revisión de la evolución histórica de los principales hitos de la investigación clínica en seres humanos, que permitirá comprender en este trabajo cómo se ha alcanzado la situación actual, y el importante impacto que tiene en el desarrollo de nuevos fármacos en la vida de los pacientes.

En 1536, AMBROISE PARÉ era un médico encargado del tratamiento de las heridas de los soldados franceses en los campos de batalla en Italia contra los españoles. En el siglo XVI, el tratamiento estándar para el control de las heridas de la batalla era la cauterización con aceite, pero dado el número de heridas que requerían de este tratamiento, en una ocasión no hubo suficientes provisiones para poder llevarlo a cabo, por lo que PARÉ elaboró una mezcla de yema de huevo, aceite de rosas y trementina que aplicó a una serie de soldados. A la mañana siguiente, los soldados que recibieron la mezcla desarrollada por PARÉ, además de tener menos dolor que los soldados a los que les habían cauterizado las heridas la noche anterior, sus heridas mostraban mejor aspecto sin inflamación<sup>77</sup>. Es evidente que este tipo de *proto-investigación* clínica posee más de carácter anecdótico que de ser un claro ejemplo de investigación clínica real con seres humanos, pero a la vez es innegable que fue un hito de experimentación que ayudó al desarrollo de la medicina<sup>78</sup>.

---

<sup>77</sup>Puede leerse más sobre PARÉ en trabajos como C. VAQUERO, L. DEL RÍO, E. SAN NORBERTO, «Ambrosio Paré. Aportaciones a la cirugía». Revista Española de Intervenciones Quirúrgicas. Volumen 21, número 2, 2018 pp. 67 a 70 junto con J.M. SADURNÍ, «Ambroise Paré, de aprendiz de cirujano a médico de cámara de cuatro reyes», National Geographic, 2022, en línea:

[https://historia.nationalgeographic.com.es/a/ambroise-pare-aprendiz-cirujano-a-medico-camara-cuatro-reyes-2\\_18484](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/ambroise-pare-aprendiz-cirujano-a-medico-camara-cuatro-reyes-2_18484) [Fecha de consulta: 10 de mayo de 2022].

<sup>78</sup>Para más información relacionada con la metodología actual de la investigación y las diferentes formas de clasificar los ensayos clínicos, *Vid.* A. IDOATE, A. IDOPE, «Investigación y ensayos clínicos», J. BONAL, A. DOMÍNGUEZ-GIL, incluido en «Farmacia Hospitalaria», Editorial Médica Internacional, 3 edición, 2002, pp. 326-362.

Aproximadamente dos siglos después<sup>79</sup>, en 1747, JAMES LIND<sup>80</sup> llevó a cabo el que hoy en día es considerado el primer ensayo clínico<sup>81</sup> de la era moderna. LIND era cirujano en el buque HMS Salisbury, en el cual acontecía una gran mortalidad entre los marineros debido al escorbuto, la cual llevó a LIND a plantearse un estudio clínico comparativo para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>82</sup> El motivo por el que este ensayo es considerado en la actualidad como el primer ensayo clínico de la historia se debe a la gran descripción aportada por LIND en sus registros, ya que reúnen los elementos esenciales como para ser

---

<sup>79</sup>Es importante destacar que el análisis que se está realizando en esta parte del trabajo es acerca de los escasos hitos históricos relacionados con investigación en grupos de seres humanos y no eventos de forma individualizada u otros hallazgos relevantes en la historia de la ciencia y de la medicina.

<sup>80</sup>Vid. I. MILNE «Who was James Lind, and what exactly did he achieve» Journal of the royal society of medicine, volumen 105, 2012, pp. 503-508.

<sup>81</sup>En la actualidad, para que un ensayo clínico sea considerado como tal, en palabras de FONSECA, «*Por tanto, desde un punto de vista clínico, esta clase de **ensayos clínicos tiene por objeto el posible uso de medicamento en seres humanos y va dirigido a determinar, como ya nos consta, la seguridad y eficacia de un medicamento. En este sentido, como ya nos consta, implica la realización de toda una serie de estudios tales como ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de teratogenia, embriotoxicidad, fertilidad, ensayos de mutagénesis y, en su caso, de carcinogénesis, o en general, todos aquellos necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamento en condiciones normales de uso, así como de su eficacia terapéutica para las distintas dosis y en todas las indicaciones solicitadas. Sea como sea, es importante resaltar que **para que se pueda hablar de ensayo clínico, estas pruebas deben cumplir tres notas:*****

- **Corrección metodológica**, es decir, deben ser científicamente correctos. Su desarrollo exige una planificación y diseño de tal modo que sea posible obtener la información necesaria para conocer el comportamiento de la sustancia en el organismo y evaluar la eficacia del medicamento de que se trate.
- **Aceptación ética**; por tanto, han de ser conformes desde dicho punto de vista
- **Autenticidad de los datos**. Sus datos y procedimientos deben ser verificables, para lo cual, deben seguir las normas de buena práctica clínica.

*No estamos ante requisitos excluyentes entre sí. Para que un ensayo clínico sea éticamente aceptable, debe ser metodológicamente correcto. En otras palabras, no estáético un estudio que no está correctamente diseñado.»*

Cfr. F. FONSECA, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, p.313.

<sup>82</sup>Desde un punto de vista comparativo con el expuesto anteriormente de AMBROISE PARÉ podría considerarse que dada la técnica de la época y el conocimiento en cuanto a la investigación clínica podrían ser estudios de características similares.

considerado un ensayo clínico controlado. Entre las anotaciones de LIND se pueden ver algunas como:

«...El 20 de mayo de 1747, seleccioné doce pacientes con escorbuto a bordo del *Salisbury* en el mar. La evolución de la enfermedad en estos pacientes era lo más similar en todos ellos de lo que pude. Todos en general tenían encías pútridas, manchas, lasitud y debilidad en las rodillas. Todos ellos se encontraban juntos en un lugar común, en un apartamento apropiado para la enfermedad en la parte delantera, recibían una dieta común...»<sup>83</sup>

LIND detalló en su *protocolo* el método seguido para asignar a sus doce pacientes en seis grupos diferentes, estableciendo dos pacientes por cada grupo de estudio. Cada grupo de estudio recibió los tratamientos elegidos, y descritos en su protocolo, como extra a la alimentación que se les proporcionaba a todos ellos por igual. Los tratamientos elegidos para el tratamiento de cada grupo de pacientes fueron: vitriolo, vinagre, agua de mar, un electuario recomendado por un cirujano de hospital y, para el último grupo, naranjas y limones cada día. El grupo de pacientes que fue tratado con naranjas y limones a diario fue el caso de respuesta más temprana y visible. Las conclusiones alcanzadas en este modesto ensayo clínico de Lind se recogieron en su trabajo finalmente titulado «*Tratado de Escorbuto*» en 1753.<sup>84</sup>

Continuando con esta revisión de los principales eventos que tuvieron impacto en el desarrollo de la investigación clínica, se ha de tener en cuenta la definición de placebo en 1811 en el diccionario médico HOOPER siendo «*Un epíteto dado a un medicamento más para complacer, que para beneficiar al paciente*».<sup>85</sup> A finales de este mismo siglo, en 1863, AUSTIN FLINT, diseñó el primer<sup>86</sup> ensayo clínico comparando un tratamiento activo

---

<sup>83</sup>A. BHATT «Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind», *Perspective in Clinical Research*, volumen 1, 2010, pp. 6-10.

<sup>84</sup>En 2003, el Real Colegio de Médicos de Edimburgo inauguró la biblioteca de James Lind para conmemorar el aniversario 250 de la publicación del mencionado tratado. Gracias a la Biblioteca de James Lind, por su publicidad y popularidad, el 20 de mayo ha pasado a ser el día internacional de los ensayos clínicos, gracias a su notable aportación. Se puede consultar en línea el tratado desarrollado por James Lind en 1753 *Vid.* <https://www.jameslindlibrary.org/lind-j-1753/> [Fecha de consulta: 20 de mayo de 2020].

<sup>85</sup>E. MARTIN, «Placebo», *Revista The Lancet*, volumen 365, 2005, p. 1023.

<sup>86</sup>Efpia es el grupo formado por las asociaciones de industrias farmacéuticas de la federación europea (en inglés, european federation pharmaceutical industries association, Efpia).

frente a un remedio ficticio para el tratamiento de 13 pacientes<sup>87</sup> con enfermedad reumática, publicando sus resultados en «*Tratado sobre los principios y las prácticas medicina*»<sup>88</sup>.

A mediados del siglo XX, en 1943, en Reino Unido se llevó a cabo un ensayo clínico para el resfriado común con un extracto de *Penicillium patulinum*. Este estudio fue el primer estudio controlado doble ciego en la actualidad, siendo este el último estudio sin aleatorización o cuasi-aleatorización<sup>89</sup> de los pacientes. El estudio fue elevadamente riguroso en el control para evitar la rotura del ciego en pacientes y médicos. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos y rigurosidad en el desarrollo de este estudio, el fármaco de estudio carecía de efectividad en los pacientes tras realizar la evaluación de los datos obtenidos. Si bien, dos décadas antes de este ensayo clínico, en 1923 nació la idea de aleatorización, pero no fue hasta que en 1946<sup>90</sup> se puso en marcha un ensayo clínico con aleatorización en Reino Unido para comprobar la eficacia de la estreptomicina para el tratamiento de la tuberculosis.

---

La finalidad de Efpia es representar a industria biofarmacéutica que opera en Europa. Se compone de 37 asociaciones, 38 compañías farmacéuticas líderes y un número creciente de compañías pequeñas o medianas con la misión de crear un espacio colaborativo que habilite a sus miembros a innovar, descubrir y desarrollar nuevas terapias y vacunas en toda Europa a la vez que se contribuye a mejorar la economía. *Vid.* F. KERMANI, «A brief jaunt through the history of clinical trials before the 20th Century», efpia, 2016, en línea: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/160506-a-brief-jaunt-through-the-history-of-clinical-trials-before-the-20th-century/> [Fecha de consulta: 5 de marzo de 2021].

<sup>87</sup>En Estados Unidos, Austin Flint administró un placebo a trece pacientes con reumatismo y concluyó que la terapéutica farmacológica ortodoxa se estaba adjudicando un efecto que debía asignarse a la misma naturaleza. En el hospital Guy de Londres, WILLIAM WITHEY GULL Llegó a la misma conclusión después de tratar a 21 pacientes reumáticos con “casi nada más que agua con menta”. La evaluación enmascarada se convirtió también en una herramienta de investigación para debatir con la homeopatía, otra forma de curación no ortodoxa de la época, basada en el principio de que las enfermedades pueden tratarse con pequeñas cantidades de sustancias que generen la misma configuración sintomática en una persona sana. *Cfr.* G. DEMIRDJIAN «Historia de los ensayos clínicos aleatorizados», Revista archivos argentinos de pediatría, volumen 104, número 1, 2006.

<sup>88</sup>*Vid.* El documento oficial del diseño de este primer ensayo clínico controlado con placebo en línea: <https://zenodo.org/record/1823291#.Y35siHbMJD9> [Fecha de consulta: 23 de mayo de 2020].

<sup>89</sup>*Vid.* D. ARCY HART «A change in scientific approach: from alternation to randomised allocation in clinical trials in the 1940s», Revista BMJ, número 199, volumen 319, pp. 572-573.

<sup>90</sup>*Cfr.* De nuevo con el trabajo de A. BHATT «Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind», Revista perspective in clinical research, volumen 1, 2010, pp.6-10.

Gracias a esta revisión de la evolución de los principales hitos de la investigación clínica podríamos considerar, sin realizar un análisis de otra serie de situaciones, que la investigación clínica ha evolucionado de una forma constante y exitosa a lo largo de la historia del ser humano, alcanzándose su máximo esplendor en la actualidad soportado por los excelentes resultados que se obtienen, así como de una alta protección de la salud. A pesar de ello, no debemos caer en este error, ya que como se revisará a lo largo de este trabajo en próximos capítulos, en la historia de la investigación clínica han ocurrido una serie de hechos históricos carentes de ética en investigación con seres humanos que promovieron el desarrollo de una mejor práctica en la investigación clínica en aras de la protección de la salud y de la ética de los seres humanos participantes en ella. Algunos ejemplos históricos son los juicios de Núremberg (1947)<sup>91</sup>, la Declaración Universal de los Derechos Humanos (1948)<sup>92</sup>, la Declaración de Helsinki<sup>93</sup> (1964), el Convenio Internacional de derechos políticos y civiles (1966),<sup>94</sup> o el Informe Belmont (1979)<sup>95</sup> entre otros.

En 1996, la Conferencia Internacional de Armonización (en inglés, *International Conference on Harmonization*, en adelante, ICH) publicó las Buenas Prácticas Clínicas<sup>96</sup>

---

<sup>91</sup>Vid. J.L. PÉREZ TRIVIÑO, «Los juicios de Nuremberg», Editorial UOC, Barcelona.

<sup>92</sup>Vid. Declaración Universidad de los Derechos Humanos en línea:  
[https://www.un.org/es/documents/udhr/UDHR\\_booklet\\_SP\\_web.pdf](https://www.un.org/es/documents/udhr/UDHR_booklet_SP_web.pdf) [Fecha de consulta: 6 de abril de 2022].

<sup>93</sup>Vid. La Declaración de Helsinki fue elaborada por la Asociación Médica Mundial como una propuesta para la investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. En línea:  
<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [Fecha de consulta: 6 abril de 2022].

<sup>94</sup>Vid. El pacto internacional de Derechos Civiles y Políticos en línea:  
[https://www.ohchr.org/sites/default/files/Documents/ProfessionalInterest/ccpr\\_SP.pdf](https://www.ohchr.org/sites/default/files/Documents/ProfessionalInterest/ccpr_SP.pdf) [Fecha de consulta: 6 de abril de 2022].

<sup>95</sup>Vid. El informe Belmont en línea:  
<http://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf> [Fecha de consulta: 6 de abril de 2022].

<sup>96</sup>Vid. La última versión en línea publicada para la Buena Práctica Clínica, versión E6(R2) el 1 de diciembre de 2016. Enlace directo:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) [Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2019]  
y Cfr. M. SÁENZ DE TEJADA, «Capítulo 5: Anexo I», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías, Merck, 2017, Sin paginación.

(en español, BPC o en inglés, GCP. En adelante, GCP), las cuales se han convertido en el estándar universal<sup>97</sup> para el desarrollo de ensayos clínicos. En 1862 se fundó la FDA, recibiendo funciones para legislar en 1906, conllevando este hecho que aumentó el control en la producción alimentaria y fármacos, y por ende, se comenzó a reconocer la necesidad de realizar ensayos clínicos en palabras de BHATT<sup>98</sup>.

## 1. Buena Práctica Clínica

Las GCP fueron introducidas por la industria farmacéutica estadounidense para el cumplimiento de las normas aprobadas en dicho país entre los años 1977 y 1988 por la FDA. Las normas promulgadas por la FDA regularon los requisitos administrativos a los que debían atenerse los promotores<sup>99</sup>, monitores<sup>100</sup> e investigadores para la realización de ensayos clínicos para asegurar la obtención de datos de calidad, así como evitar errores en la investigación.

El término de GCP se inspiró en las ya existentes buenas prácticas de manufacturación o producción<sup>101</sup> (en español BPM, o en inglés, GMP<sup>102</sup>). Tras el nacimiento de las GCP en

---

<sup>97</sup>Cfr. M. SÁENZ DE TEJADA, «Capítulo 5: Buenas Prácticas Clínicas», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*, Merck, 2017, Sin paginación.

<sup>98</sup>Vid. A. BHATT «Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind», *Revista perspective in clinical research*, volumen 1, 2010, pp.6-10

<sup>99</sup>De acuerdo a la versión de GCP E6(2) el promotor de ensayo clínico es un individuo, compañía, institución, u organización que toma las responsabilidades para el inicio, manejo y/o financiación del ensayo clínico.

<sup>100</sup>«Profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador» Vid. Artículo 2.i de Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

<sup>101</sup>Para más información de las normas de correcta fabricación Vid. F. M. BOMBILLAR, «Garantías de calidad, identificación e información del medicamento», en J. FAUS, J. VIDA (directores). *Tratado de Derecho Farmacéutico*, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 452-456.

<sup>102</sup>Estas buenas prácticas son el sistema mediante el cual se asegura que los productos se elaboran en situaciones controladas de calidad. Las GMP están diseñadas para minimizar el riesgo durante la producción de fármaco. Los principales riesgos son contaminaciones inesperadas de otros productos que podrían causar perjuicio en la salud de los pacientes o incluso la muerte,

Estados Unidos, en la Comunidad Europea se publicaron las normas de buena práctica con carácter de recomendación y que debían ser incorporadas en la legislación de los Estados miembros en 1990. La incorporación a la normativa española fue mediante la L25/1990<sup>103</sup> «por el cumplimiento de las normas de GCP<sup>104</sup>». En 1995<sup>105</sup>, en una reunión de ICH, junto con Japón y Estados Unidos, se consensuó cómo debían ser redactadas las normas de GCP, para su obligado cumplimiento en el desarrollo de en los ensayos clínicos, que se llevasen a cabo en dichas regiones, y sus resultados fueran a ser utilizados para la autorización de comercialización de los medicamentos estudiados. Este documento de consenso fue aprobado en 1996 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (en inglés, Committee for Medicinal Products for Human Use, en adelante, CHMP<sup>106</sup>) de la Agencia Europea del Medicamento (en adelante, EMA<sup>107</sup>), entrando en vigor en 1997.

---

incorrecto etiquetado de los contenedores que podrían repercutir en que los pacientes reciban una dosis incorrecta, exceso o déficit de principio activo repercutiendo en tratamientos no efectivos o efectos secundarios. [...]. La implementación de unas buenas prácticas de manufacturación permitirá obtener medicinas de calidad que mejorarán la salud de los pacientes y la comunidad. *Vid.* Más información al respecto en línea en el sitio de la OMS:

<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-good-manufacturing-processes#:~:text=What%20is%20GMP%3F,through%20testing%20the%20final%20product> [Fecha de consulta: 6 de septiembre de 2022].

<sup>103</sup>*Vid.* Artículo 65 de L25/1990.

<sup>104</sup>Se ha hablado en este trabajo que los datos obtenidos de los ensayos clínicos serán aquellos que avalarán ante las autoridades reguladoras la solicitud de comercialización de un fármaco en los diferentes estados. Las GCP son imprescindibles para la realización de ensayos clínicos, ya que, sin los debidos controles, los datos obtenidos podrían quedar invalidados además de deteriorar gravemente la asistencia sanitaria de los pacientes. Estas normas tan solo persiguen el aumento de la calidad, así como de ser el nexo entre investigación, ética clínica y asistencia al paciente.

<sup>105</sup>Puede revisarse en línea toda la información referente que hay publicada en cuanto a la GCP por parte de la AEMS en España y toda la normativa relacionada con este asunto. *Vid.* <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/> [Fecha de consulta: 7 de diciembre de 2020].

<sup>106</sup>*Vid.* Para conocer más acerca de la organización y funcionamiento de este comité de la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp> [Fecha de consulta: 7 de febrero de 2021]

<sup>107</sup>La EMA se fundó en 1995 en la Unión Europea y se encarga de la protección de la salud pública y animal globalmente evaluando los medicamentos, así como proporcionar información independiente con base científica sobre los medicamentos. *Vid.* <https://www.ema.europa.eu/en>. [Fecha de consulta: 7 de febrero de 2021] y *Cfr.* F.J. PUERTO, A.

En 1965, la D65/65 estableció que las solicitudes de autorización para la comercialización de un medicamento debían llevar un expediente que contuviese la información y documentos relativos a los resultados de las pruebas y ensayos clínicos realizados con el producto<sup>108</sup>. Años más tarde, la Directiva 2001/20/CE, aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (en adelante, D2001/20/CE<sup>109</sup>) sentó las bases legales y administrativas para la aplicación de las normas de GCP en los ensayos clínicos con medicamentos en la UE buscando la protección óptima de la salud, así como de reducir tanto en la Comunidad como en terceros países pruebas obsoletas y repetitivas dicha Directiva fue traspuesta al régimen jurídico español mediante el Real Decreto 223/2004<sup>110</sup> (en adelante, RD223/2004).

La L29/2006 reseñaba la obligatoriedad del cumplimiento de la GCP en la investigación clínica<sup>111</sup> y responsabiliza al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud<sup>112</sup> como el encargado de regular los requisitos comunes para la realización y financiación de los ensayos clínicos, siempre asegurando el cumplimiento de la buena práctica clínica y las condiciones de su realización. La derogación de la L29/2006 por el RDL1/2015, no

---

GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp.271-272

<sup>108</sup>A pesar de este requerimiento de 1965, no fue hasta la declaración de Helsinki en 1996 cuando se establecieron, que, para la realización de ensayos clínicos con seres humanos, los principios básicos eran los derechos humanos y la dignidad.

<sup>109</sup>*Vid.* DOCE, número 121, de 1 de mayo de 2001.

<sup>110</sup>*Vid.* Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

<sup>111</sup>*Cfr.* L29/2006 en su quinta exposición de motivos, así como en el artículo 58, se reseña la obligatoriedad y necesidad del cumplimiento de la GCP como requisito indispensable para garantizar la idoneidad del ensayo clínico. Desde un punto de vista de control y contención, mediante un régimen sancionador, en la décima exposición de motivos y explicado de una forma más extensa en el artículo 59, se indica que la realización de ensayos clínicos fuera de la legislación vigente o lo amparado en la buena práctica clínica serían motivo de dichas medidas. Por último, en el artículo 62, con la finalidad de perseguir las garantías de transparencia, designa al Gobierno

<sup>112</sup>La Constitución Española de 1978 establece las competencias asumibles por las Comunidades Autónomas y las exclusivas del Estado. Las competencias exclusivas del Estado en el ámbito sanitario son las siguientes: Sanidad Exterior; Bases y coordinación general de la sanidad y Legislación sobre productos farmacéuticos.

*Cfr.* <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/introduccion.htm> [Fecha de consulta: 10 de julio de 2022].

se vio afecto a la información relativa a ensayos clínicos o buena práctica clínica en esta norma<sup>113</sup>.

El Parlamento Europeo y del Consejo mediante la D2004/27/CE consideró que todos los medicamentos autorizados en la Comunidad Europea debían haber cumplido con lo exigido en la D2001/20/CE. Del mismo modo, para todos aquellos medicamentos que se pretendiera solicitar la autorización de comercialización en la Comunidad, deberían cumplir que la realización de los ensayos clínicos necesarios para la solicitud de esta autorización debería haberse llevado a cabo bajo las normas de los principios de GCP y requisitos éticos equivalentes a los establecidos en dicha Directiva. La D2004/27/CE<sup>114</sup> fue traspuesta al régimen jurídico español mediante el RD1345/2007.

En 2014, con la publicación del Reglamento (UE) N°536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE<sup>115</sup> (en adelante, R536/2014), se reafirma de nuevo la validez de la GCP, ya que se tuvo en cuenta para la redacción del mismo la Declaración de Helsinki de 2008 de la Asociación Médica Mundial, definiendo GCP en el R536/2014 como:

*«Conjunto detallado de requisitos de calidad éticos y científicos del diseño, la dirección, el desarrollo, la monitorización, la auditoría, el registro, el análisis y el informe de los ensayos clínicos que garanticen la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, así como la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico».*

El R536/2014 fue incluido en nuestra normativa nacional a través del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.<sup>116</sup> (en adelante, RD1090/2015).

---

<sup>113</sup> Cfr. Artículo 58, 59 y 62 de RDL1/2015.

<sup>114</sup> Cfr. Artículo 6.1 que el solicitante de la autorización de comercialización debe aportar una declaración de los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea para asegurar que se cumplen con los principios éticos GCP previstos en su momento en el RD 223/2004.

<sup>115</sup> Vid. DOUE número 158 de 27 de mayo de 2014

<sup>116</sup> Vid. BOE número 307, de 24 de diciembre de 2015.

Las GCP, de acuerdo a lo revisado con anterioridad, persiguen la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes, por lo que es preciso mencionar, que la protección de datos<sup>117</sup> en investigación clínica es uno de los pilares fundamentales y que deben ser tenidos en cuenta de un modo paralelo en los ensayos clínicos mediante el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos)(en adelante, R2016/679<sup>118</sup>). El R2016/679 no hace alusión directa a la GCP, no obstante, es claro en cuanto a que el tratamiento de los datos personales con fines científicos debe observar las normas pertinentes destinadas a los ensayos clínicos. El R2016/679 es una de las bases PARA la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La norma española no menciona los ensayos clínicos explícita, como si lo hizo el Reglamento, pero a pesar de esto, siendo el Reglamento las bases sobre las que se asienta la ley de protección de datos de 2018, queda intrínsecamente relacionado (en adelante, LO3/2018)<sup>119</sup>.

A pesar de ser las GCP unas normas internacionales con menos de treinta años desde su publicación, son la base de todo ensayo clínico y garantizan la calidad de los datos. Las GCP tuvieron como principal objetivo estandarizar normas para la realización de la investigación clínica en las regiones de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, facilitándose de este modo la aceptación mutua de los datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras. Con relación a revisiones posteriores las GCP, debido al gran aspecto cambiante de la ciencia y los medios telemáticos, las normas de buena práctica clínica o ICH (R1)<sup>120</sup> fueron revisadas, resultando en la creación de la versión ICH (R2).

---

<sup>117</sup>*Vid.* J.L. BELTRÁN, «Reglamento general de protección de datos: Novedades. Adaptación de la normativa española. El proyecto de LOPD», Derecho y Salud, ponencias del XXVII congreso extraordinario, volumen 28, 2018, pp.74-96,

<sup>118</sup>*Vid.* DOUE número 119, de 4 de mayo de 2016.

<sup>119</sup>*Vid.* BOE número 294, de 6 de diciembre de 2018.

<sup>120</sup>*Vid.* La versión E6 R1 en línea publicada para la Buena Práctica Clínica, versión julio de 2002 puede ser consultada en el siguiente enlace directo:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf) [Fecha de consulta: 10 de julio de 2022].

La versión R2 de las normas de buena práctica fue necesaria debido al aumento en la complejidad y coste de los ensayos clínicos, además del desarrollo de las tecnologías y los procesos de gestión de riesgos que ofrecerían nuevas oportunidades para aumentar la eficacia. La versión R1 estaba destinada a procesos y diseños en papel, pero con la nueva versión R2, se pretendía propulsar la implementación de enfoques mejorados y más eficaces sin perder las garantías en cuanto a la fiabilidad de los resultados obtenidos<sup>121</sup>.

## **2. Evolución del régimen jurídico de la investigación clínica en España**

La investigación clínica<sup>122</sup> con medicamentos constituye el elemento básico que permite la obtención de datos de calidad, para solicitar a las agencias reguladoras la autorización de comercialización por sus titulares con las garantías exigidas, así como nuevas formas de uso o un uso más eficiente<sup>123</sup> de las mismas una vez ya comercializados. «*La investigación clínica permite generar conocimiento de alta calidad para desarrollar herramientas terapéuticas que mejoran las disponibles y que contribuyen a la prevención, alivio y curación de enfermedades, así como la mejora de la calidad de vida de la población*» es la definición de investigación clínica con medicamentos que se recoge en el RD1090/2015. La norma posee una clara tendencia a la obtención de datos de alta calidad junto con la protección de los sujetos participantes en investigación clínica, siendo esta el resultado de un gran esfuerzo lo largo de los años en todos los estados miembros de la UE.

---

<sup>121</sup>Es importante reflexionar que a pesar de que las normas de buena práctica clínica surgieron en la década de los años noventa y la estandarización de los datos de investigación clínica comenzó a finales del siglo XX, en el caso de España, existieron normativas previas que se han considerado de relevancia en este módulo con la finalidad de comprender y evaluar de una forma crítica la evolución de la investigación clínica en materia de sus normativas en España.

<sup>122</sup>Para más información relacionada con la autorización, ensayos clínicos y farmacovigilancia veterinaria *Vid.* «Curso básico de derecho farmacéutico. 100 cuestiones esenciales» Asociación Española de Derecho Farmacéutico, Bayer Shering Pharma, edición 2008. pp. 187-214. y F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp.347-363.

<sup>123</sup>*Vid.* «Innovación incremental de los medicamentos: mejoras que aportan grandes beneficios», Nota de prensa de Farmaindustria, 9 de febrero de 2021, en línea: Innovación incremental de los medicamentos: mejoras que aportan grandes beneficios - FarmaIndustria [Fecha de consulta: 10 de marzo de 2021].

Hasta el momento en el presente trabajo se han revisado las primeras evidencias descritas de investigación clínica en seres humanos hasta el desarrollo de las GCP y la búsqueda de la estandarización, prácticamente a nivel global, a finales del siglo XX. No obstante, dado que parte de este trabajo pretende analizar el régimen jurídico en España de la investigación clínica<sup>124</sup>, se ha realizado una revisión de todas normativas españolas relacionadas con la investigación clínica existentes en España. (*Vid.* Tabla 1)

---

<sup>124</sup>*Vid.* F. FONSECA FERRANDIS, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», incluido en J. FAUS SANTASUSANA, J. VIDA FERNÁNDEZ (directores), «Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos», Aranzadi, Cizur Menor, 2017, pp.313-326.

<b><u>Normativa en el régimen jurídico de la UE:</u></b>	<b><u>Normativa en el régimen jurídico español:</u></b>	<b><u>Derogada en el régimen jurídico español por:</u></b>
No hubo normativa europea.	<b>Orden 12 de agosto de 1963</b>	<b>Real Decreto 944/1978</b> , de 14 de abril, por el que se regularon los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados oficinales
No hubo normativa europea.	<b>Real Decreto 849/1970</b> , de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas	Anulada por el Tribunal Constitucional
No hubo normativa europea.	<b>Circular 1 de agosto de 1975</b>	<b>Real Decreto 944/1978</b> , de 14 de abril, por el que se regularon los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados oficinales

<p>No hubo normativa europea.</p>	<p><b>Real Decreto 944/1978</b>, de 14 de abril, por el que se regularon los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados oficinales</p>	<p><b>RD561/1993</b>, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.</p>
<p>No hubo normativa europea.</p>	<p><b>Orden 3 de agosto de 1982</b>, Por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 de 14 de abril, por el que se regularon los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados oficinales</p>	<p><b>RD561/1993</b>, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.</p>
<p><b>Directiva 91/507/CEE</b> de la Comisión de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxico farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos</p>	<p><b>RD561/1993</b>, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.</p>	<p><b>Real Decreto 223/2004</b>, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.</p>

<p><b>Directiva 2001/20/CE:</b> aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano</p>	<p><b>Real Decreto 223/2004,</b> de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.</p>	<p><b>Real Decreto 1090/2015,</b> de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.</p>
<p><b>Reglamento (UE) N°536/2014</b> del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.</p>	<p><b>Real Decreto 1090/2015,</b> de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Vigente</b></p>

Tabla 1. Tabla resumen de las diferentes normativas relacionadas con la investigación clínica que han existido en el régimen jurídico español (elaboración propia).

En la tabla 1, la primera normativa de la que se tiene constancia en el régimen jurídico español fue la Orden de 12 de agosto de 1963, por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963 que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas<sup>125</sup> (en adelante, ORD.1963)

*«Si antes de registrar una especialidad el interesado creyera necesario o conveniente realizar experiencias Clínicas en algún centro adecuado lo solicitará de la Dirección General de Sanidad. Acompañado a la instancia una memoria sobre el preparado, así como el documento que acredite la conformidad del director del establecimiento en el que se vayan a efectuar los ensayos y la de los facultativos que se responsabilizarán del trabajo.»*

El momento en el que esta normativa fue promulgada, tal y como se ha revisado con la evolución de la GCP, la investigación clínica no era una materia regulada en ninguna región geográfica. Desde de un punto de vista crítico, no debería dejarse a decisión del interesado el solicitar un registro de una especialidad la necesidad de realizar investigaciones en seres humanos, ya que era responsabilidad del gobierno la protección de la salud<sup>126</sup>, mediante el control de las autorizaciones de comercialización. Del mismo modo, es una norma muy laxa debido a que no delimitó ningún aspecto de la investigación clínica en cuanto a que era la definición de «*experiencias clínicas*», a los procesos de presentación, evaluación ni otros aspectos como el consentimiento informado de los pacientes.

Unos años más tarde, el Real Decreto 849/1970, de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas (en adelante, RD849/1970)<sup>127</sup>, no se destinó en su

---

<sup>125</sup>*Vid.* Artículo 21 de BOE número 248, de 16 de octubre de 1963. Disposición derogada.

<sup>126</sup>Cuando la ORD.1963 fue aprobada los desastres de la Talidomida revisados en este trabajo en la segunda generación de normas del medicamento estaban ocurriendo, por lo que no debe ser una sorpresa, que el legislador en el momento en el que la ORD.1963 fue promulgada no reparase en el concepto de la protección de la salud, ya que hasta la fecha no se tenía constancia de la existencia de este tipo de hechos.

<sup>127</sup>*Vid.* BOE número 82, 6 de abril de 1970.

exclusividad a la revisión de investigación clínica<sup>128</sup> en línea con la norma que le precedió- la ORD.1963-. En el RD849/1970<sup>129</sup>, las menciones a la investigación clínica son:

*«La dirección general de sanidad exigirá experiencias clínicas en centros adecuados y español/les en los siguientes casos:*

- *Nuevos principios activos solos o asociados.*
- *Indicaciones terapéuticas diferentes a las conocidas.*
- *Otros casos citados a los anteriores no son necesarios EC nacionales SI hay trabajos propios o ajenos publicados en revistas u otros medios ya sean nacionales o extranjeros.»*

*«Ensayos en centros españoles deben cumplir el nº21 de la orden 12 agosto de 1963. Además de en la solicitud incluir el fundamento/razón más un informe toxicológico.»*

El RD849/1970 definió en España por primera vez en qué situaciones era necesario completar experiencias clínicas en seres humanos. A pesar de esta novedad, se indicaba que el ensayo no sería necesario si existían publicaciones en revistas españolas o extranjeras, algo que podría tacharse de incongruente ya que es difícil comprender cómo era posible que se estuviesen realizando experiencias clínicas previas en nuestro país y el gobierno no tuviera constancia de ello. A pesar de no tener control el estado sobre las experiencias clínicas desarrolladas en nuestro país, el RD849/1970 fue anulado por el Tribunal Constitucional porque en la norma no se hacía referencia a que los ensayos clínicos deberían ser autorizados por el estado u órgano delegado.

---

<sup>128</sup>«Aunque el motivo de este Decreto era la posibilidad de calificar como publicitarias determinadas especialidades, contenía adicionalmente muchos puntos referentes a la memoria técnica y los estudios clínicos, como por ejemplo la exigencia de aportar ensayos clínicos para cualquier principio activo nuevo y adjuntar datos de estabilidad en la memoria analítica» Cfr. M.R. BUHIGAS CARDÓ, J.M. SUÑE NEGRE, E. BEL PRIETO, «La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1944 y 1992. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos en la legislación oficial durante este periodo». Ars Pharmaceutica, Volumen 54, 2013, pp.24-31.

<sup>129</sup>Vid. Artículo 5 y 6 de RD849/1970.

El 1 de agosto de 1975 se publicó una circular<sup>130</sup> de la Dirección General de Sanidad, la cual no se ha conseguido encontrar para el análisis de este trabajo, por lo que hasta que se aprobó el Real Decreto 944/1978, 14 de abril, por el que se regularon los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados oficinales<sup>131</sup> (en adelante, RD944/978<sup>132</sup>), España no tuvo una norma clara en materia de ensayos clínico.

El RD944/1978, desde una perspectiva actual centrados en la ética y los derechos humanos comenzó a ser una norma de características más modernas y más próxima a las vigentes en la actualidad. En la introducción se menciona que se acepta universalmente que la utilización humana de cualquier medicamento, ya sea con fines terapéuticos o profilácticos, exige la realización previa de ensayos clínicos con criterios científicos rigurosamente válidos que aseguren tanto la eficacia terapéutica como la seguridad propia del medicamento<sup>133</sup>. De acuerdo al trabajo de VIEITEZ, los ensayos clínicos se muestran como necesarios e indispensables a partir de la LGS, ya que para recibir la autorización de comercialización de los medicamentos es necesaria la existencia de ensayos clínicos, pero de acuerdo al RD944/1978 sería necesario haber realizado ensayos clínicos en los medicamentos previamente a su utilización, y por consiguiente se entiende que a su autorización.

El RD944/978 menciona los «*prioritarios derechos*» de los hombres enfermos y sanos voluntarios en los que han de realizarse los ensayos, así como la OMS, el consejo de Europa<sup>134</sup> y otros organismos nacionales e internacionales fueron claros ante la idea de la indispensabilidad de los ensayos clínicos. La finalidad del RD944/1978 fue adecuar y ampliar los requisitos con las normas vigentes en ese momento en España, una de ellas

---

<sup>130</sup>*Vid.* M.V. DIOS VIEITEZ, «Ensayos clínicos con medicamentos: Cuestiones jurídico-administrativas» Revista Jurídica de Navarra, número 17, 1994, pp. 37-58. En el mencionado trabajo se puede encontrar alusión por parte de VIEITEZ a la existencia de esta circular, que tal y como se comenta en este trabajo, no se ha podido revisar para su análisis.

<sup>131</sup>*Vid.* BOE número 108, 6 de mayo de 1978. Disposición derogada.

<sup>132</sup>El RD944/1978 hace referencia a las normativas previas a nivel nacional como la ORD.1963 y a la orden 1 agosto de 1975 como las normativas vigentes hasta ese momento.

<sup>133</sup>En comparativa con la orden del 12 de agosto de 1963 se reflejó la protección de la salud por parte del estado.

<sup>134</sup>*Vid.* La información en línea con relación al Consejo de Europa: <https://www.coe.int/es/web/compass/council-of-europe> [Fecha de consulta: 10 de mayo de 2022].

desaparecida<sup>135</sup>, y la previa a esta, el RD849/970, que dejó a libre elección al solicitante de la comercialización del medicamento la realización de «*experiencias clínicas*» en personas. El RD944/1978 se compone de 9 artículos, la mayoría de ellos novedosos frente a las normativas previas, entre las que se introdujo:

*«La definición de ensayo clínico<sup>136</sup>, la función de la dirección General de Ordenación Farmacéutica y Asistencia Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social<sup>137</sup>, lugar de realización de los ensayos clínicos<sup>138</sup>, comités de ética, función y composición<sup>139</sup>, sustancias que deben ser sometidas a ensayo clínico<sup>140</sup>, documentación necesaria a presentar<sup>141</sup>, direcciones generales de la ordenación farmacéutica y asistencia sanitaria<sup>142</sup> tendrán el poder de suspender un ensayo, el Ministerio de sanidad tendrá el poder de dictar normas complementarias si fuese necesario<sup>143</sup>».*

De especial interés en esta norma es que entre en las disposiciones finales, los centros hospitalarios tenían 6 meses para formar sus comités siendo esta la primera referencia que se encuentra para este órgano de evaluación, así como su composición.

---

<sup>135</sup>Como se ha comentado anteriormente, la orden 1 de agosto de 1975. no se ha podido analizar como parte de este trabajo evaluar y la calidad con la que se llevaron a cabo los ensayos clínicos en el periodo 1975-1978 en España.

<sup>136</sup>Vid. Artículo 1 RD944/1978.

<sup>137</sup>Vid. Artículo 2 RD944/1978.

<sup>138</sup>Vid. Artículo 3 RD944/1978.

<sup>139</sup>Vid. Artículo 4 RD944/1978.

<sup>140</sup>Vid. Artículo 6 RD944/1978. A pesar de que la información incluida en el artículo 6 de sustancias podría asemejarse a lo mencionado en el artículo 5 del RD849/1970 queda mucho más ampliada en el RD944/1978 ya que incluye estructuras químicas o principios activos nuevos (incluyendo excipientes), combinaciones nuevas de medicamentos conocidos, modificaciones fármaco-galénicas (incluidas las de liberación retardada de medicamentos). Además de nuevas posologías, vías de administración o formas farmacéuticas de medicamentos existentes.

<sup>141</sup>Vid. Artículo 7 RD944/1978.

<sup>142</sup>Vid. Artículo 8 RD944/1978.

<sup>143</sup>Vid. Artículo 9 de RD944/1978.

Para finalizar con RD944/1978, una novedad particular y reseñable, es que se indicó de una forma explícita que se derogaban todas las normativas previas, siendo la primera vez que se recoge este hecho en una normativa de investigación clínica en España. Hasta la fecha, la orden 12 agosto 1963 en su artículo 21 fue la primera reseña a la investigación clínica en España, o al menos, que se tenga constancia de ello y no había sido derogado por las normativas posteriores hasta la creación de este RD, 15 años después.

En el año 1982, se publicó la Orden 3 de agosto de 1982, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos<sup>144</sup> (en adelante, ORD.1982). Con esta orden el legislador pretendió regular los aspectos que dejó abiertos el RD944/1978, estableciendo la necesidad de normas complementarias que aseguren los fundamentos básicos de ética y calidad. Con esta orden, es la primera vez que se introduce el término de calidad<sup>145</sup> e insiste en el estricto respeto a la libertad de aceptación por parte del hombre enfermo o sano. Bien es cierto que la norma habla de las ICH de Helsinki y Tokio<sup>146</sup>, así como recomendaciones de la OMS, y por primera vez menciona como tal la libertad de aceptación en normativa española.

A continuación, en la Tabla 2, se puede revisar que en el Capítulo I de la ORD.1982 se definieron roles que no se habían tenido en cuenta hasta la fecha y que en la actualidad consideramos como indispensables<sup>147</sup>, se acotó la definición de ensayo clínico<sup>148</sup> y se contemplaron las posibilidades que existían a la hora del diseño de un ensayo clínico de acuerdo a su protocolo o como serían los lugares en los que podrían llevarse a cabo<sup>149</sup> o condiciones de los productos sometidos a ensayo<sup>150</sup>. Con relación a los Capítulos IV y Capítulo V se contempla la intervención más exhaustiva de un órgano del gobierno en los ensayos clínicos, y en el Capítulo IV, se menciona la autorización de un ensayo clínico,

---

<sup>144</sup>*Vid.* BOE número 192, 12 de agosto de 1982. Disposición derogada.

<sup>145</sup>En el RD944/1978 tan solo se indicaba que debía asegurarse la eficacia, seguridad y el respeto por la ética de los participantes, pero en ningún momento se reseñó la importancia de la calidad.

<sup>146</sup>Este hecho es reseñable ya que, hasta la fecha, se habían recogido las normas éticas, pero no expresado como tal la libertad de aceptación del paciente.

<sup>147</sup>*Vid.* Artículo 1 ORD.1982.

<sup>148</sup>*Vid.* Artículo 6 ORD.1982.

<sup>149</sup> *Vid.* Artículo 7 ORD.1982.

<sup>150</sup>*Vid.* Artículo 8 ORD.1982.

los tiempos que podría conllevar y definir los calendarios de actuación a nivel nacional. En el Capítulo V, se describe como el gobierno delegará en las diferentes autoridades la supervisión y control de las infracciones junto con las consecuentes sanciones<sup>151</sup>. Por último, en esta norma se añadieron anexos a la orden con el fin de guiar en la preparación y ejecución de un ensayo clínico en aspectos a rasgos generales relacionados con la presentación de un ensayo clínico, y aspectos a tener en cuenta.<sup>152</sup>

---

<sup>151</sup>*Vid.* Artículos XVI y XVII de ORD.1982.

<sup>152</sup> *Vid.* Los diferentes anexos en la ORD.1982: *Anexo I: Consentimiento del sujeto por escrito, Anexo II: Consentimiento Informado del paciente ante testigo, Anexo III: Solicitud de ensayo clínico, Anexo IV: Ítems que debe considerar un protocolo de ensayo clínico, Anexo V: Compromiso del Investigador, Anexo VIa: Aceptación del comité de ensayos clínicos, Anexo Vib: Aceptación de tutela del comité de ensayos clínicos, Anexo VII: Conformidad del director del Hospital.»*

<p><b>Capítulo I:</b></p> <p><b>Personas o entidades que intervienen en el ensayo clínico</b></p>	<p><b>Capítulo II:</b></p> <p><b>Tipología del ensayo</b></p>	<p><b>Capítulo III:</b></p> <p><b>Condiciones objetivas del ensayo</b></p>	<p><b>Capítulo IV:</b></p> <p><b>Tramitaciones administrativas e información</b></p>	<p><b>Capítulo V:</b></p> <p><b>Inspecciones, infracciones y sanciones administrativas.</b></p>
<p>Artículo I: Promotor</p> <p>Artículo II: Investigador</p> <p>Artículo III: Monitor</p>	<p>Artículo VI: Clase de ensayos clínicos</p>	<p>Artículo VII: Centros de realización de los ensayos clínicos.</p> <p>Artículo VIII: Condiciones de los productos farmacéuticos susceptibles de ser sometidos a ensayos clínicos.</p>	<p>Artículo IX: Autorización</p> <p>Artículo X: Protocolización del ensayo clínico.</p> <p>Artículo XI: Modificación del ensayo clínico.</p> <p>Artículo XII: Terminación</p> <p>Artículo XIII: Continuidad</p>	<p>Artículo XV: Autoridades para supervisión</p> <p>Artículo XVI: Infracciones</p> <p>Artículo XVII: Sanciones</p> <p>Artículo XVIII: Competencias y procedimiento.</p>

			Artículo XIV: Información del ensayo clínico.	
--	--	--	---	--

Tabla 2. Tabla descriptiva indicando las novedades introducidas por la ORD.1982 (elaboración propia).

La LGS introdujo que durante la evaluación de autorización para comercialización de los medicamentos debía demostrarse el cumplimiento de las garantías de eficacia, tolerancia, pureza y estabilidad que marcara la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones de aplicación, así como indicarse la necesidad de realización de ensayos clínicos controlados<sup>153</sup>. A su vez, la L25/1990, se encargó de regular los ensayos clínicos con medicamentos en el Título III junto con el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos<sup>154</sup> (en adelante, RD561/1993) determinando las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en los ensayos clínicos, derogando el RD944/1978 y la ORD.1982 (*Vid.* tabla 1).

El RD561/1993 introdujo en nuestra organización la calificación de productos en fase de investigación clínica (en adelante, PEI<sup>155</sup>) para las nuevas entidades químicas y/o biológicas. La administración buscaba velar con esta nueva normativa por la realización de ensayos clínicos en humanos seguros, que mantuviesen la integridad física, así como proteger los derechos de los sujetos. En línea con lo indicado anteriormente con la LGS y la L25/1990, los resultados obtenidos de los ensayos serían válidos para la solicitud de autorización de comercialización de dichos productos en España, en línea con la LGS y L25/1990.

*Grosso modo*, el RD561/1993 buscó definir aún más el ensayo clínico, todos los intervinientes<sup>156</sup> y/o procesos a seguir. Se perseguía la estandarización tanto a nivel nacional como internacional para que dichos datos pudieran ser extrapolados a otros estados miembros, del mismo modo que se perseguía que los otros estados miembros estandarizasen sus normativas, este hecho viene definido por ser una transposición de la

---

<sup>153</sup>*Cfr.* Artículo 95.4 de LGS.

<sup>154</sup>*Vid.* BOE número 114, de 13 de mayo de 1993. Disposición derogada.

<sup>155</sup>*Vid.* Artículo 9 de RD561/1993.

<sup>156</sup>Desde el punto de vista de este trabajo, es interesante la revisión del papel del farmacéutico en la realización del ensayo clínico bajo el RD561/1993 en el trabajo de SACRISTÁN *et al.*, *Vid.* J.A. SACRISTÁN, E. BOLAÑOS «Papel de los servicios de farmacia en la realización de ensayos clínicos: Punto de vista de la industria farmacéutica». *Farmacia Hospitalaria*, volumen 19 (6), 1995, pp. 364-367.

Directiva 91/507/CEE de la Comisión de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxico farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos<sup>157</sup> (en adelante, D91/507/CEE). No se puede indicar que las diferencias como tal sean tan marcadas a rasgos generales como ocurrió en el pasado entre otras normativas, a pesar de esto, las novedades que pueden encontrarse en esta nueva norma quedan recogidas<sup>158</sup> en:

*«Por primera vez aparece la definición de PEI<sup>159</sup>, el seguro de los ensayos clínicos<sup>160</sup>, incluye la Buena Práctica Clínica, no siendo solo una referencia en la parte de contextualización de la norma como las anteriores<sup>161</sup>, muestras para investigación clínica<sup>162</sup>, aspectos económicos<sup>163</sup>, archivo de documentación<sup>164</sup>, publicaciones<sup>165</sup>, uso compasivo<sup>166</sup>, contempla como promotor al investigador<sup>167</sup>, regula la importación de los productos a ser utilizados en el ensayo clínico<sup>168</sup>, acreditación de los comités por la Autoridad reguladora de la comunidad*

---

<sup>157</sup>Vid. DOCE, número 270, de 26 de septiembre de 1991. Disposición derogada.

<sup>158</sup>La gran mayoría de estas novedades tienen el propósito de alinear todos los procesos de trabajo, buscando una alta calidad en los datos obtenidos de estos estudios clínicos porque como se ha reseñado serían la base y razón mediante la cual se concederá al solicitante la autorización de comercialización de este fármaco en España y en otros estados miembros de la UE.

<sup>159</sup>Vid. Artículo 9 de RD561/1993.

<sup>160</sup>Vid. Artículo 13 de RD561/1993.

<sup>161</sup>Vid. Artículo 17 de RD561/1993.

<sup>162</sup>Vid. Artículo 18 de RD561/1993.

<sup>163</sup>Vid. Artículo 20 de RD561/1993.

<sup>164</sup>Vid. Artículo 21 de RD561/1993.

<sup>165</sup>Vid. Artículo 22 de RD561/1993.

<sup>166</sup>Vid. Artículo 23 de RD561/1993.

<sup>167</sup>Vid. Artículo 25 de RD561/1993.

<sup>168</sup>Vid. Artículo 33 de RD561/1993.

*autónoma*<sup>169</sup>, *Productos sanitarios. Ensayos clínicos*<sup>170</sup> y por último *estructuración y documentación de producto en fase de investigación*<sup>171</sup>».

Por último, cabe especial atención la búsqueda constante en el aumento de la calidad y veracidad de los datos obtenidos<sup>172</sup>, la alta protección de los pacientes participantes con diversas medidas, y entre ellas, la acreditación de los comités<sup>173</sup>, junto con un estrecho seguimiento del producto en fase de investigación<sup>174</sup> de todos los estudios realizados con dicha estructura química y biológica<sup>175</sup>.

La D2001/20/CE, al igual que en su momento el RD561/1993, continuó el trabajo de aproximar las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas entre los estados miembros con relación a la aplicación de la GCP. La D2001/20/CE conllevó cambios en otras normativas nacionales. La Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social<sup>176</sup> (en adelante, L53/2002) dotó de la necesaria cobertura legal para trasponer la D2001/20/CE en el RD223/2004. Del mismo modo, se tuvo en cuenta para la redacción del RD223/2004 la ley de autonomía del paciente o Ley

---

<sup>169</sup>Vid. Artículo 39 de RD561/1993.

<sup>170</sup>Vid. Disposición adicional primera de RD561/1993.

<sup>171</sup>Vid. Anexo 7 de RD561/1993.

<sup>172</sup>E. COBO, «Papel ético del estadístico en la experimentación humana». *Qüestiió*, Volumen 23, 1999, pp. 155-165.

<sup>173</sup>Vid. Artículo 39 de RD561/1993.

<sup>174</sup>Vid. Artículo 9 y anexo 7 de RD561/1993.

<sup>175</sup>Vid. M.C. VIDAL CASERO, «La evolución de la reglamentación de los medicamentos desde la promulgación de la ley del medicamento en 1990. Periodo 1990-2000. Su problemática», volumen 8, número 2, julio-diciembre 2000, pp.95-110. En el cual se realiza una revisión de todo el panorama regulatorio en España con relación al medicamento en la década, siendo de especial interés en este trabajo las conclusiones de M.C. VIDAL CASERO en la que remarca el aumento de la regulación en la década en este campo, pero que a pesar de ello, existían inconcreciones con relación al producto en fase de investigación clínica así como los problemas relativos al consentimiento informado en las poblaciones especiales (niños, ancianos y personas con autonomía disminuida).

<sup>176</sup>Vid. BOE número 313, de 31 de diciembre de 2022. La norma introdujo en su artículo 125 diversas modificaciones sobre el título 3 de la L25/1990.

41/2002<sup>177</sup> (en adelante, L41/2002) en materia de información y documentación clínica que será revisado ampliamente en un capítulo posterior destinado al consentimiento informado del paciente. En línea con otras normas previas, se reseñó en el RD223/2004<sup>178</sup> la obligatoriedad de tener en cuenta los principios básicos de la realización de ensayos clínicos fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano reflejados en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo<sup>179</sup>, a la vez que mencionan por primera vez la adecuada protección de los datos personales<sup>180</sup>.

Desde un punto de vista administrativo, con el RD223/2004, se buscaban nuevos procedimientos para la autorización con el fin de agilizar y hacer más sencillos los trámites existentes. Por ejemplo, con relación a los estudios multicéntricos, se estableció un comité de referencia que emitirá dictamen único, así como que la creación el centro coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

El RD223/2004 fue la normativa más longeva en España en materia de ensayos clínicos, un total de 11 años, durante los cuales se promulgó la L29/2006<sup>181</sup>, se establecieron los principios y directrices GCP, los requerimientos para la autorización de la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano mediante los instrumentos normativos como la Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas

---

<sup>177</sup>*Vid.* Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

<sup>178</sup>*Vid.* E. ASENSI PALLARÉS, I. PINEDO GARCÍA «Capítulo 3: Aspectos legales de los ensayos clínicos», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*, Merck, 2017, Sin paginación.

<sup>179</sup> 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. *Vid.* BOE número 251, de 20 de octubre de 1999.

<sup>180</sup>En el momento de la entrada en vigor del RD223/2004, la ley de protección de datos vigente en España era la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

<sup>181</sup> La L29/2006 derogó a la L25/1990 y en concreto, en el foco de este estudio, el Título 3, destinado a los ensayos clínicos. Es importante recordar que la L29/2006 fue derogada por el RDL1/2015. No obstante, el RDL1/2015, conservó en su texto, sin ninguna modificación, las mismas directrices que la L29/2006 con relación a los ensayos clínicos.

respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos <sup>182</sup> (en adelante, D2005/28/CE) y la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.<sup>183</sup> (en adelante, SCO256/2007). Lamentablemente, a pesar de este periodo normativo que pretendía mejorar la gestión y realización de la investigación clínica, durante los últimos años de vigencia del RD223/2004 se publicaron diferentes análisis públicos y críticas que reseñaban la elevada complejidad del procedimiento de autorización de los ensayos dada la elevada carga burocrática que suponía en la UE<sup>184</sup>. La respuesta ante esta serie de problemas fue la elaboración de guías que permitiesen mejorar la situación, a pesar de ello, el 16 de abril de 2014 se publicó el R536/2004 derogando la Directiva anterior, con intenciones claras de simplificar el proceso y disminuir la burocracia en la gestión y autorización de los ensayos clínicos en la UE.

El R536/2014 establece procedimientos comunes en los estados miembros para que cooperen entre sí en la evaluación de estudios de investigación clínica, mediante una posición única y común, dejando fuera de esta cooperación algunos aspectos de carácter nacional<sup>185</sup>. Además, se marcan plazos de evaluación más tasados, manteniéndose la autorización tácita y eliminando plazos mínimos para la emisión de la autorización. En

---

<sup>182</sup>Vid. DOUE, número 91, de 9 de abril de 2005.

<sup>183</sup>Vid. BOE número 38, de 13 de febrero de 2007.

<sup>184</sup>Uno de los restos en la actualidad es conseguir un modelo de contrato único ya que algunos trámites excesivamente burocráticos consiguieron ser resueltos con el cambio de la regulación del RD223/2004 al RD1090/2015, Cfr. la opinión de J. CUBERO HERRANZ «*Si ya hemos conseguido que no sea preceptiva la firma de una conformidad del centro y que el contrato de un ensayo clínico se pueda firmar en la fase inicial de gestión documental... ¿No parecería lógico disponer de un modelo de contrato unificado en la gestión, que los departamentos jurídicos de los grandes laboratorios conocieran al dedillo el “modelo de contrato español” y no perdiéramos tiempo en traducciones, correcciones y negociaciones de cláusulas innecesarias? A ojos de cualquier gestor, la respuesta es obvia: Si, parecería lógico*» Cfr. J. CUBERO HERRANZ, «Capítulo 7: Contratos. Financiación de estudios», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*, Merck, 2017, Sin paginación.

<sup>185</sup>Los aspectos que el R536/2014 considera que son de carácter nacional son la evaluación de los aspectos éticos, el consentimiento informado y los mecanismos de compensación.

aras de promocionar la investigación promovida por investigadores académicos, introduce el concepto de «*ensayo clínico de bajo nivel de intervención*»<sup>186</sup>. El R536/2014 ocasionó que, en España, el 4 de diciembre de 2015, se publicase el RD1090/2015. Esta nueva normativa continúa persiguiendo los mismos estándares éticos que las normas precedentes y el seguimiento de los preceptos recogidos en la L41/2002. A pesar de que las bases éticas del RD1090/2015 sean las mismas que otras normas anteriores, el RD1090/2015 introdujo como novedades<sup>187</sup> su apoyo en la Ley 26/2011, de 1 de agosto, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad<sup>188</sup> (en adelante, L26/2011), la creación de los Comités de Ética e Investigación con medicamentos<sup>189</sup> (en adelante, CEIm) apoyándose en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica<sup>190</sup> (en adelante, LIB) y la creación del REec.

El RD1090/2015 se apoya en la L26/2011, por la cual se adapta la normativa de la convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad buscando un contexto de máxima transparencia. Del mismo modo, busca fomentar la investigación de medicamentos huérfanos y poblaciones poco representadas en la investigación clínica como son los niños, mujeres y ancianos.

Con relación a los diferentes intervinientes en los ensayos clínicos, el RD1090/2015 integró a los comités éticos de investigación clínica de acuerdo a lo establecido en LIB.

---

<sup>186</sup>Vid. Artículo 2.3 del R536/2014. En este nuevo tipo de ensayos clínicos se relajan las normas en aspectos como la monitorización o el archivo maestro del estudio sin menoscabar la seguridad de los sujetos participantes.

<sup>187</sup>L. SANZ, M. FERRIT, P.M. PUGA, A. RAMÍREZ-NAVARRO. «Novedades introducidas por el nuevo Real Decreto legislativo 1090/2015 de ensayos clínicos con medicamentos en España». *Ars Pharmaceutica*, número 4, volumen 57, 2016, pp. 147-151.

<sup>188</sup>Vid. BOE número 184, de 2 de agosto de 2011.

<sup>189</sup>Cfr. Con la ponencia del I congreso de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación de I. GALENDE.  
[https://www.researchgate.net/profile/Ines-Galende/publication/277308930\\_Panorama\\_actual\\_de\\_los\\_CEICCEI\\_en\\_Espana/links/5566e76008aefcb861d1b798/Panorama-actual-de-los-CEIC-CEI-en-Espana.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Ines-Galende/publication/277308930_Panorama_actual_de_los_CEICCEI_en_Espana/links/5566e76008aefcb861d1b798/Panorama-actual-de-los-CEIC-CEI-en-Espana.pdf) [Fecha de consulta: 17 de julio de 2022].

<sup>190</sup>Vid. BOE número 159, de 3 de julio de 2007.

La LIB<sup>191</sup> recoge que los comités éticos de investigación clínica<sup>192</sup> dejarían de existir en el momento en el que se constituyesen los comités de ética de la investigación, así como de prever la creación de una autoridad nacional de comités de ética de la investigación<sup>193</sup>. El RD1090/2015 establece que los comités éticos de investigación debían ser acreditados como CEIm<sup>194</sup>, así como de indicar que únicamente la AEMPS será la encargada de emitir la decisión única de los ensayos con medicamentos. Con relación a la creación del REec, en L29/2006<sup>195</sup> ordena que debe ponerse a disposición de los ciudadanos una página *web* (en línea) con información sobre los ensayos clínicos autorizados. El RD1090/2015 se encargó de desarrollar este artículo con la creación del REec<sup>196</sup>, siendo obligatorio el registro de todos los estudios clínicos con medicamentos dejando el resto de estudios a decisión del promotor.

Hasta el momento, hemos indicado que el motivo principal para la elaboración del RD1090/2015 fue llevar a cabo la trasposición del R536/2014 junto con los aspectos introducidos, pero no desarrollados de otras normativas nacionales. No obstante,

---

<sup>191</sup>*Vid.* «Un nuevo marco legal para el desarrollo de la Investigación Biomédica en España», Faus & Moliner, cápsula 94, incluido en «100 cápsulas, Boletín de Información Jurídica», Adria e hijos, primera edición, 2008, pp-71-73.

<sup>192</sup>*Vid.* Disposición transitoria tercera. Comités Éticos de Investigación Clínica. LIB.

<sup>193</sup>La función de esta autoridad es que se encargarse de los aspectos generales de coordinación del registro de los Comités. *Vid.* Preámbulo de la norma RD1090/2015.

<sup>194</sup>*Vid.* F. ABADA SANTOS, D. OCHOA MAZARRO, M. ORTEGA GÓMEZ, «Capítulo 4: CEIm, composición y funciones», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*, Merck, 2017, Sin paginación.

*Cfr.* Los criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm. Enlace en línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf> [Fecha de consulta: 4 de noviembre de 2021] y la revisión con realizada por FONSECA con relación a las competencias de su informe, *Vid.* F. FONSECA, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», en J. FAUS, J. VIDA (directores). *Tratado de Derecho Farmacéutico*, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 321-326.

<sup>195</sup>*Vid.* Artículo 62 de L29/2006. Es importante recordar que la L29/2006 fue derogada por el RDL1/2015. No obstante, el RDL1/2015, conservó en su texto, sin ninguna modificación, las mismas directrices que la L29/2006 con relación a los ensayos clínicos, *Cfr.* Artículo 62 de RDL1/2015.

<sup>196</sup>Este registro público, será revisado en este trabajo de investigación, así como se expondrán análisis y datos obtenidos de este en el próximo capítulo.

partiendo de esta generalidad existen ciertos matices que hay que analizar con detenimiento, el R536/2014 tomó como fecha de aplicación para los estados miembros no antes de mayo de 2016. En el caso de España, dado que existía la necesidad de realizar mejoras, fue aconsejable no esperar hasta la fecha de aplicación del Reglamento, adaptando de este modo los procedimientos nacionales a la nueva regulación para mantener la posición competitiva de España a nivel europeo y mundial en la investigación clínica. El RD1090/2015 entró en vigor el 13 de enero de 2016<sup>197</sup>, siendo de aplicación para todas las solicitudes de autorización de un ensayo clínico o modificaciones sustanciales, o notificaciones referentes a los ensayos clínicos autorizados en marcha o que no hubiesen presentado un informe de resultados para la mencionada fecha. Con relación a la aplicación del R536/2014 para todos los estados miembros comenzó el 31 de enero de 2022, y hasta el 30 de enero de 2023, los promotores de ensayos clínicos podían decidir si solicitar la autorización para el ensayo clínico a través del portal CTIS<sup>198</sup> o del portal ECM<sup>199</sup> en el caso de España.

---

<sup>197</sup>De acuerdo al documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínico en España. *Vid.* En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962> . [Este documento está en continua revisión por parte de la AEMPS y no existe un histórico de las diferentes versiones previas, en el mismo enlace la AEMPS superpone las nuevas versiones. La última fecha de última consulta: 19 de febrero de 2023].

<sup>198</sup>El portal CTIS se ha desarrollado para armonizar el proceso de solicitud, evaluación y supervisión de los ensayos clínicos en el espacio económico europeo. El portal CTIS comenzó a ser utilizado el 31 de enero de 2022. Enlace en línea al portal: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-for-sponsors/> [Fecha de consulta: 2 de febrero de 2022].

<sup>199</sup>Portal en línea para la presentación de ensayos clínicos iniciales o modificaciones sobre ensayos ya aprobados a la AEMPS de forma telemática. Enlace en línea al portal: <https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do> . [Fecha de consulta: 6 de junio de 2020].

## II. PANORAMA ACTUAL EN LA UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA.

### 1. Portales para la presentación y evaluación de ensayos clínicos a los CEIm y autoridades reguladoras: Portal ECM versus Portal CTIS.

El RD1090/2015 fue elaborado con la finalidad de incluir el R536/2014 en la normativa nacional, y preparar el entorno regulatorio, como en el resto de estados afectados para el 30 de enero de 2022, a la par que, desde el 1 de enero de 2016, implementó cambios en la organización a nivel nacional para la evaluación de los ensayos clínicos previos a la evaluación armonizada a nivel europeo.

Los ensayos clínicos presentados y evaluados por la AEMPS en el periodo del 1 de enero de 2016 hasta el 31 de enero de 2022 exclusivamente podían ser presentados por los promotores de ensayos clínicos a través del portal ECM<sup>200</sup> de la AEMPS estandarizándose así los tres tipos de solicitud posibles en un ensayo clínico<sup>201</sup> en España.

---

<sup>200</sup> Con la llegada del portal ECM, se generó un cambio en la organización de cómo se llevaba a cabo la evaluación y aprobación de un ensayo clínico en España. Gracias al portal ECM se estableció el uso de la vía electrónica de determinados escritos, comunicaciones y solicitudes relativos a los procedimientos establecidos en el RD223/2004. Para más información con relación a este asunto *Vid.* Resolución de 16 de octubre de 2009, de la Subsecretaría, por la que se autoriza la presentación a través del registro electrónico del departamento de determinados escritos, comunicaciones y solicitudes relativos a ensayos clínicos con medicamentos dirigidos a Comités Éticos de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

<sup>201</sup> Los tipos de solicitudes se pueden agrupar en presentación inicial, presentación de un ensayo clínico en trámite y presentación de un ensayo clínico autorizado. *Vid.* En línea: [https://sede.aemps.gob.es/usoHum/ensaClin/portal\\_ensaClinicos.html#anclaTop](https://sede.aemps.gob.es/usoHum/ensaClin/portal_ensaClinicos.html#anclaTop) [Fecha de consulta: 21 de diciembre 2020]

La documentación que debía ser subida al portal ECM para el envío de una solicitud, bajo el R536/2014 quedó dividido en parte I<sup>202</sup> y en parte II<sup>203</sup>, siendo responsabilidad<sup>204</sup> de la AEMPS la evaluación<sup>205</sup> de la parte I y de los CEIm la parte II<sup>206</sup>.

De este modo, con esta división de la documentación en parte I y parte II en la evaluación de los ensayos clínicos, España se convirtió en uno de los primeros estados miembros en adaptar el modelo de presentación dividido en dos partes, a través del portal nacional de la AEMPS o portal ECM hasta la fecha de aplicación total del R536/2014. La aplicación plena del R536/2014<sup>207</sup> como se ha indicado en este trabajo fue el 30 de enero de 2022, anunciado, el 13 de julio de 2021<sup>208</sup> por la EMA en el diario oficial de la UE, la decisión de la agencia acerca de la plena funcionalidad del portal del Sistema de Información de

---

<sup>202</sup>Vid. Artículo 20. A de RD1090/2015. La parte I incluirá los aspectos que se enumeran dentro del artículo 6 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

<sup>203</sup>Vid. Artículo 20. B de RD1090/2015. La parte II incluirá los aspectos que se enumeran dentro del artículo 7 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. La evaluación relacionada con lo recogido en el párrafo h) del apartado 1 de dicho artículo 7 debe incluir las previsiones en relación con la recogida, almacenamiento y posible uso futuro de las muestras biológicas de los sujetos del ensayo obtenidas en el propio centro o en centros colaboradores, incluidas las muestras de preselección de sujetos, asegurando que no se lleve a cabo procedimiento alguno que impida en el futuro la aplicación de lo dispuesto en artículo 3.2 del Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre.

<sup>204</sup>Vid. Artículo 20.3 de RD1090/2015. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm acordarán en el «*memorando de colaboración*» la distribución de responsabilidades para la evaluación de las solicitudes.

<sup>205</sup>Vid. El Memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos. En línea:

[https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando\\_CEIMS.pdf](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf) [Fecha de consulta: 22 de diciembre de 2022].

<sup>206</sup>Vid. Anexo I publicado por la AEMPS con relación a la documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o en el Portal CTIS. Enlace en línea:

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf> [Fecha de consulta: 31 de enero de 2022].

<sup>207</sup>En todos los países de la UE y del Espacio Económico Europeo (Islandia, Liechtenstein y Noruega).

<sup>208</sup>Vid. Nota de prensa publicada en línea:  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32021D1240&from=ES>  
[Fecha de consulta: 18 de julio de 2021].

Ensayos Clínicos (CTIS) y la base de datos de ensayos clínicos. El R536/2014 es una norma que pretende armonizar la presentación, evaluación y supervisión de los procesos relacionados con los ensayos clínicos en la UE a través de CTIS con la finalidad de mantener altos estándares de calidad que preservan la seguridad de los sujetos de estudio.

El portal CTIS será el único lugar por el que podrá enviarse toda la documentación de los ensayos clínicos en los países afectados por el R536/2014. La entrada en funcionamiento del portal CTIS<sup>209</sup> supuso la llegada de planes estratégicos<sup>210</sup> para los tres años siguientes a su lanzamiento, dando lugar a una adaptación y transición exitosa a la nueva forma de presentar y evaluar los ensayos clínicos en la UE del siguiente modo<sup>211</sup>:

- Desde el 31 de enero de 2022 al 31 de enero de 2023: Los promotores que deseen llevar a cabo un ensayo clínico en España podrán realizarlo o bien a través del portal ECM o bien a través del portal CTIS.
- A partir del 31 de enero de 2023 todas las solicitudes iniciales de un ensayo clínico deberán ser completadas a través del portal CTIS.
- Desde el 31 de enero de 2022 hasta el 31 de noviembre de 2024 los ensayos clínicos en curso, podrán continuar siendo evaluados por su proceso regulatorio previo, en el caso de España, a través del portal ECM o realizar su transición al portal CTIS.
- Por último, del 31 de enero de 2025 en adelante, se requerirá que todos los estudios en curso hayan comenzado o no en el portal CTIS, sean transferidos a este portal si continuarán con centros activos en la UE para el 30 de enero de 2025.

---

<sup>209</sup>*Vid.* El vídeo «Clinical Trial in the EU» para comprender el proceso regulatorio comenzando en la UE desde el 31 de enero de 2022. Enlace en línea: <https://youtu.be/0nQ2ABHa9L0> [Fecha de consulta: 3 de febrero de 2022].

<sup>210</sup>*Vid.* La guía formativa compuesta de diferentes módulos de como trabajar en el portal CTIS. Enlace en línea: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-ctis-training-material-catalogue\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-ctis-training-material-catalogue_en.pdf) [Fecha de consulta: 10 de marzo de 2022].

<sup>211</sup>*Vid.* Las disposiciones publicadas por la AEMPS para el periodo de transición de los próximos años. Enlace en línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/ensayos/Traduccion-Regulation-536-2014.pdf> [Fecha de consulta: 12 de noviembre de 2022].

### A. Características de los estudios evaluados a través del Portal ECM:

El portal ECM, se encuentra desde la implementación del RD1090/2015, el 13 de enero de 2016, en el ocaso de su funcionamiento. Desde un punto de vista metodológico, podríamos hablar de dos momentos temporales claramente definidos. El periodo desde el 13 de enero de 2016 hasta 31 de enero de 2023 en el que el inicio de evaluación de nuevos ensayos clínicos podría comenzar en este portal y un segundo periodo a partir del 1 de febrero de 2023 hasta el 31 de noviembre de 2024 en el que tan solo podrán presentarse cambios a ensayos clínicos ya autorizados previamente, pero que o bien, deberán cerrar sus centros antes de 30 de enero de 2025 o deberán ser transferidos al portal CTIS.

Anteriormente, se ha indicado que tanto el R536/2014 como el RD1090/2015 buscaron unos tiempos de evaluación más tasados; por ejemplo, en el caso de una solicitud inicial, el calendario de evaluación que se debe seguir por la AEMPS y los CEIm para los estudios presentados a través del portal ECM es el recogido en la figura 1.

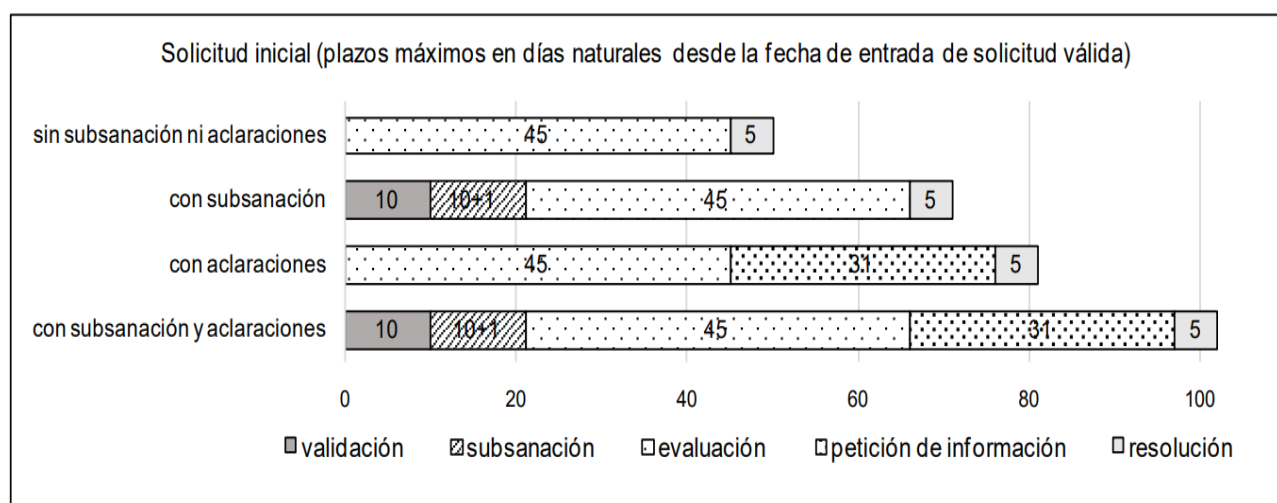


Figura 1. Calendario de evaluación para una solicitud inicial realizada a través del portal ECM<sup>212</sup>.

<sup>212</sup>Tomado de documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España.

El tiempo máximo, agotando todos los plazos de validación, subsanación, evaluación, petición de información y resolución será de un total de 102 días máximo en los que el promotor recibirá la autorización o desestimación por parte de la AEMPS<sup>213</sup> tras la evaluación de toda la documentación necesaria a aportar para la evaluación del estudio. No obstante, hay que tener en cuenta, que hay ciertos estudios clínicos que podrían ser autorizados mediante silencio administrativo<sup>214</sup>.

Adicional a los tiempos de evaluación, los promotores de ensayo clínico deben tener en cuenta una serie de situaciones que deben ser puestas en conocimiento de la AEMPS y/o CEIm durante la marcha del estudio mediante el informe anual, así como cambios, actualizaciones o reajustes en el diseño del estudio. Con relación a los cambios, actualizaciones o reajustes en el diseño del mismo ya sea en el protocolo de estudio o en otra serie de documentos relacionados con este como el manual del investigador o la actualización de información en la hoja de información al paciente y consentimiento informado por diferentes motivos. Estos cambios o actualizaciones son consideraciones modificaciones sustanciales y el tiempo de evaluación queda recogido del mismo modo que una aclaración sustancial de acuerdo a la figura 2, y que no podrán ser implementados en los centros investigadores hasta la recepción de la autorización de la AEMPS o el dictamen del CEIm de acuerdo al tipo de cambio presentado.

---

<sup>213</sup>*Vid.* El aparato de autorización administrativa por parte de la AEMPS y el CEIm para las solicitudes de ensayos clínicos de F. FONSECA, “Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España”, en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 326-332.

<sup>214</sup>El silencio administrativo para la aprobación se daría en el caso de que la AEMPS no se ha comunicado con el solicitante en los siguientes 5 días naturales de haber finalizado el plazo para la recepción de conclusiones en la parte I y haberse enviado el dictamen del CEIm sobre la parte II por el promotor a la AEMPS. No obstante, esta situación tan solo se dará en los casos en los que no esté el estudio vinculado a ningún producto en fase de investigación (PEI), ni haya medicamentos de terapia avanzada u organismos modificados genéticamente.

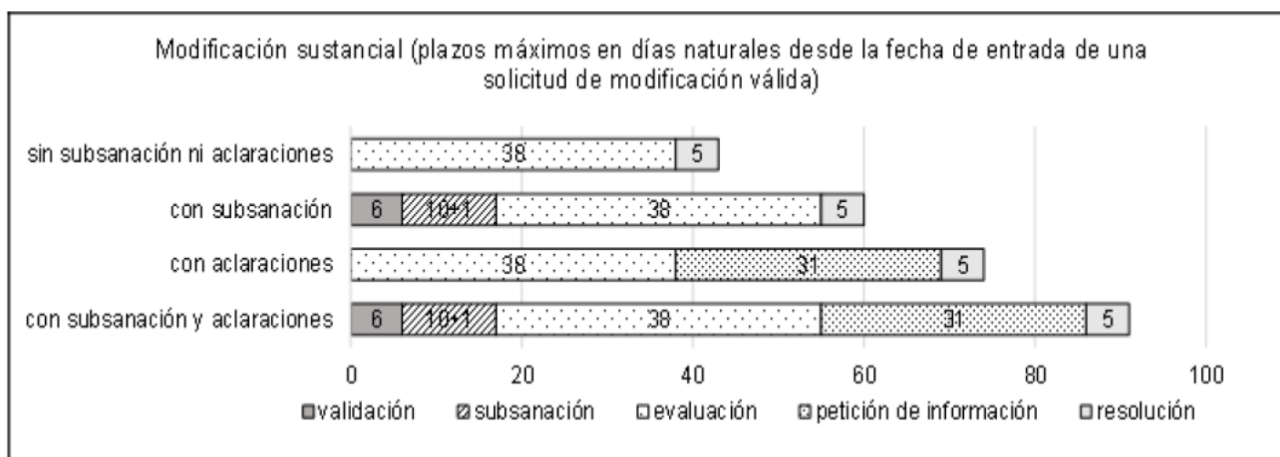


Figura 2. Calendario de evaluación para una modificación sustancial realizada a través del portal ECM<sup>215</sup>.

El tiempo de evaluación máxima para una modificación sustancial será de 91 días en contra posición con los 102 días de una evaluación inicial. En los casos en los que la modificación sustancial solo afecte a la Parte II, será el CEIm el único responsable de aprobar o desestimar a través de su dictamen la modificación sustancial<sup>216</sup>.

Continuando con los informes sobre la marcha del estudio, el informe anual es necesario presentarlo de forma anual a partir de la fecha de inicio del ensayo en España y hasta la fecha de finalización en España<sup>217</sup>, además de estos, es necesario notificar de acuerdo al

<sup>215</sup> Tomado de documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. *Vid.* En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962> [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022].

<sup>216</sup> Del mismo modo que con las presentaciones iniciales, podría darse la autorización para una modificación sustancial por silencio administrativo en las mismas situaciones que se describieron en el anteriormente siempre que el estudio no esté vinculado a ningún producto en fase de investigación (PEI), ni haya medicamentos de terapia avanzada u organismos modificados genéticamente.

<sup>217</sup> El legislador en este aspecto es sensible a la organización de los promotores de investigación clínica con diferentes programas en marcha, y contemplará que el primer informe anual pueda enviarse en los primeros 12 meses siguientes al comienzo, para facilitar el envío de todos los informes anuales abiertos en un periodo común del año.

manual de instrucciones de la AEMPS los siguientes eventos en un plazo máximo de 15 días naturales desde que hayan ocurrido a través del portal ECM,

*«El promotor deberá notificar a la AEMPS y al CEIm las siguientes fechas del ensayo de acuerdo al documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España<sup>218</sup>»:*

- 1. Fecha de inicio de ensayo en España: En general es el primer acto de selección de posibles sujetos para un ensayo clínico. Podría entenderse como tal, la fecha de inicio del primer centro, es decir la fecha en la que se considera que en el primer centro está todo listo para comenzar a reclutar.*
- 2. La fecha de la primera visita del primer sujeto incluido en España: Debe entenderse como tal, la fecha en que el primer sujeto seleccionado en España, o su representante legalmente designado, firma el consentimiento informado para participar en el ensayo.*
- 3. La fecha de fin de reclutamiento en España: Se considera la fecha en que se da por terminada la selección de sujetos en España.*
- 4. La fecha de finalización del ensayo en España y la fecha de finalización global: En general, la fecha de finalización del ensayo se considerará la fecha de la última visita del último paciente. En los casos en los que el ensayo finalice sin haber reclutado pacientes, la finalización del ensayo se considerará anticipada.»*

*«...Además, el promotor enviará a la AEMPS y al CEIm una copia del resumen de los resultados que se publiquen en EudraCT no más tarde de un año después de la fecha de finalización del ensayo.»*

---

<sup>218</sup>Cfr. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínico en España. Pregunta 41 de la versión 17 de noviembre de 2022. Vid. En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962> [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022].

Junto con estas notificaciones a lo largo de la vida del estudio, será necesario que se actualice el REec mediante el responsable designado por el promotor, el cual deberá mantener actualizado el estado de los centros dentro de estas categorías<sup>219</sup>:

- No iniciado: Este estado significará que el ensayo clínico está autorizado en el país, así como que el centro dispone el dictamen favorable del CEIm, pero aún no ha sido activado dicho centro por parte del promotor. Si el centro finalmente nunca es abierto para la inclusión de pacientes, no deberá actualizarse a cerrado, porque podría generar confusión, ya que podría interpretarse que en algún momento fue abierto.
- Activo: Desde que el centro empieza a admitir a nuevos sujetos para participar en el ensayo hasta que tiene la última visita del último sujeto tratado y el centro se cierra.
- Cerrado: El ensayo ha terminado en ese centro.

Podría darse situaciones en las que habría que realizar comunicaciones adicionales de las ya revisadas tales como los incumplimientos graves<sup>220</sup>:

*«A estos efectos se entenderá por incumplimiento grave aquel que puede comprometer significativamente la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.»*

La notificación de este tipo de situaciones no será realizada a través del portal ECM, si no a través del correo electrónico [incumplimientosgraves@aemps.es](mailto:incumplimientosgraves@aemps.es) mediante el formulario correspondiente<sup>221</sup>.

---

<sup>219</sup>Cfr. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínico en España. Pregunta 42 de la versión 17 de noviembre de 2022. Vid. En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962> [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022].

<sup>220</sup>Vid. Artículo 29 de RD1090/2015 y Cfr. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínico en España. Pregunta 42 de la versión 17 de noviembre de 2022. Vid. En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962> [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022].

<sup>221</sup>No obstante, cabe destacar, que tal vez un incumplimiento aislado en la definición del artículo 29 de RD1090/2015 podría no considerarse de tal gravedad como para ser notificado a la AEMPS, pero que, si la situación se repite a lo largo del tiempo, podría ser considerado un incumplimiento grave.

## B. Novedades introducidas con el lanzamiento del portal CTIS

Durante la revisión del portal ECM se ha mencionado que desde la entrada en vigor del RD1090/2015 comenzó el periodo final de su uso para los ensayos clínicos en España, debemos considerar al portal CTIS desde su lanzamiento el 31 de enero de 2022 como la herramienta del futuro en la evaluación de ensayos clínicos para los promotores y autoridades reguladoras que ayudará a posicionar a la UE como una región clave<sup>222</sup> en el desarrollo de la investigación clínica.

La entrada en vigor del Reglamento Europeo 536/2014 y el lanzamiento del portal europeo CTIS para todos los estados miembros de la Unión Europea supuso que, en el caso de España, el documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España, se viese adaptado en su versión 16 el mismo 31 de enero de 2022<sup>223</sup>. Las novedades introducidas por el documento de instrucciones residieron en aspectos que el Reglamento europeo dejó a decisión de cada estado miembro. No obstante, en la actualidad<sup>224</sup>, existen en la página

---

<sup>222</sup>*Vid.* «Europa pierde peso en la inversión I+D de nuevos medicamentos frente al empuje de EEU y China», Nota de prensa Farmaindustria, 8 de noviembre de 2022. Enlace en línea: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/europa-pierde-peso-en-la-inversion-en-id-de-nuevos-medicamentos-frente-al-empuje-de-eeuu-y-china/> [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022].

A pesar de estas noticias, Europa quiere liderar la publicación y ejecución de ensayos clínicos a través de la iniciativa Aceleración de los Ensayos Clínicos en la EU (ACT EU), colaborando la AEMPS en uno de los grupos de trabajo además de ser parte de la junta Directiva. *Vid.* M. ALCARAZ, «España se fija 2023 para la acción en el plan de ensayos clínicos europeo», Redacción Médica, 2022, en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/espana-se-fija-2023-para-la-accion-en-el-plan-de-ensayos-clinicos-europeo-5525> [Fecha de consulta: 16 de septiembre de 2022]

<sup>223</sup>El documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínico en España se encuentra en continuo desarrollo y revisión. A fecha 3 de diciembre de 2022 durante la revisión de este trabajo ya se ha proporcionado una nueva versión por la AEMPS, versión 17 de noviembre de 2022. El nuevo documento de instrucciones, entre todos los cambios introducidos, ha incluido el anexo XIII para las presentaciones iniciales de ensayos clínicos que se hagan a través del portal CTIS. El nuevo anexo demuestra el cumplimiento por parte del promotor en la normativa local con relación a la recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas. *Vid.* El anexo XIII en línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Anexo-XIII.pdf> [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022].

<sup>224</sup>Considérese como *actualidad* 3 de diciembre de 2022. La nueva forma de presentación de ensayos clínicos a través del portal CTIS se encuentra en constante revisión y cambio por parte de la EMA y todos los estados implicados en esta nueva era de la investigación clínica en la región.

web de la EMA instrucciones y plantillas<sup>225</sup> para los documentos de la parte II que no se encuentran en consonancia con los reunidos en el anexo I<sup>226</sup> de la AEMPS y, por lo tanto, aún existen diferencias entre las directrices establecidas por la EMA con respecto a la AEMPS, las cuales han de ser trabajadas para mejorar la estandarización<sup>227</sup> de los procesos y documentos requeridos para la presentación de estudios en el portal CTIS.

Con relación al calendario de evaluación de un estudio presentado a través del portal CTIS, no existen claras diferencias con los que son evaluados a través del portal ECM, ya que la elaboración del RD1090/2015 para los estudios evaluados entre el 16 de enero de 2013 hasta el 31 de enero de 2022 se tuvieron en cuenta los tiempos del R536/2014 para hacer más competitiva a España hasta la llegada del portal CTIS a la Unión Europea. A su vez, es reseñable la novedad que, de acuerdo al Reglamento europeo, en aquellos países en los que en un plazo de 2 años no se haya incluido ningún sujeto, la autorización del ensayo se considerará caducada<sup>228</sup>.

En las peculiaridades mencionadas anteriormente para el portal ECM se revisó que eventos tales como la fecha de inicio del ensayo en España, la primera visita del primer

---

<sup>225</sup>*Vid.* Chapter I - Application and application documents a través del siguiente enlace en línea:

[https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10\\_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable) [Fecha de consulta: 18 de diciembre de 2022]

<sup>226</sup>*Cfr.* Con el documento Anexo I «Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o Portal CTIS», en línea:

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf> [Fecha de consulta: 31 de enero de 2022].

<sup>227</sup>El 28 de noviembre de 2022 tuve la oportunidad de asistir a un encuentro celebrado en la sede de Farmaindustria. Al mencionado encuentro asistieron representantes de diferentes compañías farmacéuticas y de la AEMPS. Durante la reunión se revisó el borrador de una guía desarrollada por la AEMPS con la finalidad de facilitar a los promotores de ensayos clínicos la adaptación a la nueva regulación, así como definir los documentos necesarios a aportar en España en la evaluación de un ensayo clínico, entre otros asuntos. La necesidad de esta guía se debe a que algunos documentos requeridos por la EMA para la evaluación de un ensayo clínico no cubren los requisitos de la AEMPS. La guía fue finalizada y publicada en línea por la AEMPS el 27 de marzo de 2023. *Vid.*:

<https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/docs/CTIS-Guidance.pdf>.

<sup>228</sup>*Vid.* Artículo 8.9 de R536/2014.

sujeto incluido en España, el fin de reclutamiento en España, la finalización del ensayo en España y finalización del ensayo global, así como de mantener actualización el REec en cuanto al estado de los centros (no iniciado, activo o cerrado) junto con el informe anual sobre la marcha del ensayo eran acciones de carácter obligado que el promotor del ensayo clínico tenía que completar y /o notificar a la AEMPS y CEIm según aplicase. No obstante, con la actualización del documento de instrucciones por parte de la AEMPS con relación a todos los cambios relacionados con la entrada en vigor del Reglamento, no se aportó nueva información ni se hizo referencia a que ocurrirá en el futuro con este tipo de notificaciones ni con el portal REec, ya que el Reglamento europeo no hace mención a las diferentes notificaciones que sí que son obligatorias en el caso de los estudios que se presenten a través del portal ECM, y del mismo modo la notificación del informe anual sobre la marcha del ensayo. Dadas esta serie de situaciones ante las cuales aún no se tiene respuesta, es evidente que la AEMPS deberá emitir una nueva versión de documento de instrucciones para aclarar este tipo de situaciones y como han de ser manejadas por los promotores de ensayo clínico y cuál será el futuro del REec ya que los datos que se publican en este proceden del formulario de solicitud desde el portal ECM<sup>229</sup>. Es reseñable, que a pesar de que se pretende alcanzar la estandarización en los procesos de evaluación en todos los Estados miembros a la hora de presentar en el portal CTIS, se debe indicar en la carta de presentación el CEIm evaluador elegido, ya que no todos los estados miembros tienen un único comité evaluador, o la decisión por parte del promotor del ensayo clínico, o su delegado, la decisión del CEIm evaluador para el ensayo clínico a ser evaluado. Ambos hechos son una particularidad de España, así como nombrar todos los documentos subidos al portal CTIS de acuerdo al Anexo I.

Las conclusiones que podemos tomar con relación a las diferentes normativas que hemos tenido en España para el desarrollo de la investigación clínica en este análisis es que el RD1090/2015 hasta la fecha puede considerarse durante la evolución de la investigación clínica en España como la norma más consistente en materia de ensayos clínicos<sup>230</sup>,

---

<sup>229</sup>A fecha 14 de marzo de 2023, el portal REec está funcionando dado al trabajo realizado por parte de la AEMPS y el portal CTIS para mantenerlo. No obstante, en la reunión en la sede de Farmaindustria del 28 de noviembre de 2022 se indicó que el futuro del REec no es claro en este momento, dado que en un futuro se espera el lanzamiento de un portal europeo de características similares.

<sup>230</sup>E. RODELLAR realizó una revisión sobre las implicaciones y posibles novedades que introdujo la norma en España -RD1090/2015- al poco tiempo de su promulgación y como podía

buscando desde su nacimiento el fomento y el posicionamiento de nuestro país como una potencia y un país de referencia en este campo. Con el nuevo proceso de evaluación a nivel de la Unión Europea a través del portal CTIS<sup>231</sup> se pretende posicionar a nuestra región como un área de referencia y excelencia en la investigación clínica en todos los estados que la conforman. A modo de crítica a la situación actual, tal vez debería comenzar a trabajarse a nivel nacional en una estrategia tendente a la descentralización de los ensayos clínicos de los núcleos mayoritarios a lo largo de todo el territorio nacional, generándose así una distribución homogénea<sup>232</sup>. La investigación clínica es también una fuente de riqueza, y el hecho de una centralización en los núcleos principales de población podría no estar permitiendo el desarrollo del país de una forma equitativa en todas sus regiones. A pesar de esta crítica, parece ser que hay instituciones<sup>233</sup> sensibles ante esta situación que podría ser el comienzo de una nueva forma de trabajo que permitiese la realización de ensayos clínicos en otras zonas de España, mejorándose así el acceso a nuevas terapias en desarrollo a una mayor población de pacientes en el país.

---

afectar a los promotores de ensayos clínicos. RODELLAR indicó en su trabajo que la normativa permitía la reducción burocrática gracias a una menor intervención administrativa en función del tipo de riesgo que pudiese conllevar la investigación a desarrollar, aumento en la transparencia y seguridad jurídica gracias a que la nueva norma era más detallada que las previas junto con la existencia del documento de instrucciones elaborado y publicados por la AEMPS. Cfr. E. RODELLAR, «La nueva regulación de los ensayos clínicos en España: algunas cuestiones prácticas desde la perspectiva del promotor», ponencias Derecho y Salud, volumen 26 extraordinario, XXV congreso, 2016, pp. 40-47.

<sup>231</sup>El pasado 18 de noviembre de 2022 la AEMPS informó sobre el lanzamiento de CT-CURE. Esta iniciativa agrupa a miembros de 15 países europeos responsables de la evaluación de ensayos clínicos. Con un objetivo común: proporcionar una evaluación armonizada y acelerada de ensayos clínicos multinacionales con terapias novedosas frente a la COVID 19 utilizando el portal durante un período de proyecto de 24 meses. *Vid.* En línea: <https://ctcure.eu/> [Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2022].

<sup>232</sup>Desde un punto de vista constitucional no todos los españoles están teniendo acceso al mismo tipo de oportunidades en materia de salud, dado que la investigación clínica hoy en día es un motor de cambio y una herramienta terapéutica más en los centros investigadores.

<sup>233</sup>*Vid.* «Es fundamental trabajar en ensayos clínicos descentralizados por el bien de los pacientes españoles independientemente de donde vivan», Nota de prensa de Farmaindustria, 29 de abril de 2022, enlace en línea: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/es-fundamental-trabajar-en-ensayos-clinicos-descentralizados-por-el-bien-de-los-pacientes-espanoles-independientemente-de-donde-vivan/> [Fecha de consulta 29 de abril de 2022].

## 2. Ensayos clínicos: consideraciones especiales

Al margen de haber realizado una revisión de las diferentes normas a lo largo de la historia en España en relación con la investigación clínica hay que tener en consideración una serie de situaciones especiales como son los ensayos clínicos con productos sanitarios<sup>234</sup> o productos sanitarios para pruebas de diagnóstico, organismos modificados genéticamente (en adelante, OMG), ensayos clínicos de terapia avanzada o situaciones especiales, como la pandemia por Sars-COV-2 (COVID-19).

### A. Productos Sanitarios

El Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.<sup>235</sup> (en adelante, RD1591/2009<sup>236</sup>) ha sido la normativa vigente en España con relación a los productos sanitarios<sup>237</sup> hasta la publicación del nuevo Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios (en adelante, RD192/2023)<sup>238</sup>. El nuevo RD192/2023 será revisado al final de este apartado destinado al régimen jurídico de los productos sanitarios en España; a pesar de ello, es importante revisar en este punto del trabajo la definición actual de producto sanitario en España en:

*«Producto sanitario<sup>239</sup>: todo instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, implante, reactivo, material u otro artículo destinado por el fabricante a ser utilizado en personas, por separado o en combinación, con alguno de los siguientes fines médicos específicos:*

---

<sup>234</sup>Para ampliar la información acerca de los productos sanitarios y productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* Vid. D. MARTIN, «La definición de los medicamentos y su distinción de otros productos para la salud», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 188-197.

<sup>235</sup>Vid. BOE número 268, de 16 de octubre. Disposición derogada.

<sup>236</sup>Vid. Artículo 2 de RD1591/2009 para conocer la definición de producto sanitario en esta norma.

<sup>237</sup>Vid. «Curso básico de derecho farmacéutico. 100 cuestiones esenciales» Asociación Española de Derecho Farmacéutico, Bayer Shering Pharma, edición 2008. Pp. 143-148 y F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp. 403-409.

<sup>238</sup>Vid BOE número 69 de 21 de marzo de 2023.

<sup>239</sup>Vid. Artículo 2 de R2017/745 y Artículo 2 RD192/2023.

- *Diagnóstico, prevención, seguimiento, predicción, pronóstico, tratamiento o alivio de una enfermedad*
- *Diagnóstico, seguimiento, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una discapacidad*
- *Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso o estado fisiológico o patológico*
- *Obtención de información mediante el examen de muestras procedentes del cuerpo humano, incluyendo donaciones de órganos, sangre y tejidos, y que no ejerce su acción principal prevista en el interior o en la superficie del cuerpo humano por mecanismos farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales mecanismos.*

*Los siguientes productos también se considerarán productos sanitarios:*

- *Los productos de control o apoyo a la concepción*
- *Los productos destinados específicamente a la limpieza, desinfección o esterilización de los productos que se contemplan en el artículo 1, apartado 4, y en el párrafo primero del presente punto»*

De acuerdo a la LGS se estableció como competencia de la Administración General del Estado las competencias de reglamentación, autorización, registro u homologación de entre varios, los productos sanitarios, y del mismo modo años más tarde en la L29/2006 y, por consiguiente, en el RDL1/20015<sup>240</sup>. Los productos sanitarios que circulen en el territorio nacional no deben presentar riesgos para la salud o seguridad de los pacientes, usuarios o terceras personas. Como norma general, la evaluación de la conformidad de los productos requiere la disposición de datos clínicos, siendo la investigación clínica una etapa crucial en el desarrollo de nuevos o productos o aplicaciones.

El RD1591/2009, recogía en su texto que un producto sanitario destinado a investigaciones clínicas es aquel que está destinado a ser puesto a disposición de un facultativo especialista para llevar a cabo investigaciones clínicas en seres humanos aplicándose el espíritu de la Declaración de Helsinki a todas las disposiciones relativas a

---

<sup>240</sup> Es importante recordar que la L29/2006 fue derogada por el RDL1/2015. No obstante, el RDL1/2015, conservó en su texto, sin ninguna modificación, las mismas directrices que la L29/2006 con relación a los ensayos clínicos.

la protección de las personas, y esto en cada una de las etapas de las investigaciones clínicas, desde la primera reflexión sobre la necesidad y la justificación del estudio hasta la publicación de los resultados. Además de ser respetados los principios éticos, entre los objetivos de estas investigaciones debe buscarse la determinación de los posibles efectos secundarios indeseables en condiciones normales de utilización y evaluar si éstos constituyen riesgos en relación con las prestaciones atribuidas al producto.

La realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios, por el RD1591/2009<sup>241</sup>, indicaba que los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos de ensayo contemplado de acuerdo al RD223/2004<sup>242</sup>. La AEMPS es la responsable de mantener actualizado un registro con todas las investigaciones clínicas comunicadas, estando este registro a disposición de las autoridades sanitarias competentes de la comunidad autónomas no siendo de carácter público<sup>243</sup>. A pesar de que los ensayos clínicos con productos sanitarios, deban seguir el RD1090/2015 con relación a los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos hay ciertos aspectos, como los procedimientos y tiempos de evaluación que son diferentes a los revisados durante el análisis del RD1090/2015. Durante la revisión de la norma no se puede considerar que fuese ampliamente descriptiva en cuanto a los tiempos de evaluación<sup>244</sup>, los tiempos de respuesta aclaración ni otra serie de posibles situaciones como sí que ocurría con los calendarios actuales de evaluación del RD1090/2015 (figuras 2 y 3). A pesar de ello, a grandes rasgos, podría decirse que desde que la documentación es recibida por la AEMPS se iniciaba un periodo de validación de 10 días, y desde que la documentación era validada, el periodo de evaluación máximo y sin aclaraciones podría ser de 60 días. Si transcurridos los 60 días no se hubiesen recibido notificación alguna de la AEMPS, podría darse por autorizado el ensayo clínico<sup>245</sup>.

---

<sup>241</sup>*Vid.* Artículo 30 RD1591/2009.

<sup>242</sup>Es conveniente recordar que este Real Decreto fue derogado por la actual normativa, el RD1090/2015 y será mediante el cual serán evaluados los principios anteriormente listados.

<sup>243</sup>Este punto, es de carácter reseñable, ya que en contrapartida los ensayos clínicos con medicamentos deben ser registrados en el REec y es, como se revisó anteriormente, responsabilidad del promotor del ensayo clínico el mantenimiento de una serie de notificaciones relacionadas con el estado de los centros.

<sup>244</sup>*Vid.* Artículo 31 RD1591/2009.

El 5 de abril de 2017, tras más de cuatro años de trabajo entre los estados miembros de la Comisión Europea y en colaboración con los sectores implicados en productos sanitarios se publicó el Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) número 178/2002 y el Reglamento (CE) número 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo<sup>246</sup> (en adelante, R2017/745). La fecha de aplicación inicial fijada para esta nueva norma en la Unión Europea fue el 23 de abril de 2020, pero debido a las circunstancias extraordinarias surgidas por el brote COVID-19 y la crisis de salud pública derivada de esta, conllevó que, para garantizar una disponibilidad permanente de productos sanitarios en el mercado de la UE, la fecha de aplicación se retrasó hasta el 26 de mayo de 2021 ayudándose así a hacer frente a la crisis sanitaria.

El campo de los productos sanitarios está en continuo desarrollo y los avances en innovación en este sector siguen una progresión exponencial. Es por esto que el R2017/745 se ha desarrollado, por un lado, dar respuesta a una preocupación generalizada respecto a la seguridad de los PS, y por otro, proveer a la región una regulación que garantice la disponibilidad en el mercado de productos sanitarios eficaces y seguros. Las novedades introducidas por el R2017/745 son la creación de una nueva base datos llamada EUDAMED<sup>247</sup>, incorporación del número de identificación único (en adelante, UDI<sup>248</sup>), refuerzo en la supervisión, requisitos más estrictos en los datos pre-clínicos y clínicos

---

<sup>245</sup>La revisión del RD1591/2009 nos conduce a considerar que hay ciertos matices de mejora como el calendario de evaluación o unas guías claras de cómo debe ser la puesta en marcha de un ensayo clínico al igual que se tienen en la actualidad para los ensayos clínicos con medicamentos evaluados bajo el RD1090/2015.

<sup>246</sup>*Vid.* DOUE número 117 de 5 de abril de 2017.

<sup>247</sup>La base de datos EUDAMED tendrá la finalidad de garantizar la transparencia y posibilitar el acceso a las autoridades, la industria, los profesionales sanitarios y el público general a información de los productos sanitarios disponibles en el mercado europeo. *Vid.* La referencia en línea: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home> [Fecha de consulta: 17 de diciembre de 2022].

<sup>248</sup>Este tipo de identificación permitirá Mejora en la trazabilidad de los productos sanitarios.

para la obtención del marcado CE<sup>249</sup> y generación de grupos de expertos que participen en la evaluación de los PS son algunos de los muchos propósitos de esta nueva norma.

Debido al rango de Reglamento del R2017/745<sup>250</sup>, sería considerado de aplicación directa en todos los estados miembros. Sin embargo, hay determinados aspectos como el reprocesamiento, el régimen lingüístico o cuestiones de la fabricación en centros sanitarios, entre otros, que el Reglamento determina que serán los estados miembros los que establecerán la regulación a nivel nacional y que está siendo desarrollada en España en este momento a través de nuevos Reales Decretos<sup>251</sup> de acuerdo a la información proporcionada por la AEMPS<sup>252</sup>.

A pesar del desarrollo de nuevas normativas de carácter nacional en España, la entrada en vigor del R2017/745 el 26 de mayo de 2021 generó modificaciones en la gestión<sup>253</sup> de los ensayos clínicos con PS:

---

<sup>249</sup>Algunos productos requieren tener el marcado CE antes de ser vendidos en la UE. El marcado CE indica que los productos han sido evaluados por el productor y cumplen los requerimientos sanitarios, de seguridad y protección del medio ambiente. Este marcado CE es requerido para cualquier país del mundo que quiera comercializar sus productos en la UE. Para más información, *Vid.* referencia en línea: [https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index\\_en.htm](https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index_en.htm) [Fecha de consulta: 17 de diciembre de 2022].

<sup>250</sup>El R2017/745 se encuentra en consonancia con consideraciones éticas con el R536/2014, sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano y se establece la posibilidad de un procedimiento, inicialmente voluntario, de evaluación coordinada para investigaciones clínicas multinacionales.

<sup>251</sup>Cabe destacar que los productos sanitarios y los productos sanitarios implantables activos que se encontraban regulados en dos diferencias diferentes, quedan incluidos en un único Reglamento que cubre ambos tipos de productos. Los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*, continuarán siendo regulador de forma independiente como veremos posteriormente por un nuevo Reglamento. *Vid.* <https://www.aemps.gob.es/productosSanitarios/docs/Informaci%C3%B3n-autorizacion-investigaciones-clinicas.pdf?x66747> [Fecha de consulta: 19 de junio de 2021].

<sup>252</sup>Hasta su publicación, la cual no se conoce una fecha estimada, seguirán siendo aplicables las disposiciones nacionales recogidas en el ya revisado Real Decreto 1591/2009, siempre y cuando, no se oponga al Reglamento 2017/745. Del mismo modo, la AEMPS también se encuentra trabajando en unas nuevas instrucciones de investigación clínica con productos sanitarios.

<sup>253</sup>Dado que a la fecha de publicación del documento de la información proporcionada por la AEMPS el 26 de marzo de 2021 se menciona que en España se estaba elaborando el nuevo Real Decreto de Productos Sanitarios, y a fecha, 6 de julio de 2022 no se había aprobado aún en

- Las investigaciones autorizadas antes del 26 de mayo de 2021 debían incorporar la comunicación de Acontecimientos Aversos Graves de acuerdo a como indicó el nuevo Reglamento, y de no haber sido iniciadas para el 26 de mayo de 2021, debían solicitar de nuevo la autorización frente al nuevo Reglamento.
- Las nuevas solicitudes de autorizaciones de investigaciones clínica con productos sanitarios enviadas a partir del 5 de abril de 2021 a la AEMPS para su evaluación y autorización, comenzaron a ser evaluadas bajo los requerimientos<sup>254</sup> del nuevo Reglamento.

La conclusión de esta revisión del R2017/745, apoyados en la figura 3, es que el marco jurídico tanto a nivel europeo como español era de elevada complejidad<sup>255</sup> por las diferentes Directivas, Reales Decretos y Reglamentos existentes. El R2017/745 tiene claras intenciones de mejorar la calidad de la investigación clínica con productos sanitarios, así como de continuar asegurando la seguridad de los pacientes.

---

España, la AEMPS indicó unos aspectos a tener en cuenta a nivel práctico. *Vid.* <https://www.aemps.gob.es/productosSanitarios/docs/Informaci%C3%B3n-autorizaci3n-investigaciones-clinicas.pdf?x25508> [Fecha de consulta: 17 de junio de 2021].

<sup>254</sup>Una importante novedad es el capítulo VI, relativo a la evaluación clínica e investigaciones clínicas. En él, se fijan unas normas elevadas de calidad y seguridad, para garantizar, no solo que los datos generados en investigaciones clínicas sean fiables y sólidos, sino que además se proteja la seguridad de los participantes. Mediante esta incorporación a la normativa, los fabricantes están obligados a especificar y justificar el nivel de las pruebas clínicas necesario para demostrar la conformidad con los requisitos de seguridad y funcionamiento del producto sanitario a evaluar. Sin embargo, cabe destacar que, si el fabricante de un determinado producto demuestra que ya existe un producto equivalente comercializado, aunque no pertenezca al mismo fabricante, y que éste ya ha llevado a cabo la evaluación clínica, el fabricante del segundo producto podrá no realizar la evaluación clínica, valiéndose de los resultados obtenidos por el primero. Por otro lado, en lo relativo a la seguridad de los participantes, se especifican las características del consentimiento informado y se detallan las particularidades de las investigaciones clínicas en grupos vulnerables. Además, la normativa introduce la creación de un sistema electrónico de investigaciones clínicas con el fin de mantener un registro de los estudios realizados, sus resultados y evitar la duplicación innecesaria de investigaciones clínicas. *Cfr.* Esta idea con el trabajo de P. ATICK-ISERN, J. APARICIO-BLANCO «La frontera con los productos sanitarios en el actual marco legislativo español». *Anales Real Academia Nacional de Farmacia*, número 2, volumen 88, 2022, pp. 209-234.

<sup>255</sup>En este trabajo solo se ha revisado las normas de la última década desde el RD1591/2009

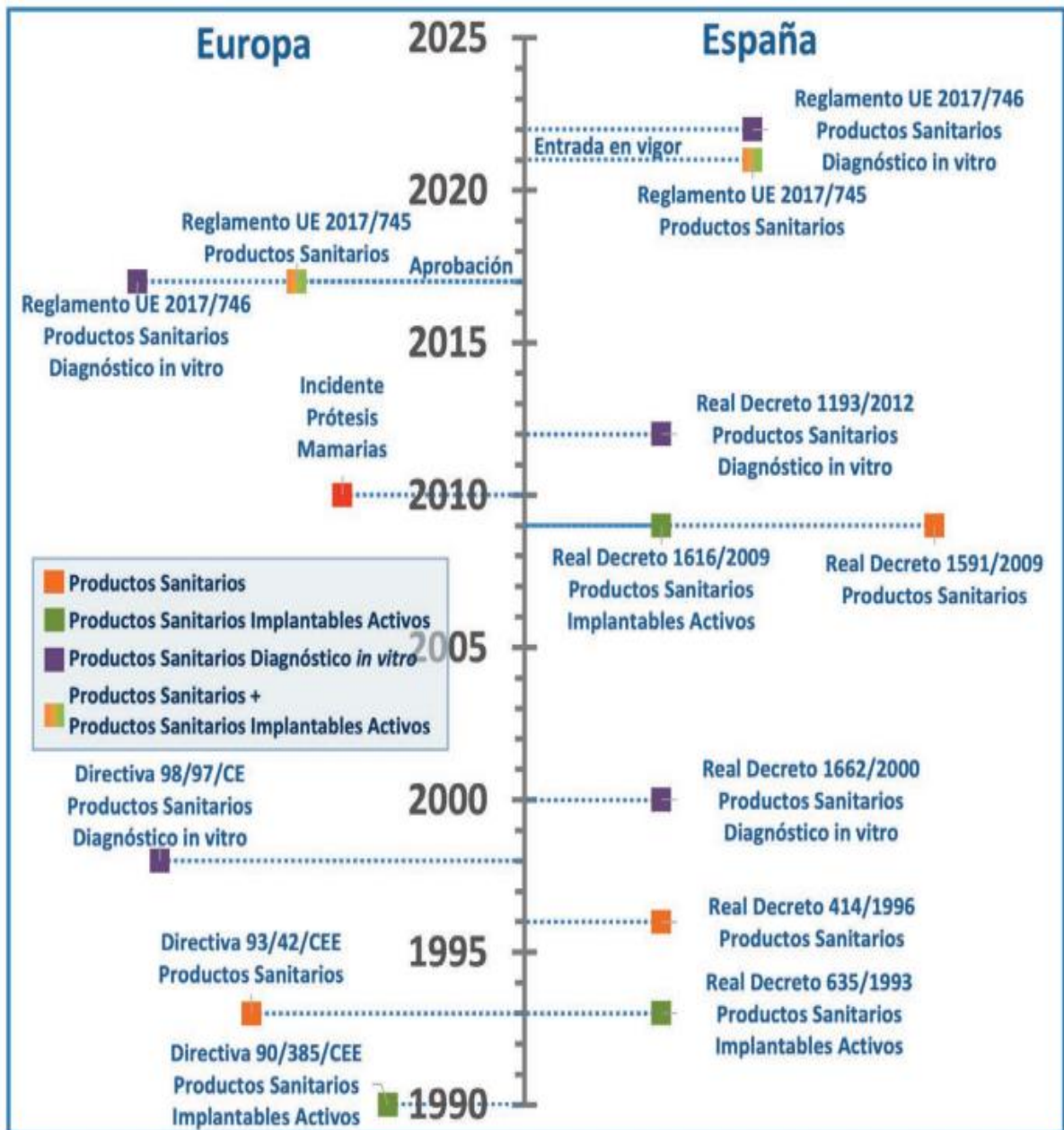


Figura 3. Comparativa cronológica de las normativas de la UE frente a las normativas de España.<sup>256</sup>

De acuerdo al inicio de este apartado, el RD192/2023 fue aprobado por el consejo de ministros el 21 de marzo de 2023. Como ya se ha reseñado, el R2017/745 fue de aplicación directa en todos los países de la UE, pero quedaron aspectos pendientes a ser desarrollado por cada estado miembro, de acuerdo a regulación local, y por ello ha sido

<sup>256</sup>Imagen tomada del trabajo de P. ATICK-ISERN, J. APARICIO-BLANCO «La frontera con los productos sanitarios en el actual marco legislativo español». Anales Real Academia Nacional de Farmacia, número 2, volumen 88, 2022, pp. 209-234.

necesaria la aprobación del RD192/2023. Entre los diferentes aspectos a ser desarrollados, este RD192/2023, es de especial interés en este trabajo dado que la investigación clínica es uno de estos aspectos a ser desarrollados por el legislador español.

La evaluación de la conformidad de los productos requiere disponer de datos clínicos, siendo la investigación clínica una de las etapas cruciales en el desarrollo de nuevos productos o de nuevas aplicaciones. El RD192/2023, regula los aspectos relativos a las investigaciones clínicas y establece el régimen lingüístico y la aprobación por los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. En el texto de la norma<sup>257</sup> se indica que para aquellas investigaciones clínicas realizadas para demostrar la conformidad de los productos se aplicarán los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo, contemplados en el RD1090/2015, así como lo establecido en el capítulo VI y anexos XIV y XV del R2017/745.

La revisión del RD192/2023 tiene claras intenciones de estandarizar los procesos entre los diferentes estados miembros en la UE, así como facilitar, a los promotores de ensayos clínicos con productos sanitarios, los procesos regulatorios, dado que de acuerdo a lo recogido en el RD192/2023, la evaluación de los ensayos clínicos debería ser un proceso similar al ya existente, para los ensayos clínicos con medicamentos bajo el RD1090/2015.<sup>258</sup>

#### B. Productos sanitarios para pruebas de diagnóstico.

El Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión<sup>259</sup> (en adelante, R2017/746) es la normativa actual en materia de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* en la UE, elaborado en paralelo junto con el R2017/745, pero con finalidades

---

<sup>257</sup>Vid. RD192/2023 artículos 30, 31, 32, 33, 34 y 38.

<sup>258</sup> No obstante, esta conclusión tan solo es una simple opinión, ya que la fecha en la que se está escribiendo esta conclusión es 6 de abril de 2023, y no ha transcurrido suficiente tiempo desde la aprobación del RD192/2023 el pasado 21 de marzo de 2023 hasta el momento presente para poder analizar si los cambios introducidos por el mismo han sido de utilidad.

<sup>259</sup>Vid. DOUE número 117, de 5 de mayo de 2017.

totalmente diferentes. La revisión de este tipo de productos sanitarios destinados al diagnóstico:

*«Producto sanitario para diagnóstico<sup>260</sup>: Cualquier producto sanitario que consista en un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, kit, instrumento, aparato, pieza de equipo, programa informático o sistema, utilizado solo o en combinación, destinado por el fabricante a ser utilizado para el estudio de muestras procedentes del cuerpo humano, incluidas las donaciones de sangre y tejidos, única o principalmente con el fin de proporcionar información sobre uno o varios de los elementos siguientes:*

- A) relativa a un proceso o estado fisiológico o patológico*
- B) relativa a deficiencias físicas o mentales congénitas;*
- C) relativa a la predisposición a una dolencia o enfermedad;*
- D) para determinar la seguridad y compatibilidad con posibles receptores;*
- E) para predecir la respuesta o reacción al tratamiento;*
- F) para establecer o supervisar las medidas terapéuticas.*

*Los recipientes para muestras se considerarán también productos sanitarios para diagnóstico*

*Y*

*Recipientes para muestras: Los productos, tanto si en ellos se ha hecho el vacío, como si no, destinados específicamente por el fabricante a la contención directa y a la conservación de muestras procedentes del cuerpo humano para un examen de diagnóstico.»*

La investigación clínica con productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* se lleva a cabo con la finalidad de obtener datos que avalen su validez científica, así como su funcionamiento analítico y clínico. El R2017/746 regula entre otros la investigación clínica con este tipo de productos y siendo exclusiva responsabilidad del promotor<sup>261</sup> el llevarla a cabo a lo largo del ciclo de vida del PS, mediante seguimientos planificados de

---

<sup>260</sup>Vid. Artículo 2.2 de R2017/746.

<sup>261</sup>Vid. Preámbulo y capítulo VI de R2017/746.

los avances científicos y de los cambios en la práctica médica. El fabricante de los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* especificará y justificará el nivel de pruebas clínicas necesario para demostrar la conformidad con los correspondientes requisitos generales de seguridad y funcionamiento.

Inicialmente, se indicó que la concepción del R2017/746 ocurrió a la par que la del R2017/745, y por tanto no es extraño que se encuentran alineados en asuntos como el consentimiento informado, y poblaciones especiales, entre las que se recogen los sujetos de ensayo incapaces, menores, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y situaciones de urgencias, así como de la indemnización por daños y perjuicios.

El R2017/746 entró en vigor el pasado 26 de mayo de 2022 en España, sustituyendo a las anteriores normativas<sup>262</sup> (figura 3), La Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* y el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. En línea con lo ocurrido con el R2017/745, se está trabajando en la elaboración de un nuevo real decreto e instrucciones de investigación clínica, que establecerá los requisitos con los aspectos que el Reglamento deja a discreción de las autoridades nacionales. Hasta la publicación, seguirá siendo aplicable la disposición nacional recogida en el Real Decreto 1662/2000 en aquellos aspectos que no se opongan al nuevo Reglamento<sup>263</sup>.

Los aspectos prácticos de mayor relevancia a tener en cuenta, al igual que lo ocurrido con el R2017/745, hasta que esté disponible el nuevo Real Decreto serán: las solicitudes se harán a través del Registro General de la AEMPS, la comunicación de los Acontecimientos Adversos Graves se hará en base a unas nuevas guías de notificación, y del mismo modo que en otros ensayos clínicos, se requerirá la aprobación del CEIm. Con relación a las novedades<sup>264</sup> que se incluyen en el nuevo R2017/746 relacionadas directamente con la investigación clínica podría verse englobada en los siguientes puntos:

---

<sup>262</sup>*Vid.* DOCE número 221, de 7 de diciembre de 1998 y el BOE número 235, de 30 de septiembre de 2000.

<sup>263</sup>Los estudios en funcionamiento antes del 26 de mayo de 2022, podrán continuar del mismo modo que se aprobaron, cuando se haya producido el primer acto de selección o inclusión de sujetos en ensayo, salvo para la comunicación de los Acontecimientos Adversos Graves que deberá hacerse de acuerdo a lo establecido en el artículo 120 del R2017/745, del mismo modo que ocurre con los estudios de productos sanitarios afectados por el R2017/745

- Elaborar una nueva clasificación de riesgo para productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*.
- Información y asesoramiento a los usuarios de test genéticos.
- Requisitos más estrictos en lo referente a los datos pre-clínicos y clínicos que deben tener los productos sanitarios
- Creación de los paneles de expertos de diagnóstico *in vitro* que darán el correspondiente apoyo técnico en la evaluación de los productos innovadores

El R2017/746, al igual que en las conclusiones del R2017/745, ha sido desarrollado con claras intenciones de mejorar la calidad de la investigación clínica con productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* aumentando la seguridad tanto en los pacientes que participen en los ensayos clínicos como en los usuarios de estos productos sanitarios. No obstante, en este momento, dado que en España está en desarrollo el nuevo Real Decreto de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, la investigación clínica es una situación compleja de abordar en España para este tipo de productos, y ante la cual, no tenemos una fecha estimada en la que la investigación con productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* se encuentre en la misma situación que los ensayos clínicos con medicamentos para uso humano o para productos sanitarios.

### C. Terapia avanzada

Los medicamentos basados en terapia génica, celular o ingeniería tisular<sup>265</sup>, así como los productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico son considerados medicamentos de terapia avanzada. Desde un punto de vista cronológico, las terapias avanzadas<sup>266</sup> están reguladas por la Comisión Europea con la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario

---

<sup>264</sup>*Vid.* « Hoy comienza a aplicarse en la Unión Europea el nuevo Reglamento de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*», Nota de prensa de la AEMPS, 26 de mayo de 2022, en línea: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productossanitarios/2022-ps/nuevo-Reglamento-de-productos-sanitarios-para-diagnostico-in-vitro/> [Fecha de consulta: 26 de mayo de 2022].

<sup>265</sup>L. AGRAZ, «medicamentos especiales», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 220-224 para conocer más acerca de la normativa relacionada con los medicamentos de terapia avanzada.

<sup>266</sup> *Vid.* «Curso básico de derecho farmacéutico. 100 cuestiones esenciales» Asociación Española de Derecho Farmacéutico, Bayer Shering Pharma, edición 2008. pp. 95-100.

sobre medicamentos para uso humano<sup>267</sup> (en adelante, D2001/83/CE) y por el Reglamento (CE) número 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) número 726/2004<sup>268</sup> (en adelante, R1394/2007). En el caso de la D2001/83/CE se traspuso con la L29/2006<sup>269</sup>, encargándose así de incluir en nuestro marco normativo las definiciones de:

*«medicamento de terapia génica», el producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, in vivo o ex vivo, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico, tal como un fragmento de ácido nucleico, a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo. La transferencia genética supone un sistema de expresión contenido en un sistema de distribución conocido como vector, que puede ser de origen viral o no viral. El vector puede incluirse asimismo en una célula humana o animal.*

*«medicamento de terapia celular somática», la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas, procedentes del propio paciente, como alogénicas, procedentes de otro ser humano, o xenogénicas, procedentes de animales, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo, tal como la inmunoterapia adoptiva, y la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo, tales como microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables.*

No obstante, ni la D2001/83/CE ni su trasposición a la normativa española mediante L29/2006<sup>270</sup> hicieron mención a una definición jurídica de los productos de ingeniería

---

<sup>267</sup> Vid. DOCE número 311, de 28 de noviembre de 2001.

<sup>268</sup> Vid. DOUE número 324, de 10 de diciembre de 2007.

<sup>269</sup> Es importante recordar que la L29/2006 fue derogada por el RDL1/2015. No obstante, el RDL1/2015, conservó en su texto, sin ninguna modificación, las mismas directrices que la L29/2006 con relación a los ensayos clínicos, Cfr Artículo 47 de RDL1/2015.

<sup>270</sup> Así como el posterior RDL1/2015.

tisular. Esta definición, no fue recogida hasta la elaboración del R1394/2007, que queda definido dentro del mismo:

*«Producto de ingeniería tisular»<sup>271</sup>*

- *Que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y*
- *Del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para generar, restaurar o reemplazar un tejido humano.*

*Considerándose a su vez, que «manipulados por ingeniería», cumplen una de las siguientes condiciones:*

- *Las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancias, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales.*
- *Las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones en el receptor y en el donante».*

El R1394/2007 fue elaborado con la finalidad de crear una normativa armonizada en medicamentos de esta naturaleza dada su elevada complejidad y especificidad para regular la comercialización en los estados miembros de estos medicamentos preparados industrialmente, o que en su preparación intervenga un proceso industrial, excluyendo a los preparados ocasionalmente en centros sanitarios, que queda regulada en el caso de España por el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.<sup>272</sup> Tal y como se menciona, la complejidad de este tipo de terapias, requiere evaluaciones muy específicas y en las que los encargados de llevarlas a cabo deben tener conocimientos de biotecnología y/o PS. Por este motivo, en el R1394/2017, se indica la creación de un

---

<sup>271</sup> Vid. Artículo 2 de R1394/2007.

<sup>272</sup> Vid. BOE número 144, de 14 de junio de 2014.

comité<sup>273</sup> de terapias avanzadas encargado de elaborar un proyecto de dictamen sobre calidad, seguridad y eficacia antes de su aprobación final.

Los ensayos clínicos<sup>274</sup> que se lleven a cabo con terapias avanzadas, de acuerdo al R1394/2007, deberían realizarse siguiendo la D2001/20/CE<sup>275</sup>. Del mismo modo, en materia GCP, se indica por el R1394/2007 que deberá seguirse la D2005/28/CE pero estableciendo normas específicas<sup>276</sup> que tengan en cuenta plenamente las características técnicas de los medicamentos de terapias avanzadas en cuanto autorización, fabricación o importación. Un aspecto importante a tener en cuenta con relación las terapias avanzadas es que pueden incorporar productos sanitarios o bien los fármacos de estudio ser incorporadas a los usuarios mediante un producto sanitario implantable; teniéndose en cuenta de este modo, que también hay que cumplir con la normativa vigente de productos sanitarios, que ha sido recientemente actualizada por el R2017/745<sup>277</sup>. Aquellas terapias avanzadas que tengan como parte integrante del mismo un producto sanitario son denominadas «*medicamentos combinados de terapia avanzada*», además de ello, su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o bien, de no ser viables, tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios.

Las terapias avanzadas pueden ser complejas a la hora de ser clasificadas y que es necesario un elevado conocimiento técnico para ello. Por este motivo, si ante toda la normativa disponible, no quedase clara la clasificación de una terapia avanzada en concreto, la AEMPS tiene a disposición de los investigadores y promotores, la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente<sup>278</sup>.

---

<sup>273</sup>Cfr. Punto 6 del preámbulo de R1394/2007: «*La composición del comité debe ser tal que abarque adecuadamente ámbitos científicos de terapia génica, somática, ingeniería titular, productos sanitarios, farmacovigilancia, ética, así como de estar representadas las asociaciones de pacientes y personal hospitalario con experiencia científica en terapias avanzadas*».

<sup>274</sup> Vid. Artículo 4 de R1394/2007.

<sup>275</sup> Como ya hemos comentado que fue derogada y sustituida por el R536/2014, el cual, se incorporó al régimen jurídico español mediante el RD1090/2015.

<sup>276</sup>Cfr. Artículo 38.3 de RD1090/2015: «*En el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada se seguirán adicionalmente las normas de buena práctica clínica específicas para medicamentos de terapia avanzada*».

<sup>277</sup> Vid. Artículo 9 de R2017/745.

#### D. Organismos Modificados Genéticamente

Los organismos modificados genéticamente (en adelante, OMG), quedan definidos en 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 genéticamente.<sup>279</sup> (en adelante, L9/2003):

*«OMG<sup>280</sup>: cualquier organismo, con excepción de los seres humanos, cuyo material genético ha sido modificado de una manera que no se produce de forma natural en el apareamiento o recombinación natural, siempre que se utilicen las técnicas que reglamentariamente se establezcan»*

La autorización de ensayos clínicos con medicamentos que incluyan un OMG queda regulada en la normativa nacional mencionada anteriormente L9/2003. En este tipo de ensayos clínicos, además de la evaluación por parte de la AEMPS y el CEIm, el Ministerio para la Transición Ecológica<sup>281</sup> es un organismo adicional involucrado en la evaluación.

La Dirección General de Biodiversidad y Calidad Ambiental celebró una jornada<sup>282</sup> sobre la autorización de ensayos clínicos con OMG el 14 de octubre de 2019<sup>283</sup> en el Ministerio

---

<sup>278</sup> Vid. La información referente a este asunto en línea:  
[https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion\\_medicamentos/oficinapoyo/#:~:text=La%20Oficina%20de%20Apoyo%20a,aspectos%20administrativos%20y%20de%20orden](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/oficinapoyo/#:~:text=La%20Oficina%20de%20Apoyo%20a,aspectos%20administrativos%20y%20de%20orden) [Fecha de consulta: 30 de noviembre de 2021].

<sup>279</sup> Vid. BOE número 100, de 26 de abril de 2023.

<sup>280</sup> Vid. Artículo 2.b de L9/2003.

<sup>281</sup> Vid. El sitio en línea del Ministerio sobre los procedimientos de autorización de los OMG:  
[https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg-/notificaciones-y-autorizaciones/proc\\_autorizacion.aspx](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg-/notificaciones-y-autorizaciones/proc_autorizacion.aspx) [Fecha de consulta: 17 de octubre de 2019].

<sup>282</sup> Vid. La invitación del director general de Biodiversidad y Calidad Ambiental a estas jornadas a través del siguiente enlace en línea: [https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/cartainvitacionjornada\\_tcm30-500927.pdf](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/cartainvitacionjornada_tcm30-500927.pdf) [Fecha de consulta: 4 de octubre de 2019].

<sup>283</sup> Vid. En línea la agenda de la jornada a través del siguiente enlace:  
[https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/programa\\_jornadaautorizacionensayosclnicosomg\\_tcm30-500928.pdf](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/programa_jornadaautorizacionensayosclnicosomg_tcm30-500928.pdf) . [Fecha de consulta: 17 de octubre de 2019].

para la Transición Ecológica. Durante la jornada se aprovechó para profundizar sobre los procedimientos de autorización, la evaluación del riesgo para el medio ambiente y la salud y otra información relevante de este tipo de ensayos clínicos, de acuerdo con la legislación europea y nacional sobre organismos modificados genéticamente. Estos ensayos son cada vez más frecuentes en nuestro país debido a las múltiples aplicaciones en investigación médica que se han incrementado en los últimos años dentro del proceso de aprobación de un medicamento.

El 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 genéticamente<sup>284</sup> (en adelante, RD178/2004) regula los procedimientos a seguir y la documentación que se debe presentar para solicitar una liberación voluntaria en el medio ambiente de OMG. El RD178/2004 junto con la L9/2003 distribuyen las competencias entre la Administración General del Estado y las Comunidades Autónomas, siendo la autorización de un ensayo clínico con un OMG, responsabilidad<sup>285</sup> de la Administración General del Estado. Además de la autorización, también se encargan de establecer los requisitos y procedimientos para la realización de actividades con OMG, e indicar cuales son los requisitos de información, vigilancia y control de estas actividades, así como de establecer el régimen de infracciones y sanciones y, por último se encarga de la composición y funciones del Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente (en adelante, CIOMG) y de la Comisión Nacional de Bioseguridad (en adelante, CNB).

La función principal del CIOMG<sup>286</sup> será la autorización de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente. El CIOMG, en materia de investigación clínica como tema de este estudio, se encarga de autorizar la utilización confinada y liberación voluntaria en los casos en lo que un OMG

---

<sup>284</sup> *Vid.* BOE número 27, de 31 de enero 2004.

<sup>285</sup> *Vid.* Artículo 3.2.A de L9/2003

<sup>286</sup> La composición de este órgano colegiado es de 6 ministerios diferentes, que son: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Ministerio para la Transición Ecológica, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Ministerio de Industria, Comercio y Turismo y por último el Ministerio de interior

se incorpore a medicamentos de uso humano o veterinario y a productos que puedan suponer un riesgo para las personas.

Por otro lado, el segundo órgano colegiado es el ya mencionado CNB<sup>287</sup>, funciona como órgano consultivo, responsable de evaluar e informar preceptivamente todas las solicitudes de autorización que corresponde otorgar a la Administración General del Estado y las Comunidades Autónomas.

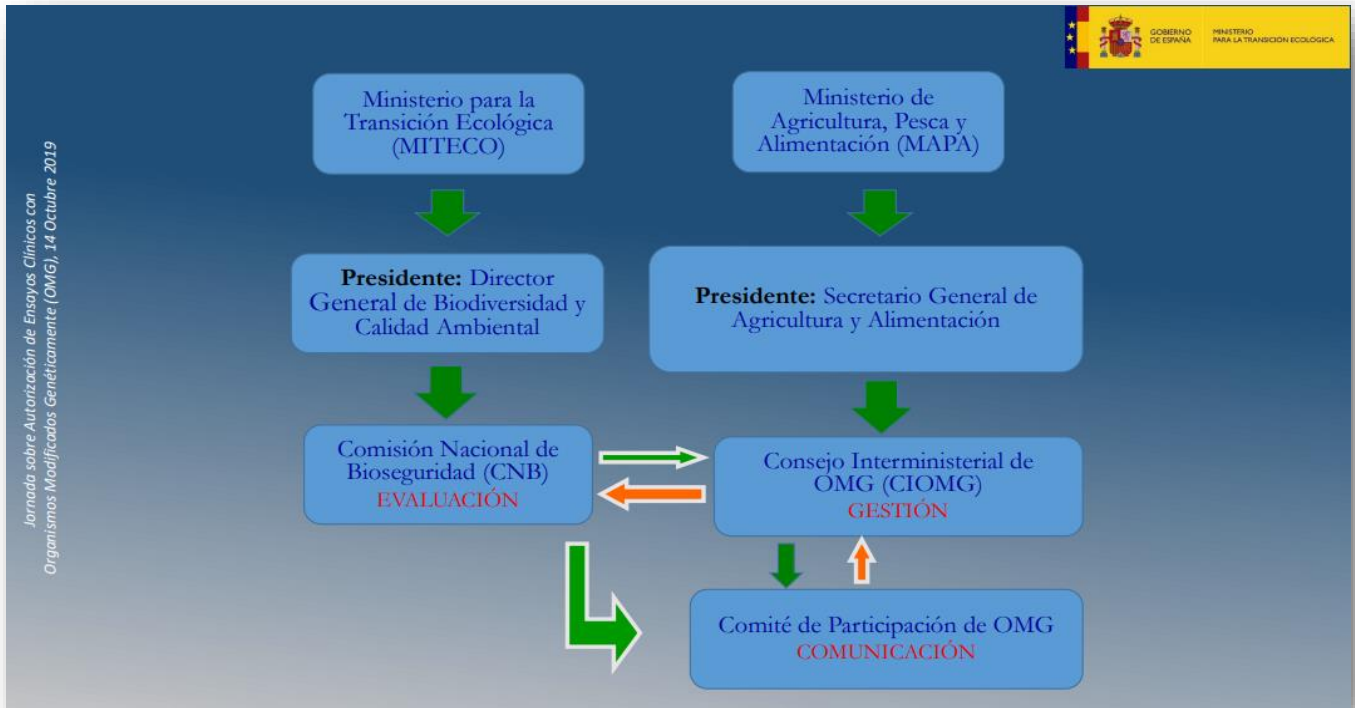


Figura 4. Diagrama de organización y reparto de funciones entre el CNB y el CIOMG<sup>288</sup>.

<sup>287</sup>La composición de este órgano, es en cuanto a los ministerios implicados, los mismos listados para el CIOMG, pero, además, se añaden expertos de instituciones científicas y representantes de las comunidades autónomas. La prioridad de sus reuniones para la evaluación de las diferentes actividades que se quieran llevar a cabo se realiza cada mes y medio aproximadamente.

<sup>288</sup>Imagen tomada de L. RODA, «Ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG). Legislación y procedimientos de solicitud de autorización para ensayos clínicos con medicamentos que consistan o contengan organismos modificados genéticamente», 2019, Diapositiva 6. En línea:

Al inicio de esta sección destinada a los OMG, se ha revisado la definición que se le da a estos organismos en la L9/2003. No obstante, este término puede ser ambiguo y difícil de comprender si no se contextualiza. Algunos ejemplos de organismos modificados genéticamente pueden ser:

- Recombinación del ácido nucleico, técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluido el ácido desoxirribonucleico recombinante y su inserción en sistemas de vectores (virus, plásmidos bacterianos) que permiten incorporar nuevas moléculas de ácido nucleico en un organismo hospedante.
- Incorporación directa de material hereditario por microinyección, la microinyección y la microencapsulación.
- Fusión de células, incluidas la fusión de protoplastos, o de hibridación mediante métodos que no se producen normalmente.

Del mismo modo, se consideran exclusiones y por tanto no son organismos modificados genéticamente:

- Técnicas no causantes de modificación genética: Fertilización *in vitro*, inducción poliploide o conjugación, transformación y transducción.
- Organismos obtenidos por otras técnicas de modificación genética: Mutagénesis, fusión celular de especies procariotas o eucariotas y/o auto clonación.
- Nuevas técnicas de modificación genética como la mutagénesis dirigida o biología sintética.

La utilización confinada de un OMG, viene definida por cualquier actividad que se lleven a cabo para cultivo, almacén, uso, transporte o eliminación y se utilicen medidas específicas para limitar su contacto con la población y/o el medio ambiente. Las actividades que se pueden llevar a cabo en ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente, pueden comprender desde la generación del propio organismo en un laboratorio, pasando por actividades realizados en laboratorios y/u hospitales (almacenamiento, cultivo, análisis de muestras de paciente, transporte...). En estos casos

---

[https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion\\_legislacion\\_y\\_procedimientos\\_tcm30-502831.pdf](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion_legislacion_y_procedimientos_tcm30-502831.pdf)  
[Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].

se debe evitar la liberación accidental y/o intencionada por el riesgo que supone para la salud y el medioambiente haciendo uso de medidas y equipos de bioseguridad.

En paralelo, se considera liberación voluntaria toda aquella actividad no sometida a medida de confinamiento por no resultar necesaria, pues se estima que el contacto del organismo o sustancia o producto que lo contenga no representa un riesgo significativo para la salud o el medio ambiente, por ejemplo, un ensayo clínico con un medicamento investigación que contenga o consista en un OMG.

Un ensayo clínico con OMG se considera aprobado cuando se dispone del informe favorable de la CNB, para que el CIOMG en 8 días pueda expedir su resolución de autorización (figura 5), a través de la sede electrónica<sup>289</sup> del Ministerio para la Transición Ecológica. A su vez, en paralelo se estará realizando evaluación para la obtención de autorización de un ensayo clínico por los procedimientos habituales de cualquier ensayo clínico a través del portal ECM. Con relación a la evaluación a través del portal ECM, cabe destacar que no puede aprobarse un estudio por silencio administrativo en el caso de los estudios con OMG como se ha visto anteriormente. Desde el punto de vista regulatorio, es importante remarcar que el portal ECM se encuentra en el ocaso de su funcionamiento como se ha revisado, y por el momento no se conoce información pública de cómo ha de hacerse la evaluación de un ensayo clínico con OMG si su evaluación ocurriese a través del portal CTIS.

---

<sup>289</sup>*Cfr.* R. POZO, «Tramitación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos: Presentación por sede electrónica». Jornada sobre autorización de ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG), 2019. En línea: [https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion\\_sede\\_electronica\\_tcm30-502833.pdf](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion_sede_electronica_tcm30-502833.pdf) [Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].

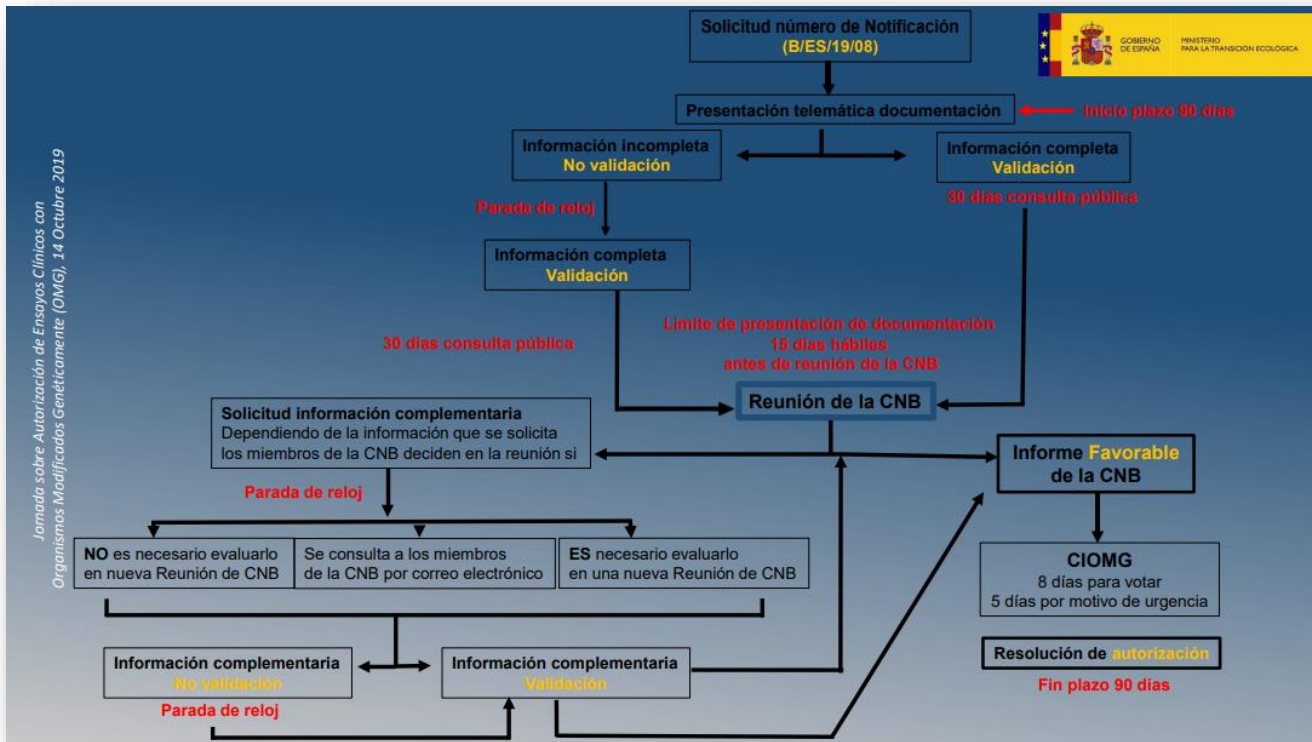


Figura 5. Tiempos y organismos intervinientes en la evaluación para la autorización del uso de un OMG.<sup>290</sup>

El 9 de febrero de 2017, se creó el grupo de trabajo «*On the interplay between the GMO and the medicinal products legislation*»<sup>291</sup> con la finalidad de armonizar los procedimientos que se aplican en los distintos Estados miembros para los ensayos clínicos con medicamentos en investigación que contiene o consisten en un OMG. Los objetivos de esta armonización persiguen: un ámbito y marco normativo de aplicación común para los Estados miembros y procedimientos abreviados para la autorización de ensayos

<sup>290</sup>Imagen tomada de L. RODA «Ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG). Legislación y procedimientos de solicitud de autorización para ensayos clínicos con medicamentos que consistan o contengan organismos modificados genéticamente», Jornada sobre autorización de ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG), 2019, Diapositiva 16. En línea:

[https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion legislacion y procedimientos tcm30-502831.pdf](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion%20legislacion%20y%20procedimientos%20tcm30-502831.pdf) [Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].

<sup>291</sup>Traducción al español: «Sobre la interacción entre la legislación sobre OGM y la legislación sobre medicamentos.»

clínicos con organismos modificados genéticamente. Los principales problemas identificados han sido la falta de una legislación específica para organismos modificados genéticamente en medicamentos, por lo que la información requerida no es apropiada y la revisión de las solicitudes no se está realizando en el contexto adecuado, junto con las diferencias entre las diferentes autoridades reguladoras de los estados miembros que generan disparidad entre los procesos y tiempos, así como de las diferentes definiciones de organismos modificados genéticamente en los estados miembros. Sumado a todos estos problemas, ya se reseñó en las jornadas de 2019<sup>292</sup>, que la nueva regulación de ensayos clínicos aumentaría estos problemas y la disparidad en las regulaciones entre los estados miembros. En la figura 6, se puede comprobar, la diversidad de normativas entre los diferentes estados miembros.

---

<sup>292</sup> Cfr. M. TIMÓN, «Interrelación de la legislación de ensayos clínicos con la de organismos modificados genéticamente», Jornada sobre autorización de ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG), 2019, diapositiva 9. En línea: Diapositiva 1 ([miteco.gob.es](http://miteco.gob.es)) [Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].



Figura 6. Tipos de procedimientos regulatorios con OMG en el Espacio Económico Europeo.<sup>293</sup>

Para finalizar con la revisión de los ensayos clínicos con OMG está claro que, dado el rápido progreso de la ciencia y la investigación, los estados miembros están en una situación de riesgo por tener regulaciones desfasadas o poco específicas en este asunto, sumado a este hecho, la entrada en vigor del R536/2014 en todos los estados miembros. La situación fuerza a que el grupo de trabajo creado en 2017 continúe elaborando estrategias<sup>294</sup> y mejoras que permitan seguir posicionando a la UE como una región de

<sup>293</sup> Imagen tomada del trabajo de M. TIMÓN, «Interrelación de la legislación de ensayos clínicos con la de organismos modificados genéticamente», Jornada sobre autorización de ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG), 2019, diapositiva 10. En línea: Diapositiva 1 (miteco.gob.es) [Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].

<sup>294</sup> Vid. El documento de «Buenas prácticas en la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente.» Enlace en línea: buenaspracticascelulas\_septiembre2021ver42\_tcm30-531686.pdf (miteco.gob.es) [Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].

vanguardia en la investigación clínica, con regulaciones apropiadas y mecanismos de evaluación eficiente que ayuden al desarrollo de las nuevas terapias y continuar atrayendo estudios en fases tempranas a nuestra región. Apoyándonos en las ideas de MARTIN URANGA la ciencia biomédica actual está basada en el conocimiento de genes y células que nos conduce a una medicina de precisión innovadora para liderar el cambio en las enfermedades (figura 7) además de apoyarnos y usar fuentes como el *big data*<sup>295</sup> o la digitalización del sistema que nos ayudará a aumentar la eficiencia y simplificación de los procesos, estas ideas, quedan resumidas y esquematizadas en la siguiente figura:

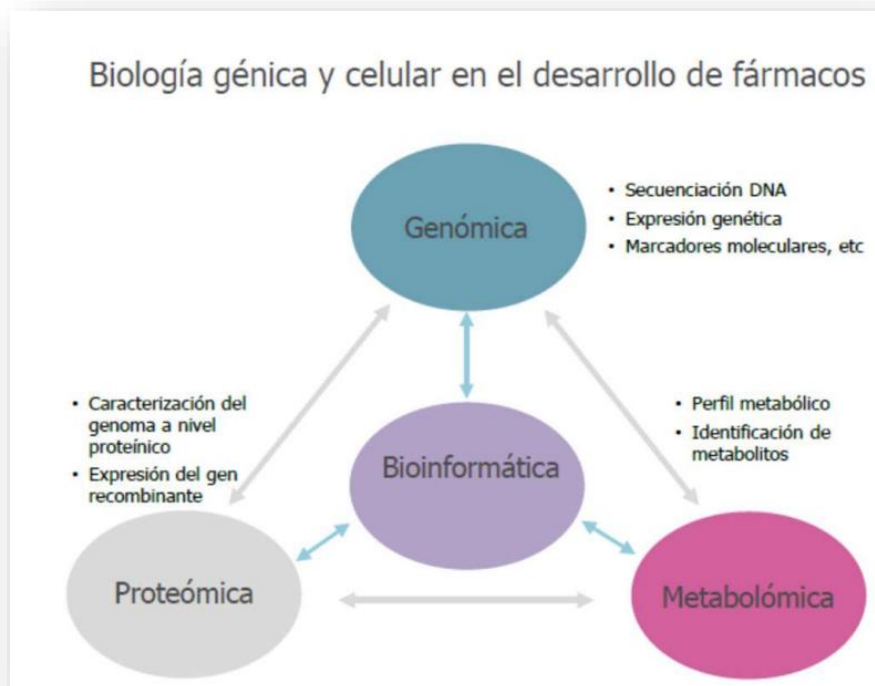


Figura 7. Diagrama de la relación entre genómica, proteómica, metabolómica y bioinformática.<sup>296</sup>

<sup>295</sup> De acuerdo a la RAE, conjunto de técnicas que permiten analizar, procesar y gestionar conjuntos de datos extremadamente grandes que pueden ser analizados informáticamente para revelar patrones, tendencias y asociaciones, especialmente en relación con la conducta humana y las interacciones de los seres humanos.

<sup>296</sup> Tomado del trabajo de A. MARTIN URANGA, «La relevancia de la investigación clínica en España y su continua adaptación a la normativa», Jornada sobre autorización de ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG), 2019, diapositiva 14. Enlace en línea:

En la jornada llevaba a cabo en el Ministerio para la Transición Ecológica, TIMÓN, compartió como parte de su exposición la figura 8, en la que se mostraban los ensayos clínicos autorizados con OMG. No fue hasta el año 2012, en el que el número de estudios con estos organismos comenzó a verse incrementado, siendo más significativo el número de estudios desde 2017 hasta la celebración de la jornada. De los 55 estudios autorizados en el periodo de estos tres años, 29 correspondían a células modificadas genéticamente.

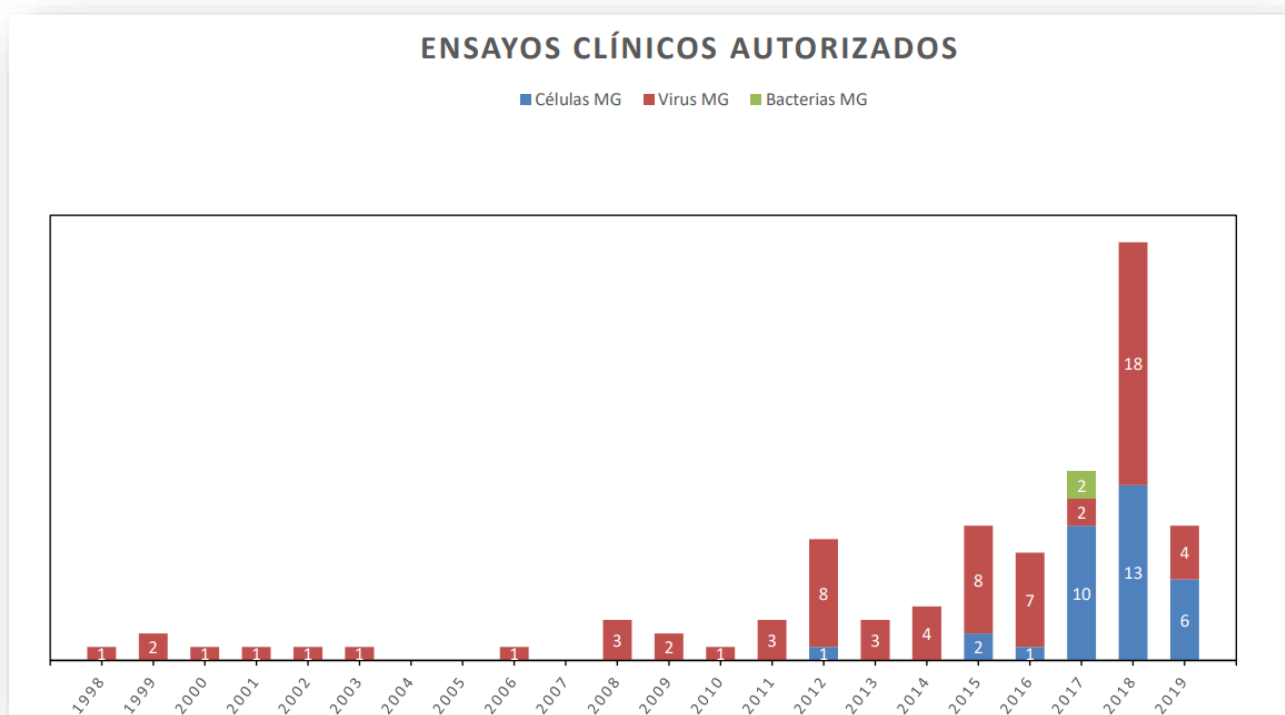


Figura 8. Ensayos clínicos autorizados con OMG en España. Periodo 1998-2019.<sup>297</sup>

[https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion\\_farmaindustria\\_tcm30-502834.pdf](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/presentacion_farmaindustria_tcm30-502834.pdf) [Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].

<sup>297</sup> Imagen tomada del trabajo de M. TIMÓN, «Interrelación de la legislación de ensayos clínicos con la de organismos modificados genéticamente», Jornada sobre autorización de ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG), 2019, diapositiva 6. En línea: Diapositiva 1 (miteco.gob.es) [Fecha de consulta: 10 de enero de 2020].

Los estudios de OMG basados en células tienen elevada importancia, ya que un ejemplo de estos son las novedosas terapias denominadas CAR-T<sup>298</sup>, entre otros<sup>299</sup>. Los CAR-T<sup>300</sup> son una nueva clase de fármacos producidos a partir de las células T. Después de 30 años desde las primeras publicaciones en el desarrollo de células T modificadas genéticamente, los primeros fármacos de esta familia han sido aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento de linfomas y leucemias linfoblásticas agudas refractarias o por recidivas. Gracias a este tipo de terapias, la investigación y el desarrollo de nuevas terapias en España, se ve reflejado en hitos tales como que centros españoles, por ejemplo, el Hospital Sant Joan Deu de Barcelona fue el primer centro pediátrico del país autorizado y acreditado internacionalmente para ofrecer tratamiento a la Leucemia Linfoblástica Aguda tratando a más de 40 pacientes entre 2016 y 2020 con CAR-T (CAR-T 19<sup>301</sup>) o en ser el primer centro de Europa en finalizar la Fase I del primer ensayo clínico con CART-T (CAR-T 30<sup>302</sup>) de diseño propio para el linfoma Hodking y no-Hodking, así como el caso del Hospital Clinic de Barcelona, al que la AEMPS, el 10 de febrero de 2021, aprobó el estudio de CAR-T (CAR-T ARI-0001<sup>303</sup>) para su utilización en pacientes mayores de 25 años con Leucemia Linfoblástica resistente a los tratamientos convencionales. CAR-T ARI-0001 es el primer CAR-T desarrollado íntegramente en Europa que es aprobado

---

<sup>298</sup> Acrónimo inglés, Chimeric Antigen Receptor T. En español: Receptor de antígeno quimérico T.

<sup>299</sup> A. NOGUERA, «Novedades en la normativa de ensayos clínicos con medicamentos con organismos modificados genéticamente», Panorama Actual del Medicamento, número 437, volumen 44, 2020, pp. 1075-1077.

<sup>300</sup> Vid. N. KRÖGER, J. GRIBBEN, C. CHABANNON, I. YAKOUB-AGHA, H. EINSELE, «The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook». Springer Nature Switzerland AG, 2022, pp-V-VI.

<sup>301</sup> *Cfr.* Con la información en línea publicada por el hospital Sant Joan de Deu: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/patologias-tratamientos/inmunoterapia-cart-19#:~:text=El%20Hospital%20Sant%20Joan%20de,pacientes%20entre%202016%20y%202020> .[Fecha de consulta: 8 de diciembre de 2022].

<sup>302</sup> *Cfr.* Con la información en línea publicada por la Fundación Josep Carreras: [https://www.fcarreras.org/es/CAR-T\\_SantPau](https://www.fcarreras.org/es/CAR-T_SantPau) .[Fecha de consulta: 8 de diciembre de 2022].

<sup>303</sup> *Vid.* «La AEMPS autoriza el CAR-T ARI-0001 del Hospital Clínic para pacientes con leucemia linfoblástica aguda» Nota de prensa de la AEMPS, 10 de febrero de 2021, en línea: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2021-medicamentosusohumano-3/la-aemps-autoriza-el-car-t-ari-0001-del-hospital-clinic-para-pacientes-con-leucemia-linfoblastica-aguda/> .[Fecha de consulta: 8 de diciembre de 2022].

por una agencia reguladora además de ostentar la designación PRIME<sup>304</sup> de la Agencia Europea del Medicamento.

Las terapias CAR-T<sup>305</sup> en los últimos años son de elevado interés apoyándonos en los datos expuestos anteriormente, y los éxitos que se están obteniendo durante su desarrollo clínico en patologías en la que en el pasado carecían de un buen pronóstico. Es una necesidad imperante que se estrechen y armonicen las normativas referentes a la investigación clínica con OMG en el espacio económico europeo dado que el R536/2014 es de plena aplicación en la región desde el 31 de enero de 2022.

#### E. Veterinarios

Los productos en fase de investigación clínica veterinaria<sup>306</sup> (en adelante, PIV) son aquellos productos o medicamentos que se destinan únicamente a ser utilizados por expertos para la investigación en el ámbito de un ensayo clínico, incluyéndose productos con autorización de comercialización cuando se utilicen en condiciones diferentes a las autorizadas. Dentro de estos productos, la AEMPS, podrá clasificarlos en dos categorías de acuerdo al Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente<sup>307</sup> (en adelante, RD1157/2021):

1. Entidades químicas/biológicas no incluidas como principio activo en especialidades farmacéuticas o biológicas de uso veterinario registrado en España.
2. Productos cuyas características les difieren sustancialmente de las conocidas hasta el momento (especies de destino, indicaciones, vías de administración o, en general, condiciones de uso que impliquen innovación relevante).

---

<sup>304</sup> PRIME es un programa lanzado por la EMA, para mejorar el apoyo para el desarrollo de medicamentos que se dirigen a cubrir una necesidad médica para la que no hay tratamiento. Gracias a este programa, se pretende optimizar los planes de desarrollo y acelerar las evaluaciones para que estos medicamentos lleguen lo antes posible a los pacientes.

<sup>305</sup> *Vid.* P. MALO SEGURA, «Tres años de CAR-T en España: las terapias que han transformado el pronóstico para los pacientes con linfoma», iSanidad, 2022, en línea: <https://isanidad.com/225817/tres-anos-de-car-t-en-espana-revolucion-en-el-pronostico-del-linfoma/> . [Fecha de consulta: 8 de diciembre de 2022].

<sup>306</sup>*Vid.* La página en línea de la AEMPS referente a este tipo de productos: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/investigacionclinica\\_medicamentos\\_vet/investigacionclinica\\_medicamentos\\_vet\\_pi\\_v/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/investigacionclinica_medicamentos_vet/investigacionclinica_medicamentos_vet_pi_v/) . [Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022].

<sup>307</sup>*Vid.* Artículo 62 de BOE número 312, de 29 de diciembre de 2021.

El 11 de julio de 2014, la AEMPS publicó una guía para presentar la documentación necesaria a aportar para la calificación de una sustancia como producto en fase de investigación clínica en la que se indica la documentación técnica, datos de toxicología, farmacocinética y metabolismo que deben ser aportados para la obtención de la calificación de producto en fase de investigación clínica<sup>308</sup>. La obtención de la calificación de PIV conlleva un total máximo de 115 días desde la presentación telemática de toda la información. En el caso de un medicamento biológico, por el artículo 64, tras la recepción de la solicitud, en el plazo de 15 días emitirá el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación un informe que tendrá carácter vinculante a la resolución de la AEMPS. Es importante considerar que los promotores que posean un medicamento veterinario con calificación de PIV han de renovarla cada tres años, siendo autorizada por silencio administrativo si en el plazo de 15 días desde la fecha de presentación de una solicitud válida la AEMPS no comunica objeciones.

Una vez que conocemos la definición de PIV y como obtener esta calificación, se debe conocer que las solicitudes para el desarrollo de un ensayo clínico en España con animales no están regidas por el RD1090/2015, ya que esta norma se encarga de la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, si no por el mismo RD1157/2021. Anteriormente, no se ha mencionado, pero la presentación para la evaluación de este tipo de investigaciones clínicas, debe hacerse en base a la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común<sup>309</sup> (en adelante, L30/1192), a través de un modelo de solicitud<sup>310</sup> de ensayos clínicos con medicamentos veterinarios en el que se debe cumplimentar información específica<sup>311</sup> de la investigación que se llevará a cabo. El calendario de

---

<sup>308</sup>Vid. La guía referente a la documentación a presentar para este tipo de productos en la página en línea de la AEMPS:  
[https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/investigacionclinica\\_medicamentos\\_vet/investigacionclinica\\_medicamentos\\_vet\\_pi v/guia-para-presentar-la-documentacion-necesaria-a-aportar-para-la-calificacion-de-una-sustancia-como-producto-en-fase-de-investigacion-clinica/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/investigacionclinica_medicamentos_vet/investigacionclinica_medicamentos_vet_pi v/guia-para-presentar-la-documentacion-necesaria-a-aportar-para-la-calificacion-de-una-sustancia-como-producto-en-fase-de-investigacion-clinica/) . [Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022].

<sup>309</sup>Vid. BOE número 285, de 27 de noviembre de 1992.

<sup>310</sup>Vid. En línea a través del enlace el modelo de solicitud:  
<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos-vet/ECV/docs/modelo-solicitud-ECV.pdf?x42382> . [Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022].

<sup>311</sup>De acuerdo al tipo de solicitud, resumen de las características del producto, título de ensayo y código, datos del promotor, monitor, investigador principal, zonas en las que se realizará,

evaluación ya sea para la calificación de PIV y ensayo clínico o solo ensayo clínico, tanto en presentación inicial<sup>312</sup> como, una modificación sustancial<sup>313</sup> del protocolo autorizada es de un total de 115 días para la obtención de la autorización de la AEMPS.

En relación con la investigación clínica, mediante Real Decreto 370/2021, de 25 de mayo, por el que se establecen disposiciones específicas para la aplicación en España del Reglamento (UE) 2019/4 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, relativo a la fabricación, la comercialización y el uso de piensos medicamentosos, por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 183/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo y se deroga la Directiva 90/167/CEE del Consejo, y de otras normas de la Unión Europea en materia de piensos y medicamentos, y se modifican diversos reales decretos en materia de ganadería<sup>314</sup> (en adelante, RD370/2021), se permite la fabricación y uso de piensos y medicamentos elaborados a partir de medicamentos veterinarios calificados como fase de investigación clínica, aprobado por la AEMPS en base al Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE<sup>315</sup>, que más tarde fue incorporado en la normativa nacional mediante el RD1157/2021.

Por último, cabe resaltar que la investigación clínica<sup>316</sup> en animales pretende llevar a cabo una valoración experimental fuera del ámbito del laboratorio, buscando confirmar los efectos farmacodinámicos y/o farmacocinéticos, establecer la calidad para la indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada, así como de conocer el perfil de reacciones adversas que permitan establecer la seguridad y/o tolerancia en las condiciones

---

especies e indicaciones solicitadas, con el cual la solicitud de PIV y autorización de un ensayo clínico se puede hacer en conjunto si es el primer ensayo clínico que se presenta a aprobación.

<sup>312</sup>*Vid.* Artículo 70 de RD1157/2011.

<sup>313</sup>*Vid.* Artículo 72 de RD1157/2011

<sup>314</sup>*Vid.* BOE número 136, de 8 de junio de 2021.

<sup>315</sup>*Vid.* DOUE número 4, de 7 de enero de 2019.

<sup>316</sup>Para más información relacionada con la autorización, ensayos clínicos y farmacovigilancia veterinaria *Vid.* «Curso básico de derecho farmacéutico. 100 cuestiones esenciales» Asociación Española de Derecho Farmacéutico, Bayer Shering Pharma, edición 2008. pp. 75-80.

de uso, por lo que no debe confundirse con la investigación básica o investigación preclínica<sup>317</sup>.

## F. COVID-19

### a) *Contextualización de la COVID-19: Información y evolución de la pandemia*

La COVID-19 es la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2<sup>318</sup>. Inicialmente no se consideró que la existencia de un nuevo coronavirus pudiera afectar a todos los países alrededor del mundo, ni el gran impacto del mismo que tuvo en la salud pública. Durante la intervención del director general de la OMS el 11 de febrero de 2020<sup>319</sup> remarcó la importancia de trazar una ruta definida de investigación para que las organizaciones que la promovieran tuvieran una idea clara de cuáles eran las prioridades de salud pública, permitiéndose así invertir en aquellas investigaciones que generase más impacto en ese ámbito, como por ejemplo el desarrollo de vacunas<sup>320</sup> y productos

---

<sup>317</sup>Para más información relacionada con el uso de animales en investigación básica, *Vid:*

- Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. BOE número 24, de 8 de febrero de 2013.
- Real Decreto 118/2021, de 23 de febrero, por el que se modifica el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. BOE número 47, de 24 de febrero de 2021.
- Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio. BOE número 268, de 8 de noviembre de 2007.
- Orden ECC/566/2015, de 20 de marzo. Requisitos de capacitación que debe cumplir el personal que maneja animales utilizados, criados o suministrados con fines de experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. BOE número 78, de 1 de abril de 2015.

<sup>318</sup>La existencia de este virus fue notificada por primera vez a la OMS fue tras detectarse un grupo de casos de neumonía vírica en la ciudad de Wuhan en la República Popular China. *Vid.* <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19> [Fecha de consulta: 16 de mayo de 2021].

<sup>319</sup>«*En primer lugar, la enfermedad ya tiene nombre: COVID-19. Se lo voy a deletrear: C-O-V-I-D, guion, diecinueve.*» *Vid.* «Intervención del director general de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV del 11 de febrero de 2020» a través de este enlace en línea: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> . [Fecha de consulta: 22 de marzo de 2020].

<sup>320</sup>Se recomienda la revisión del trabajo de L. AGRAZ, «Medicamentos especiales», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi,

terapéuticos. Durante la intervención, ya se anunciaba que la primera vacuna podría estar lista en 18 meses; siendo responsabilidad de toda la sociedad, con las posibilidades al alcance individual de cada uno, combatir el virus, y a la vez prepararnos para los desafíos a largo plazo. Finalmente, la OMS consideró que nos encontrábamos en una situación de pandemia<sup>321</sup> el 11 de marzo de 2020<sup>322</sup>. En España se publicó el Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19<sup>323</sup> (en adelante, RD463/2020), instaurándose el estado de alarma, de acuerdo a como indica el nombre de la norma, para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19 y la protección de la salud<sup>324</sup>. La norma perseguía adoptar medidas inmediatas y eficaces para hacer frente a la situación dado que nos encontrábamos ante una crisis sanitaria sin precedentes. En el preámbulo del de la norma de hace mención a la Ley Orgánica 4/1981, de 1 de junio, de los estados de alarma, excepción y sitio<sup>325</sup>, al igual que la Constitución Española<sup>326</sup> de 1978 permite al Gobierno declarar el estado de alarma, en todo o parte del territorio nacional, cuando se produzca una alteración grave de la normalidad<sup>327</sup>.

---

Pamplona, 2017, pp. 215-128 para conocer más acerca de la normativa relacionada con las vacunas en España.

<sup>322</sup> Vid. La intervención del director general de la OMS en la plataforma de video YouTube a través del siguiente enlace en línea: <https://www.youtube.com/watch?v=GSVqoqY4qmI> . [Fecha de consulta: 22 de marzo 2020].

<sup>323</sup>Vid. Número 67, de 14 de marzo de 2020.

<sup>324</sup> **«La crisis sanitaria causada por el coronavirus ha puesto de manifiesto la relevancia de un derecho social, el derecho a la protección de la salud, que es materialmente fundamental por su relación con la dignidad y otros derechos fundamentales como el derecho a la vida e integridad física. De igual modo, ha reforzado uno de los objetivos perseguidos por el legislador desde la LGS, la consolidación de un modelo de salud universal capaz de procurar asistencia sanitaria a todas aquellas personas que la necesiten, en particular a los colectivos vulnerables, algunos de ellos golpeados especialmente por el virus covid-19. Los tribunales nacionales al interpretar el art. 43 CE y ponderarlo con otros derechos constitucionales han de tener en cuenta los estándares internacionales de tutela del derecho a la protección de la salud y las decisiones y observaciones formuladas por los órganos encargados de la aplicación de los tratados suscritos por España».**

Vid. L.E. DELGADO «Algunas consideraciones sobre el derecho a la protección de la salud y el bien jurídico de la salud colectiva en tiempos de pandemia», Fundación Manuel Giménez Abad, 2020, p.24.

<sup>325</sup>Vid. BOE número 134, de 5 de junio de 1981.

<sup>326</sup>Vid. Artículo 116.

La pandemia<sup>328</sup> ha supuesto en España, y en especial en su comienzo, ciertos momentos críticos en cuanto al suministro de PS y medicamentos, así como del servicio disponible por parte del Sistema Nacional de Salud a los pacientes<sup>329</sup>. El desabastecimiento e incertidumbre ocurrido a nivel de todos los países afectados por la COVID-19 generó la creación de un programa de apoyo a la Secretaría General Iberoamericana (o SEGIB<sup>330</sup>)

---

<sup>327</sup>Vid. Artículo 4 de Ley Orgánica 4/1981:

«a) *Catástrofes, calamidades o desgracias públicas, tales como terremotos, inundaciones, incendios urbanos y forestales o accidentes de gran magnitud.*

b) *Crisis sanitarias, tales como epidemias y situaciones de contaminación graves.*

c) *Paralización de servicios públicos esenciales para la comunidad, cuando no se garantice lo dispuesto en los artículos veintiocho, dos, y treinta y siete, dos, de la Constitución, concurra alguna de las demás circunstancias o situaciones contenidas en este artículo.*

d) *Situaciones de desabastecimiento de productos de primera necesidad.»*

En base a lo indicado en los apartados *b* y *d* se decretó el estado de alarma, excepción y sitio en todo el territorio nacional.

<sup>328</sup> Desde el punto de vista de este trabajo, centrados en la salud y la investigación clínica, la AEMPS tiene disponible una sección en la que se recogen todas las novedades referentes a la COVID-19 que ha resultado elevadamente útil la contextualización del trabajo, así como de poder hacer una reconstrucción de la evolución de la pandemia en España en este campo. Vid. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/>. [Fecha de consulta: 27 de marzo de 2020].

<sup>329</sup> «*Los pacientes en fase terminal (como es el caso de pacientes oncológicos, entre otros) siguen un tratamiento de sedación paliativa como estrategia para mitigar su sufrimiento. Algunos de estos medicamentos son los mismos que se utilizan para el tratamiento de pacientes que se encuentran hospitalizados en cuidados intensivos sometidos a ventilación mecánica. La situación sanitaria asociada al COVID-19 ha aumentado extraordinariamente la demanda de este tipo de medicamentos y puede afectar a la disponibilidad de algunos fármacos de uso común. Por tanto, al menos de manera temporal, es necesario buscar soluciones terapéuticas que contemplen distintas alternativas equivalentes en eficacia, particularmente para los pacientes en fase terminal, hospitalizados o en su domicilio.»*

Vid. «Recomendaciones de la AEMPS para la gestión de medicamentos para el manejo de pacientes con enfermedades en fase terminal o paliativa en la situación sanitaria actual» *Nota de prensa de la AEMPS, 31 de marzo de 2020, enlace a la publicación en línea:* <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-de-la-aemps-para-la-gestion-de-medicamentos-para-el-manejo-de-pacientes-con-enfermedades-en-fase-terminal-o-paliativa-en-la-situacion-sanitaria-actual/>. [Fecha de consulta: 4 de abril de 2020].

<sup>330</sup>Vid. Enlace a SEGIB: <https://www.segib.org/> [Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022].

a través de la Red de Autoridades de Medicamentos de Iberoamérica (o Red EAMI<sup>331</sup>) coordinado por la AEMPS, con la finalidad de compartir información sobre tratamientos, ensayos clínicos de medicamentos y guías técnicas para personas de la salud con el fin de hacer frente a la pandemia.

*b) Regulación de los productos sanitarios durante la pandemia de COVID-19:*

Los productos sanitarios ya han sido revisados anteriormente en este capítulo en materia de investigación clínica, pero cabe hacer reseña de la importancia de estos durante la pandemia de COVID-19. Al comienzo de la pandemia, los productos sanitarios disponibles tanto en los centros sanitarios como para los ciudadanos era prácticamente inexistente, exponiendo en especial al personal sanitario a elevados riesgos de contagio por SARS-CoV-2<sup>332</sup>. Desde un punto de vista normativo, esta situación de desabastecimiento y urgencia en el control de los productos sanitarios queda reflejada la Orden SND/233/2020, de 15 de marzo, por la que se establecen determinadas obligaciones de información de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19<sup>333</sup>. Con esta orden, el Gobierno tenía la finalidad de controlar las existencias disponibles de los diferentes PS listados en la orden que estuvieran en posesión de personas jurídicas, nacionales o extranjeras ubicadas en el territorio nacional y desarrollasen actividades de fabricación y/o importación máxima en dos días de la publicación de la misma. Durante la revisión del R2017/745 se ha indicado que tenía como fecha de aplicación inicial de 23 de abril de 2020, pero debido a la pandemia por la COVID-19 conllevó que la fecha de aplicación fuese retrasada al 26 de mayo de 2021. Las circunstancias extraordinarias surgidas por el brote de la pandemia de COVID-19 y la crisis de salud pública derivada de esta, su evolución epidemiológica, así como los recursos adicionales necesarios para los Estados miembros, las instituciones

---

<sup>331</sup>*Vid.* Enlace a Red EAMI:  
[https://www.redeami.net/web/homes/eami\\_conten\\_home.htm](https://www.redeami.net/web/homes/eami_conten_home.htm) . [Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2022].

<sup>332</sup>*Vid.* E.G. SEVILLANO, «Por qué España está sin mascarillas cuando lo peor de la crisis no ha llegado», El País, 2020, Madrid, enlace en línea:  
<https://elpais.com/sociedad/2020-03-18/por-que-espana-esta-sin-mascarillas-cuando-lo-peor-de-la-crisis-no-ha-llegado.html> . [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2022].

<sup>333</sup>*Vid.* BOE número 68, de 15 de marzo de 2020.

sanitarias, los operadores económicos y otras personas implicadas, motivaron aplazar un año la aplicación del R2017/745 sobre los productos sanitarios. El objetivo principal de este aplazamiento fue poder garantizar una disponibilidad permanente de productos sanitarios en el mercado de la UE, incluidos productos sanitarios que son de vital importancia en el contexto del brote de la COVID-19 haciéndose oficial mediante el Reglamento (UE) 2020/561 del Parlamento Europeo y el Consejo de 23 de abril de 2020 por el que se modifica el Reglamento (UE) 2017/745 sobre los productos sanitarios en relación con las fechas de aplicación de algunas de sus disposiciones<sup>334</sup>.

La crisis sanitaria generó en el mercado español una demanda muy por encima de la habitual de determinados productos sanitarios como, por ejemplo: mascarillas quirúrgicas, guantes, test de diagnóstico *in vitro*, termómetros, etc. Muchos de los productos fueron recibidos desde terceros países. Entre todos los requisitos, los productos deben poseer el marcado CE, haber seguido el procedimiento de evaluación de la conformidad correspondiente y que el importador disponga de licencia previa de funcionamiento<sup>335</sup>. A su vez, La AEMPS, por motivos justificados, autorizó la importación de productos sanitarios que no cumplieran alguno de estos requisitos. En este sentido, la Agencia emitió autorizaciones extraordinarias de importación en situaciones excepcionales, tras valorar las condiciones en que se importaron los productos, para garantizar la seguridad en la utilización de los mismos. Finalmente, con la evolución de la pandemia, la demanda en España de productos sanitarios para el mes de junio de 2020<sup>336</sup> se comenzó a estabilizar y se establecieron de nuevo los procedimientos habituales para la importación de productos sanitarios, volviendo de este modo, y al menos en este aspecto, a una situación de estabilidad prepandémica.

---

<sup>334</sup>*Vid.* DOUE número 130, de 24 de abril de 2020.

<sup>335</sup>*Vid.* Artículo 28.1 de RD1591/2009.

<sup>336</sup>*Vid.* «La AEMPS informa sobre el procedimiento habitual para la importación de productos sanitarios» Nota de prensa de la AEMPS, 10 de junio de 2020, en línea:

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productossanitarios/2020-productossanitarios/la-aemps-informa-sobre-el-procedimiento-habitual-para-la-importacion-de-productos-sanitarios/> [Fecha de consulta: 12 de junio de 2020].

c) *Investigación clínica durante la pandemia de COVID-19:*

Antes del comienzo de la pandemia, la investigación clínica ya era un motor clave en el desarrollo de nuevas terapias, así como de una fuente de ingresos de elevado impacto<sup>337</sup> en la economía española. A pesar de este hecho, podría considerarse que a nivel de la ciudadanía la investigación clínica era un aspecto invisible o desconocido en la mayoría de los casos pero que se vio fortalecida con la llegada a los medios de noticias en las cuáles se indicaba dónde consultar todos los ensayos clínicos que se estaban desarrollando sobre coronavirus en España<sup>338</sup> en los primeros momentos de la pandemia. Así, en el momento en el que comenzó el desarrollo de las vacunas, se empezó ofrecer en los medios información de cuál era el proceso que se llevaba a cabo el desarrollo clínico de vacunas<sup>339</sup> desde sus etapas preclínicas hasta la llegada al mercado e incluso resaltando la importancia de la investigación clínica que realizamos en España<sup>340</sup>, no siendo estas noticias solo puntuales en los peores momentos de la pandemia, si no continuando esta tendencia en la actualidad, ya que hay fuentes de 2022 que reseñan nuestro impacto, como España, en todas las áreas terapéuticas e incluso en algunos portales, pudiendo encontrar secciones exclusivas de ensayos clínicos en las que poder revisar todo su historial publicado en cuanto a ensayos clínicos<sup>341</sup>.

---

<sup>337</sup>*Vid.* «El positivo impacto económico de los ensayos clínicos en las cuentas del sistema sanitario». Noticias de Farmaindustria, 10 de abril de 2019. En línea: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/el-positivo-impacto-economico-de-los-ensayos-clinicos-en-las-cuentas-del-sistema-sanitario/> [Fecha de consulta: 2 de agosto de 2021].

<sup>338</sup>*Vid.* «Consulta aquí todos los ensayos clínicos que se están desarrollando sobre el coronavirus en España», Antena 3, 2020, en línea: [https://www.antena3.com/noticias/salud/consulta-aqui-todos-ensayos-clinicos-que-estan-desarrollando-coronavirus-espana\\_202005245ecab1c074fa7b00013b52d2.html](https://www.antena3.com/noticias/salud/consulta-aqui-todos-ensayos-clinicos-que-estan-desarrollando-coronavirus-espana_202005245ecab1c074fa7b00013b52d2.html) . [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2022].

<sup>339</sup>*Vid.* «El complejo proceso de inventar una vacuna: desde el ratón hasta la fase III del ensayo clínico en humanos», Redacción Informativos Telecinco, 2020, en línea: [https://www.telecinco.es/informativos/salud/proceso-creacion-vacuna\\_18\\_3045270130.html](https://www.telecinco.es/informativos/salud/proceso-creacion-vacuna_18_3045270130.html) . [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2022].

<sup>340</sup>*Vid.* «Por qué España destaca en investigación clínica», El País, 2020, en línea: <https://elpais.com/sociedad/2020-11-27/por-que-espana-destaca-en-investigacion-clinica.html> . [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2022].

<sup>341</sup>*Vid.* La Sexta, en línea: [https://www.lasexta.com/temas/ensayo\\_clinico-1](https://www.lasexta.com/temas/ensayo_clinico-1) . [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2022].

La investigación clínica, aun habiendo sido fortalecida su imagen a nivel nacional debido a la pandemia de la COVID-19, debemos revisarla en este trabajo desde tres puntos de vista diferentes:

- Investigación clínica durante la pandemia de COVID-19: Cómo afectó la pandemia a la investigación clínica.
- Investigación clínica durante la pandemia de COVID-19: Estudios frente a SARS-CoV-2.
- Investigación clínica durante la pandemia de COVID-19: Papel de España en el desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2.

*1) Investigación clínica durante la pandemia de COVID-19: Cómo afectó la pandemia a la investigación clínica*

El consejo de ministros de sanidad de la UE<sup>342</sup> se reunió el 27 de abril de 2020 y emitió una serie de medidas de aplicación excepcional para la crisis de la COVID-19 que fueron resaltadas a nivel nacional por la AEMPS. Las medidas que se tomaron perseguían garantizar la asistencia sanitaria a los pacientes, además de proteger la seguridad, bienestar y preservación de las acciones implementadas debido a la situación de emergencia.

Las recomendaciones del consejo de ministros de sanidad de la UE, fueron recogidas por la AEMPS en una nota informativa emitida el 4 de mayo de 2020<sup>343</sup>, y más tarde, el 29 de junio de 2020 con la versión del documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España. En línea con el consejo de ministros de la Unión Europea, las medidas persiguen mantener el sistema sanitario, a la vez que se

---

<sup>342</sup>Hasta la fecha, 4 de diciembre de 2022, se han publicado cinco versiones diferentes de la «Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic». La última versión, número 5 de 10 de febrero de 2022 se puede consultar en línea a través del siguiente enlace: Microsoft Word - CT-C19 guidance v5 28-01-2022 clean (europa.eu) . [Fecha de consulta: 11 de febrero de 2022].

<sup>343</sup>*Vid.* «Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia de COVID-19», En línea: Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19 (aemps.gob.es) . [Fecha de consulta: 2 de julio de 2020].

reduce el riesgo de infección, considerando en todo momento las medidas que cada comunidad autónoma puso en marcha desde la implementación del estado de alarma.

Los promotores de ensayo clínico, junto con los investigadores, fueron los responsables en cada ensayo clínico de llevar a cabo un análisis de riesgo, priorizando en todo momento las actividades críticas que deberían llevarse a cabo. Por parte de la AEMPS, las medidas que se establecieron en cuanto a investigación clínica fueron:

- Visitas presenciales programadas de los pacientes de un ensayo clínico: Los promotores de ensayo clínico junto con los investigadores debían considerar que visitas deberían posponerse o transformarlas en visitas telefónica, realizándose únicamente de forma presencial, aquellas que fuesen críticas por protocolo de estudio. Tan solo se considerarían desviaciones graves, aquellas que, posponiéndose, podrían poner en riesgo la seguridad del paciente.
- Reclutamiento de nuevos pacientes: No son aceptables las desviaciones prospectivas, por lo que, de incluirse nuevos pacientes, deberían ser asegurados todos los criterios de inclusión. El promotor del ensayo clínico era el último responsable de interrumpir el reclutamiento del estudio e incluso el tratamiento de los pacientes, con el objetivo de evitar riesgos innecesarios, como podría ser el caso de fármacos inmunosupresores que aumentasen el riesgo de infección, sin expectativa de beneficio en el paciente.

Acceso al tratamiento de ensayo: Con esta medida se perseguía garantizar el acceso de los pacientes a la medicación del ensayo en las mismas condiciones en las que se estaba dando siempre considerando que los Servicios de Farmacia debían estar en cumplimiento de lo indicado en la Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.<sup>344</sup>.

- Se permitió a los Servicios de Farmacia de los hospitales tomar las medidas que consideren necesarias, por ejemplo, la dispensación a una persona autorizada por el paciente del ensayo de un tratamiento que deba tomarse en casa o el envío desde el Servicio de Farmacia del tratamiento al domicilio del paciente cuando sus circunstancias lo hicieran aconsejable asegurándose la conservación del

---

<sup>344</sup>*Vid.* BOE número 85, de 17 de marzo de 2020.

tratamiento durante el transporte y la comunicación con el paciente que permitiese la recepción y adecuada administración del mismo. Llegado el caso, el promotor podría encargarse el envío a través de un distribuidor de medicamentos autorizado.

- Consentimiento informado<sup>345</sup>: Las medidas específicas aportadas al consentimiento informado serán revisadas en el siguiente capítulo destinado en exclusividad a este asunto. No obstante, se podría adelantar que la pandemia de COVID-19 ha supuesto un cambio en el mecanismo de la obtención del consentimiento informado tal y como se entendía hasta la fecha, permitiéndose así la apertura al concepto de medicina a distancia.
- Monitorización del ensayo clínico: La AEMPS recomendó a los promotores actualizar los planes de monitorización de sus ensayos para los siguientes cuatro meses priorizando la monitorización centralizada y remota de los centros participantes que no conllevara sobrecargar de tareas al personal del centro, posponiendo, en medida de lo posible, la verificación de datos fuente hasta poder acceder a la historia médica de forma presencial.
  - La verificación remota de datos fuente podría considerarse únicamente para los ensayos clínicos que investigasen la prevención o el tratamiento de la COVID-19 y para la preparación final de datos previa al cierre de la base de datos de ensayos de elevado interés para recibir la autorización de comercialización que investigasen tratamientos para enfermedades graves sin alternativas terapéuticas siempre contando con el visto bueno del delegado de protección de datos<sup>346</sup> del centro afectado.
  - En cuanto al CEIm y la AEMPS, no se consideró necesario que tuviera que emitirse una autorización por parte de ninguno de estos organismos, al igual que no sería necesario recabar necesario un consentimiento expreso del paciente para llevar a cabo la verificación de datos fuente durante la monitorización remota, dado que esta actividad está regulada

---

<sup>345</sup>Vid. A. CERVERA, M. SALDAÑA, «Investigación clínica y consentimiento informado en época de pandemia COVID-19. Una visión desde la ética de la investigación», *Medicina Clínica*, número 9, volumen 157, 2021, pp. E307-e308.

<sup>346</sup>Vid. Agencia Española de Protección de Datos relacionada con el acceso remoto con verificación de datos fuente por parte de los monitores de ensayos clínicos, en línea: [monitorizacion-remota-verificacion-datos-fuente.pdf](https://www.aepd.es/monitorizacion-remota-verificacion-datos-fuente.pdf) (aepd.es). [Fecha de consulta: 30 de mayo de 2020]

legalmente como una actividad necesaria<sup>347</sup> del ensayo, abriéndose así una puerta al futuro y a la monitorización en remoto<sup>348</sup> fuera de contextos como el de la pandemia de COVID-19.

- **Transferencia de pacientes entre centros:** En el caso de que fuese necesario el traslado de un paciente de un centro del ensayo a otro centro del ensayo, se permitió que se llevase a cabo, siempre que se firmase un acuerdo de transferencia entre los centros, el nuevo centro tuviese acceso al cuaderno de recogida de datos y se hiciese un envío del centro emisor al receptor de la historia clínica del paciente junto con un informe de transferencia resumiendo los datos médicos relevantes en relación con el ensayo para favorecer el seguimiento del paciente. A su vez, la transferencia del paciente ha de quedar documentada en el archivo del ensayo de ambos centros sin necesidad de que el CEIm apruebe este cambio. El CEIm, tan solo debía ser estar involucrado, en caso de que el centro receptor aun no fuese participante en el ensayo clínico, y por tanto se llevaría a cabo como una ampliación de centro habitual.
- **Notificaciones al CEIm y a la AEMPS:** Cualquiera de las medidas excepcionales listadas anteriormente debían quedar debidamente documentadas en el archivo de ensayo. Sin embargo, su aplicación no requería aprobación previa caso por caso como modificación sustancial por la AEMPS ni por el CEIm, así como tampoco de ser notificadas. En cuanto a las medidas urgentes que la AEMPS determinó que no requerirán una notificación individual en el plazo de 15 días fueron:
  - o El envío de los medicamentos del ensayo al domicilio del paciente. Siempre debía contarse con el visto bueno del Servicio de Farmacia del centro.

---

<sup>347</sup>*Vid.* B. NEGRETE, «La monitorización remota en ensayos clínicos ha venido para quedarse», Redacción Médica, 2020, en línea: Lecciones del Covid-19 en ensayos clínicos (redaccionmedica.com). [Fecha de consulta: 23 de junio de 2020]

<sup>348</sup>*Vid.* S. NAVARRO «España, “más valiente” que la UE en la monitorización remota de sus ensayos», Redacción Médica, 2021, en línea: España, valiente en la monitorización remota de ensayos (redaccionmedica.com). [Fecha de consulta: 12 de mayo de 2021]

- o La realización de pruebas en un laboratorio local en vez de en el centro previsto.
- o La transferencia de pacientes de un centro del ensayo a otro centro del ensayo.

Por último, la AEMPS responsabilizó a los promotores de ensayo clínico de elaborar para cada ensayo un informe<sup>349</sup> sobre todas las medidas excepcionales adoptadas junto con la valoración de riesgo realizada y su justificación, así como de enviarlo a la AEMPS y al CEIm en los cuatro meses siguientes a la fecha 21 de junio de 2020 en la que se dio por finalizado el estado de alarma mediante el Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19<sup>350</sup>.

## 2) *Investigación clínica durante la pandemia de COVID-19: Estudios frente a SARS-CoV-2*

Con fecha 17 de marzo de 2020<sup>351</sup>, la AEMPS ya había autorizado tres ensayos clínicos a nivel nacional. Dos de ellos con la molécula Remdesivir para pacientes con enfermedad moderada o grave con tres centros inicialmente y el tercero promovido por la Fundación FLS de lucha contra el SIDA, para el tratamiento de casos no graves de COVID-19 y quimioprofilaxis de sus contactos como estrategia de prevención. Además de estas rápidas aprobaciones, la AEMPS comenzó a trabajar con la OMS en trazar la estrategia terapéutica que diese cobertura a medicamento ya autorizados en otras indicaciones terapéuticas, como, por ejemplo, Lopinavir/Ritonavir, cloroquina,

---

<sup>349</sup>*Vid.* Anexo XII «Anexo XII. Informe sobre las medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19». Formulario disponible para ser descargado en línea por los promotores: Anexos de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es) . [Fecha de consulta: 13 de noviembre de 2022].

<sup>350</sup>*Vid.* BOE número 163, de 10 de junio de 2020.

<sup>351</sup>*Vid.* «La AEMPS está trabajando en diferentes vías de investigación clínica para el tratamiento del COVID-19», Nota de prensa de la AEMPS, 17 de marzo de 2020, en línea: La AEMPS está trabajando en diferentes vías de investigación clínica para el tratamiento del COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Fecha de consulta: 18 de marzo de 2020].

hidroxicloroquina<sup>352</sup>, entre otros, además del mencionado remdesivir como uso compasivo, así como de acelerar la evaluación y autorización<sup>353</sup> de todos los ensayos clínicos destinados a la COVID-19.

Pasados unos días desde que se decretó el estado de alarma en España, en el mes de abril, la AEMPS participó en dos talleres<sup>354</sup> regulatorios virtuales en el marco de la Coalición Internacional de Autoridades Regulatoras de medicamentos (ICMRA<sup>355</sup> con la finalidad desarrollar tratamientos y vacunas contra este el coronavirus. En el informe publicado por ICMRA<sup>356</sup> con relación al primer taller se arrojaron ideas tales como:

- Hasta la fecha no se había demostrado una eficacia clara contra la COVID-19.
- Necesidad de evidencia científica robusta y fiable para determinar que medicamentos son seguros y eficaces ya sea en investigación o autorizados para

---

<sup>352</sup>Meses después se informó de la ausencia de beneficio clínico durante las investigaciones clínicas llevadas a cabo. *Vid.* «La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxicloroquina», Nota de prensa de la AEMPS, 22 de junio de 2020, en línea: La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxicloroquina – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . [Fecha de consulta: 22 de junio de 2020].

<sup>353</sup>«...El proceso de autorización se agilizó drásticamente. La AEMPS llegó a recibir documentación clínica a las 20:27 que los técnicos de la Agencia evaluaron en esa misma noche, en un ejemplo del esfuerzo ímprobo y la vocación de servicio público que han demostrado durante esta crisis.» *Vid.* Comparecencia de María Jesús Lamas, directora de la AEMPS, en la comisión de Sanidad y Consumo del congreso de los diputados completa en línea: Comparecencia de M<sup>a</sup> Jesús Lamas, directora de la AEMPS, en la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Fecha de consulta: 22 de julio de 2020].

<sup>354</sup>*Vid.* «La AEMPS ha participado en 2 *workshops* internacionales para potencial el desarrollo de tratamientos y vacunas contra la COVID-19» Nota de prensa de la AEMPS, 16 de abril de 2020, en línea: La AEMPS ha participado en 2 *workshops* internacionales para potenciar el desarrollo de tratamientos y vacunas contra COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . [Fecha de consulta: 6 de abril de 2020].

<sup>355</sup>ICMRA es una coalición internacional de jefes de agencias reguladoras de medicamentos (29 autoridades reguladoras de todo el mundo, entre ellas la AEMPS como miembro asociado, así como la OMS y la Comisión Europea) y cuyo fin es alinear la dirección estratégica para la cooperación global en retos comunes como es el caso de la pandemia por COVID-19. *Vid.*: International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) | International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) [Fecha de consulta: 20 de diciembre de 2022].

<sup>356</sup>*Vid.* El primer informe completo en línea: Summary workshop COVID-19 Available treatments, ongoing and planned trials (icmra.info). [Fecha de consulta: 22 de junio de 2020].

su comercialización.

- Los ensayos clínicos controlados aleatorizados y multicéntricos son el mejor medio para generar los datos que avalen la eficacia y seguridad de los fármacos.
- Los pequeños estudios o programas de uso compasivo probablemente no sean capaces de generar el nivel de evidencia necesario para establecer recomendaciones, aunque era evidente que podrían tener un impacto positivo en la salud pública de esta pandemia.
- Al tratarse de una pandemia, el enfoque armonizado se consideró clave.

El segundo taller<sup>357</sup> dedicado a la revisión de estudios observacionales y datos de la vida real, buscó establecer una serie de criterios comunes a todos los estudios de este tipo. La conclusión principal de estos intercambios residió en el compromiso de los organismos reguladores para cooperar y mejorar el intercambio de información a nivel mundial en relación con la investigación y como potenciar el desarrollo de tratamientos y vacunas contra COVID-19.

Semanas más tarde, el 19 de junio de 2020, la Resolución de 17 de mayo de 2022, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se modifica la de 19 de junio de 2020, por la que se establece el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, en virtud de lo dispuesto en el artículo 19.1 del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19<sup>358</sup> de la AEMPS con el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Esta resolución es de mención especial porque el uso de los medicamentos listado en ella superó el número de unidades utilizadas habitualmente suponiendo un reto en la gestión de las existencias disponibles, así como en la producción de nuevas de ellas. Durante la comparecencia del 21 de Julio de 2020, LAMAS, la directora de la AEMPS, compartió

---

<sup>357</sup>*Vid.* El segundo informe completo en línea:

[https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-04/Summary%20of%20ICMRA%20meeting\\_Observational%20studies%20and%20RWE.pdf](https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-04/Summary%20of%20ICMRA%20meeting_Observational%20studies%20and%20RWE.pdf) .  
[Fecha de consulta: 22 de junio de 2020]

<sup>358</sup>*Vid.* BOE número 139, de 11 de junio de 2022.

ejemplos como que el uso de cisatracurio vivió incrementos de su uso del 600%, midazolam del 177%, propofol del 264% o dexmedetomidina del 413%, ya que fueron medicamentos imprescindibles para mantener a los pacientes intubados en la UCI y poder recibir el soporte intensivo necesario en un caso de urgencia vital, así como de reseñarse la elevada coordinación de entre el gobierno, las comunidades autónomas y la industria farmacéutica tanto a nivel nacional como europeo para garantizar el abastecimiento de las unidades necesarias a los centros hospitalarios.

Tras el paso de los primeros meses de la pandemia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano recomendó la autorización condicionada<sup>359</sup> a Remdesivir<sup>360</sup> para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con neumonía que requiere oxígeno. Desde el 30 de abril 2020, se comenzó la evaluación acelerada de los datos de calidad, fabricación, no-clínicos, y clínicos preliminares, así como datos sobre seguridad procedentes de la experiencia adquirida con el uso de este medicamento en los programas de uso compasivo finalizándose así la evaluación del expediente del medicamento el 25 de junio de 2020.

Por último, en este apartado de investigación clínica para el tratamiento de la COVID-19, cabe reseñar que el 30 de noviembre de 2020 se publicó la versión 13 del documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. La situación por la COVID-19 en este momento evolucionaba<sup>361</sup> a que el número de pacientes disminuía día a día. En este momento, se tomó la determinación de prepararnos para los cambios de la pandemia con

---

<sup>359</sup>La autorización condicional de un medicamento significa que se considera que satisface una necesidad médica no cubierta, en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior a la incertidumbre derivada de la limitación de los datos disponibles. Sin embargo, el titular de la autorización de comercialización debe comprometerse a proporcionar más datos clínicos que completen la información sobre eficacia y/o seguridad del medicamento tras su autorización condicional en un plazo previamente determinado y solo cuando estos datos son positivos que concede la autorización completa. *Cfr.* F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp.283-284

<sup>360</sup>*Vid.* «First COVID-19 treatment recommended for EU authorization», Nota de prensa de la EMA, 25 de junio de 2020, en línea: [First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/es/press/news/first-covid-19-treatment-recommended-for-eu-authorisation) . [Fecha de consulta: 26 de junio de 2020]

<sup>361</sup>*Vid.* Página en línea en la que se puede consultar la situación actual de la pandemia de COVID-19, así como la evolución de la misma: [COVID-19 \(isciii.es\)](https://www.isciii.es/).

la finalidad de completar ensayos clínicos con suficiente poder estadístico que permitiesen tomar las mejores decisiones clínicas. Por este motivo, se reforzó de nuevo la idea de revisar el REec antes de proponer nuevos ensayos clínicos, con la finalidad de evitar estudios repetitivos, para sumarse a los ya existentes permitiéndose así que todos los esfuerzos llevados a cabo para combatir la COVID-19 estuvieran dirigidos y en el camino correcto.

### 3) Investigación clínica durante la pandemia de COVID-19: Papel de España en *el desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2*

En el apartado anterior se ha revisado el abordaje desde la investigación clínica para tratamientos que nos permitiesen combatir las infecciones de la COVID-19. No obstante, retomando la información que se aportó al inicio de esta revisión de la COVID-19, el director general de la OMS el 11 de febrero de 2020 indicaba que todos los esfuerzos deberían estar dirigidos al desarrollo de una vacuna, que podría alcanzarse para aproximadamente el mes de agosto de 2021.

Tras conseguir la bajada de contagios de la primera ola de la COVID-19 y comenzar con las fases de desescalada para retomar la cotidianeidad de los países, todos los esfuerzos continuaron por parte de los organismos dedicados a la investigación al desarrollo de la vacuna frente a la COVID-19 a partir del verano de 2020.

En el mes de julio de 2020 las primeras noticias que se lanzaron fue que España formaría parte del proceso de producción de la vacuna contra la COVID-19 desarrollada por la compañía Moderna<sup>362</sup>. Además del desarrollo, el envasado es una parte vital de la fabricación de una vacuna. España disponía de una gran capacidad de centros de producción, por contar con fábricas especializadas en el llenado a granel de viales o jeringas precargadas, que podrían destinarse al llenado de los viales para vacunas que se consumirían en España, y en terceros países. El acuerdo entre estas compañías, supuso, por tanto, un importante impulso para la industria farmacéutica

---

<sup>362</sup> Vid. «España formará parte del proceso de producción de la vacuna contra la COVID-19 que desarrolla Moderna», Nota de prensa de la AEMPS, 9 de julio de 2020, en línea: España formará parte del proceso de producción de la vacuna contra la COVID-19 que desarrolla Moderna – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es) [Fecha de consulta: 10 de julio de 2020].

española<sup>363</sup> y el aumento de la capacidad global de producción de la futura vacuna contra la COVID-19 para garantizar el acceso equitativo a toda la población.

La compañía Moderna no era la única que se encontraba en el desarrollo de la vacuna, si no que, en paralelo, también trabajaban en otras vacunas<sup>364</sup> promovidas por: la Universidad de Oxford-AstraZeneca, Pfizer-BioNTech y la del Instituto Gamaleya (Sputnik V). Por ello, se comenzaron las negociaciones con relación a la compra de la vacuna. La Comisión Europea negoció la compra centralizada de las vacunas de Astrazeneca, desarrollada por investigadores de la Universidad de Oxford. España<sup>365</sup>, junto con otros Estados miembros, se sumó a la compra de esta vacuna y el reparto se estableció de un modo equitativo entre los países acorde a su población. Al margen de este primer acuerdo, el comité negociador de la CE continuó en conversaciones con las diferentes compañías que estaban desarrollando alternativas de vacuna para poder satisfacer las necesidades de vacunación la Unión Europea y de terceros países.

Además de los rápidos acuerdos para la compra de vacunas de Astrazeneca que estaban ocurriendo, la AEMPS autorizó en agosto de 2020 el ensayo clínico de la vacuna contra la COVID-19 de la compañía Janssen, pasando a ser este el primer ensayo autorizado<sup>366</sup>

---

<sup>363</sup>Vid. «Rovi y Moderna amplían a diez años su acuerdo para fabricar vacunas ARNm», La Información, 2022. En línea: Noticias vacuna Rovi | Rovi y Moderna amplían a diez años su acuerdo para fabricar vacunas de ARNm (lainformacion.com). [Fecha de consulta: 22 de diciembre de 2022].

<sup>364</sup>Vid. C. COSTA, C. TOMBESI «Covid-19: cuánto tiempo se demoró en encontrar la vacuna para algunas enfermedades (y por qué este coronavirus es un caso histórico)», BBC News Mundo, 2020, en línea: Covid-19: cuánto tiempo se demoró en encontrar la vacuna para algunas enfermedades (y por qué este coronavirus es un caso histórico) - BBC News Mundo. [Fecha de consulta: 22 de diciembre de 2022].

<sup>365</sup>Vid. «España se suma a la compra centralizada de la CE de la vacuna de Astrazeneca», Nota de prensa de la AEMPS, 25 de agosto de 2020, en línea: España se suma a la compra centralizada de la CE de la vacuna de Astrazeneca – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es). [Fecha de consulta: 26 de agosto de 2020].

<sup>366</sup>«...Ensayo fase 2a que está previsto que incluya un total de 550 voluntarios sanos de los que 190 serán reclutados en España en tres centros hospitalarios. La investigación se realizará en adultos e incluye dos grupos de voluntarios, uno de 18 a 55 años y otro de 65 y más. Se trata de un estudio de hallazgo de dosis en el que también se exploran diferentes pautas de administración.»

Vid. « España, escogida de nuevo para producir la vacuna contra la COVID-19», Nota de prensa de la AEMPS, 15 de septiembre de 2020, en línea: España, escogida de nuevo para producir la vacuna contra la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es). [Fecha de consulta: 15 de septiembre de 2020].

fase IIa de este tipo en nuestro país, y alcanzándose su fase III<sup>367</sup> de desarrollo para el mes de noviembre de 2020. A pesar de este ensayo de la compañía Janssen, a la cabeza del desarrollo por una vacuna eficaz se encontraban Moderna, Astrazeneca y Pfizer-BionTech. La Agencia Europea del Medicamento, en octubre de 2020, inició el procedimiento de evaluación de la vacuna contra la COVID-19 desarrollada por BioNTech en colaboración con Pfizer. La vacuna fue sometida al procedimiento denominado *rolling review*<sup>368</sup>. Junto con la vacuna contra la COVID-19 de AstraZeneca este fue el segundo caso de evaluación acelerada de vacunas iniciado por la EMA. La decisión de una evaluación acelerada estuvo soportada por los resultados de estudios preclínicos y estudios clínicos iniciales en adultos.

El 21 de diciembre de 2020, la EMA recomendó la autorización condicional a la vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por BioNTech y Pfizer convirtiéndose así en la primera vacuna<sup>369</sup> con una autorización de comercialización en la Unión Europea. Gracias

---

<sup>367</sup>Vid. «La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico fase III para la vacuna contra la COVID-19 en España», Nota de prensa de la AEMPS, 18 de noviembre de 2020, en línea: La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico fase III para la vacuna contra la COVID-19 en España – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . [Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2020].

<sup>368</sup>El *rolling review* es un mecanismo regulatorio excepcional diseñado por la EMA debido a la emergencia sanitaria. La finalidad de este mecanismo es acelerar los plazos de evaluación sin que suponga un perjuicio a las garantías de calidad, seguridad y eficacia establecidas en la legislación europea. Vid. «La EMA inicia la evaluación de la segunda propuesta de vacuna contra la COVID-19», Nota de prensa de la AEMPS, 7 de octubre de 2020, en línea: La EMA inicia la evaluación de la segunda propuesta de vacuna contra la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es). [Fecha de consulta: 9 de octubre de Tumbes 2020].

<sup>369</sup> «El ensayo clínico de Comirnaty doble-ciego (se administra la vacuna o un placebo enmascarados de manera que se impida su identificación a simple vista), ha contado con la participación de unas 44.000 personas. La eficacia se ha calculado en más de 36.000 voluntarios mayores de 16 años (incluidas personas mayores de 75 años) que no presentaban signos de infección previa. **El estudio ha mostrado una reducción en el número de casos sintomáticos de COVID-19 en las personas que recibieron la vacuna. Un total de ocho casos de 18.198 desarrollaron síntomas en comparación con los 162 casos de 18.325 que mostraron síntomas en el grupo placebo. Esto lleva a la conclusión de que la vacuna ha demostrado un 95% de eficacia en el ensayo clínico.**

[...]La seguridad y eficacia de la vacuna se monitorizará entre todos los Estados miembros, a través del sistema de farmacovigilancia y los estudios adicionales que realizará la compañía y las autoridades europeas.»

Vid. «La EMA recomienda la autorización de la primera vacuna frente a la COVID-19», Nota de prensa de la AEMPS, 21 de diciembre de 2020, en línea: La EMA recomienda la autorización de

a esto hito se pudo comenzar la vacunación contra la COVID-19 el 27 de diciembre de 2021 en España<sup>370</sup>. Sumándose a las autorizaciones condicionadas, el 6 de enero de 2021 la de la compañía Moderna<sup>371</sup> y el 13 de enero de 2021, la EMA anunció que recibió la solicitud de autorización condicional de la vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por AstraZeneca<sup>372</sup>.

En el mes de agosto de 2021, la AEMPS autorizó el ensayo clínico de la vacuna frente a la COVID-19 de la compañía Hipra, siendo este el primer ensayo en personas de una vacuna desarrollada en España<sup>373</sup>. Durante este ensayo, no se apreciaron problemas de seguridad, por este motivo se autorizó el ensayo Fase IIB el 15 de noviembre de 2021<sup>374</sup>

---

la primera vacuna frente a la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es). [Fecha de consulta: 27 de diciembre de 2020].

<sup>370</sup>*Vid.* I. VALDÉS «Araceli Hidalgo, de 96 años, primera vacunada de covid en España: “A ver si conseguimos que el virus se vaya”». El País, 2020, en línea: Araceli Hidalgo, de 96 años, primera vacunada de covid en España: “A ver si conseguimos que el virus se vaya” | Sociedad | EL PAÍS (elpais.com) [Fecha de consulta: 9 de enero de 2021].

<sup>371</sup> *Vid* «EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU», Nota de prensa de la EMA, 6 de enero de 2021 en línea: EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU | European Medicines Agency (europa.eu) . [Fecha de consulta: 9 de enero de 2021].

<sup>372</sup>La vacunación con Astrazeneca se vio interrumpida durante un periodo de tiempo debido a una serie de notificaciones de eventos trombóticos en algunos países europeo. *Vid.* «El Ministerio de Sanidad suspende a partir de mañana y durante las dos próximas semanas la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca», Nota de prensa de la AEMPS, 15 de marzo de 2021, en línea: El Ministerio de Sanidad suspende a partir de mañana y durante las dos próximas semanas la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es), [Fecha de consulta: 17 de marzo de 2021], siendo esta retomada finalmente porque los beneficios de la vacuna eran superiores a los riesgos de acuerdo a la información proporcionada por la directora ejecutiva de la EMA, Emer Cooke. *Vid.* S. NAVARRO, «Europa Considera “segura” la vacuna COVID de Astrazeneca y avala su uso», Redacción Médica, 2021, en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/covid-astrazeneca-europa-retoma-vacunacion-2786>, [Fecha de consulta: 18 de marzo de 2021].

<sup>373</sup> *Vid.* «La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico de una vacuna española frente a la COVID-19», Nota de prensa de la AEMPS, 11 de agosto de 2021, en línea: La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico de una vacuna española frente a la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . [Fecha de consulta: 12 de agosto de 2021].

<sup>374</sup>*Vid.* «La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase IIB de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra», Nota de prensa de la AEMPS, 15 de noviembre de 2021, en línea: La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase IIB de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . [Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2021].

y Fase III en febrero de 2022<sup>375</sup>. Gracias a los datos de este desarrollo clínico, la Agencia Europea del Medicamento ha comenzado la evaluación continua de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra como dosis de refuerzo para aquellas personas que hayan recibido la pauta de primovacunación<sup>376</sup> con una vacuna diferente a través del rolling review. Por último, con relación a las autorizaciones de las diferentes vacunas, Pfizer BioNTech recibió la autorización de la EMA para la extensión de indicación para la vacuna frente a la COVID-19 Comirnaty para incluir su uso en menores de 5 a 11 años. El medicamento desarrollado por BioNTech/Pfizer ya contaba con la autorización de uso para mayores de 12 años. De esta manera, la EMA dio luz verde a la primera vacuna pediátrica<sup>377</sup> frente a la COVID-19 autorizada en la Unión Europea<sup>378</sup>.

Para finalizar esta revisión de la pandemia, cabe destacar la mesa redonda celebrada por New Medical Economics “Investigación clínica: ¿qué hemos aprendido de la pandemia?” en enero de 2022<sup>379</sup>. En esta mesa redonda, de nuevo se remarcó que España es una

---

<sup>375</sup>Vid. « La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase III de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra », Nota de prensa de la AEMPS, 1 de febrero de 2022, en línea: La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase III de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . [Fecha de consulta: 1 de febrero de 2022].

<sup>376</sup>«*Estos ensayos clínicos comparan la respuesta inmune a la vacuna, medida por el nivel de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, con la observada con la vacuna de ARN mensajero de Comirnaty (BioNTech/Pfizer). Los resultados preliminares indican una mejor respuesta inmune generada por la vacuna de Hipra frente a las variantes beta y ómicron del SARS-CoV-2.*» Vid. « La EMA comienza la evaluación continua de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra», Nota de prensa de la AEMPS, 30 de marzo de 2022, en línea: La EMA comienza la evaluación continua de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es) . [Fecha de consulta: 4 de abril de 2022].

<sup>377</sup>Vid. «La EMA aprueba la primera vacuna pediátrica frente a la COVID-19», Nota de prensa de la AEMPS, 26 de noviembre de 2021, en línea: La EMA aprueba la primera vacuna pediátrica frente a la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es) . [Fecha de consulta: 26 de noviembre de 2021].

<sup>378</sup>Vid. 18º informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19, publicado el 28 de noviembre de 2022, con la última información actualizada respecto a la información de seguridad de las vacunas aprobadas, así como las últimas novedades en investigación clínica al respecto. En línea: <https://www.aemps.gob.es/informa/18o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunascovid-19/> . [Fecha de consulta: 30 de noviembre de 2022].

<sup>379</sup>Vid. Resumen de la sesión de New Medical Economics en línea: Investigación clínica: ¿qué hemos aprendido de la pandemia? - New Medical Economics . [Fecha de consulta: 16 de enero de 2022].

potencia mundial en el desarrollo de los ensayos clínicos por la infraestructura sanitaria que tenemos, el valor de los profesionales tanto a nivel asistencial como de comités de ética, y el valor que aportan los pacientes.

Con relación a la pandemia, MARTÍN URANGA indicaba que la posición de España en ensayos clínicos de COVID, primer país de Europa y cuarto del mundo, no era fruto de la casualidad, *«es parte del del trabajo realizado de manera colaborativa en los últimos años»*. La colaboración indicada por MARTÍN URANGA reside entre la AEMPS, las asociaciones de pacientes, el alto nivel científico de los profesionales sanitarios y el compromiso con la industria farmacéutica. VALENZUELA añadió que la existencia de planes de salud a nivel autonómico para orientar las necesidades de investigación e innovación que tenemos en las comunidades autónomas<sup>380</sup> son de alto valor.

Además, al margen de la pandemia, durante esta mesa redonda MARTÍN URANGA habló sobre el problema que surge con la investigación de los nuevos medicamentos como las terapias avanzadas y los plazos de autorización. Los OMG no solo dependen de la autorización de la AEMPS, sino que es una autorización adicional del Ministerio de Transición Ecológica, como se ha revisado en este capítulo. A pesar de esto, MARTÍN URANGA reseñó que *«el Ministerio de Transición Ecológica ha entendido esta necesidad, así como el número creciente de estudios con organismos modificados genéticamente, y hasta la fecha de la mesa redonda, se mejoró la organización y los tiempos de autorización»*.

La investigación clínica en la última veintena de años ha sufrido un cambio drástico, siendo cada vez más especializada en función del tipo de investigación clínica que se quiera llevar a cabo. La constante tendencia a la estandarización de la investigación clínica no reside únicamente en la UE con normativas que han de ser incorporadas en los estados miembros estrechándose cada vez más sus normativas nacionales, si no a una cohesión mayor gracias a la buena práctica clínica que persigue que todos los datos

---

<sup>380</sup>Por ejemplo, Castilla-La Mancha y su Plan de Salud 20-25. En el plan 20-25 hay diferentes categorías, y entre ellas una está enfocada a la investigación e innovación, con el objetivo de reforzar estructuras, reforzar personal e inversiones y entre otras acciones la creación de un Instituto de Investigación en Castilla-La Mancha. Para más información, *Vid.* <https://sanidad.castillalamancha.es/ciudadanos/plan-de-salud-clm-horizonte-2025> . [Fecha de consulta: 21 de diciembre de 2022].

obtenidos sean igualmente válidos en todas las regiones del mundo adheridas a estas forma de trabajo en investigación clínica, para que estos datos avalen las solicitudes de autorización de las diferentes agencias reguladoras.

Por último, a pesar de haber sido una grave crisis en la sanidad pública mundial, la pandemia de COVID-19, ha permitido demostrar el elevado valor de la investigación clínica en el desarrollo en tiempos récord de tratamientos para la enfermedad en su forma activa como es el caso del Remdesivir, o el desarrollo de vacunas eficaces frente a la COVID-19, en menos de los 18 meses que inicialmente estimó la OMS. Además de demostrarse el alto valor de la investigación clínica a nivel mundial, y el especial valor que tiene la actividad desarrollada en España, así como de haberse abierto nuevas áreas a explorar, como es el caso de la monitorización<sup>381</sup> de los datos fuente en remoto. La investigación clínica, a pesar de encontrarse en su momento de máximo esplendor, soportada por las nuevas tecnologías, junto con los medios necesarios y unas eficientes colaboraciones público-privadas continuará recabando grandes logros como todos los que se han revisado en este capítulo.

---

<sup>381</sup>Es una situación de gran interés y relevancia que permitirían acelerar los procesos en la obtención de datos en los ensayos clínicos a tiempo real, sin necesidad del desplazamiento por parte del monitor del ensayo clínico al centro para dicha verificación. Relacionado con este asunto, es recomendable revisar la situación actual en el trabajo de SÁNCHEZ MAGRO Y RIVAS PATERNA *Vid.* I. SÁNCHEZ MAGRO, A.B. RIVAS PATERNA, «Capítulo 8: La monitorización del ensayo clínico», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*, Merck, 2017, Sin paginación.

# **CAPÍTULO 3: CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA. NORMATIVA ESPAÑOLA RELACIONADA CON LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTAL. ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS (REec).**

## **I. NORMATIVA ESPAÑOLA RELACIONADA CON LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL**

En los capítulos previos se ha indicado que la investigación clínica<sup>382</sup> : es el nexo entre la investigación básica y la asistencia a los pacientes; aporta conocimiento médico a través del estudio con medicamentos en personas y es la herramienta necesaria para obtener datos de calidad que abalarán las solicitudes de autorización de comercialización para nuevos fármacos de las diferentes agencias reguladoras.

El promotor<sup>383</sup> es un individuo, empresa, institución u organización responsables de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico, siendo clave en la ejecución del mismo. En España, en el periodo comprendido entre 2005 y 2019, el 78%<sup>384</sup> de los promotores de ensayo clínico fue un laboratorio farmacéutico<sup>385</sup>.

En investigación clínica, la selección de los centros en los que se llevarán a cabo los ensayos clínicos por parte del promotor es uno de los puntos críticos que se han de tener

---

<sup>382</sup>*Vid.* La definición de investigación clínica del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development NIH, en línea: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/investigacion-clinica> . [Fecha de consulta: 2 de febrero de 2020].

<sup>383</sup>*Vid.* Artículo 1.2) S. de RD1090/2015.

<sup>384</sup>*Cfr.* XXIX Informe BEST de 30 de diciembre de 2020, en línea: <https://www.medicamentos-innovadores.org/servlet/medicamentosinnovadores/HistoricoInformesBest.html> . [Fecha de consulta: 3 de abril de 2020].

<sup>385</sup> Es evidente que el laboratorio farmacéutico, como empresa privada, invierte parte de sus recursos en investigaciones clínica con aquellas moléculas de las que espera obtener una autorización para su posterior comercialización.

en cuenta durante el desarrollo clínico de una molécula. Un centro de investigación idóneo permitirá obtener datos de calidad que avalarán la seguridad y eficacia del fármaco de estudio ante la solicitud de autorización de comercialización.

La selección de centros para un ensayo clínico consiste en realizar una búsqueda y evaluación de investigadores con suficiente experiencia<sup>386</sup> en investigación clínica y en la patología en la que el ensayo clínico se llevará a cabo, así como evaluar y validar que las instalaciones sean las adecuadas de acuerdo a los requerimientos del protocolo de estudio<sup>387</sup>. Entre las instalaciones a evaluar en los centros, independientemente del área terapéutica a la que el ensayo clínico esté enfocado, en el caso de España, el Servicio de Farmacia será un punto común a todas las selecciones.

Los servicios de farmacia, además del almacenamiento y dispensación del fármaco de estudio serán los encargados en un elevado número de ensayos clínicos de la preparación del fármaco antes de su dispensación al equipo investigador y administración al paciente<sup>388</sup>. Las instalaciones y personal encargado de preparar el fármaco, en especial, si es una administración parenteral, son clave en el desarrollo clínico de la molécula, ya que, unas buenas instalaciones, personal cualificado y procedimientos normalizados de trabajo para el manejo de las mezclas de administración parenteral (en adelante, MAP), reducirá el riesgo de que un paciente pueda sufrir eventos adversos por posibles pérdidas de estabilidad fisicoquímica o contaminación microbiológica durante la preparación, sin tener esta relación con la naturaleza del fármaco<sup>389</sup>. Desde la preparación hasta la

---

<sup>386</sup>*Cfr.* Con el punto 4.1.1 de las GCP versión E6(R2) en línea: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) . [Fecha de consulta: 18 de marzo de 2021].

<sup>387</sup>*Cfr.* Con el punto 5.6.1 de las GCP versión E6(R2) en línea: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) [Fecha de consulta: 18 de marzo de 2021].

<sup>388</sup>El papel del farmacéutico está en continuo desarrollo por sus conocimientos científicos, médicos y técnicos que pueden ser clave en el desarrollo y la optimización de los recursos. Cfr. con el trabajo de P.M. SANTOS, M.G.G. OLIVEIRA, L.A COSTA, L. NOBLAT, «La investigación clínica con medicamentos: Una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario», Farmacia Hospitalaria, Número 2, volumen 30, 2006, pp. 124-129 y M. MAÑES SEVILLA, «Modelos de excelencia de la unidad de ensayos clínicos del servicio de farmacia hospitalaria», 2018, Universidad Complutense de Madrid, pp. 31-39.

<sup>389</sup>*Vid.* La información disponible por el Center for Disease Control and Prevention relacionada con la seguridad en inyecciones. En línea: <https://www.cdc.gov/injectionsafety/index.html> . [Fecha de consulta: 18 de mayo de 2020].

administración de la MAP, el farmacéutico, así como el equipo bajo su supervisión deben garantizar, no sólo las condiciones idóneas de preparación, sino también que se mantengan las condiciones ideales de estabilidad, compatibilidad y esterilidad del producto terminado. Las MAP deben ser terapéutica y farmacéuticamente apropiadas para el paciente, preparadas con el mínimo número de manipulaciones posibles y que presenten condiciones óptimas de eficacia y seguridad, garantizando así que se alcance el objetivo terapéutico deseado<sup>390</sup>. En el marco de un ensayo clínico, todo acontecimiento adverso<sup>391</sup> será monitorizado, incluidos aquellos que ocurran durante la administración o después de la administración debido a que pudiesen estar relacionados con el fármaco de estudio<sup>392</sup>.

Todos los motivos expuestos en el párrafo anterior conducen a la idea de que los promotores de ensayos clínicos evaluarán todos los procesos, personal implicado e instalaciones de cada uno de los centros con relación a las MAP, basando su selección de centros en aquellos *-centros-* en los que las instalaciones, personal y procedimientos persigan reducir al máximo cualquier posible evento que pudiera poner en tela de juicio la seguridad del fármaco de estudio, por un motivo que podría no estar relacionado directamente con la idiosincrasia de la molécula, tal y como se ha reseñado. En el caso de las MAP, es importante destacar que deben prepararse en ambientes<sup>393</sup> controlados que

---

<sup>390</sup>M. GASPAR CARREÑO, F. TORRICO MARTIN, L. NOVAJARQUE SALA, M. BATISTA CRUZ, P. RIBEIRO GONÇALVES, B. PORTA OLTRA, J.C. SÁNCHEZ SANTOS, «Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad». Farmacia Hospitalaria, número 6, volumen 38, 2014, sin paginación.

<sup>391</sup>*Vid.* Artículo 1.2) AH de RD1090/2015. «Cualquier incidente perjudicial para la salud que sobreviene a un sujeto de ensayo al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con el mismo. A su vez, se define como Acontecimiento Adverso Grave cualquier incidente perjudicial para la salud, que, a cualquier dosis, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de esta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, dé lugar a una anomalía o malformación congénita, ponga en peligro la vida o produzca la muerte».

<sup>392</sup>*Vid.* M.J. ORTEGA, A. DOMÍNGUEZ GIL, «Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente», Farmacia Hospitalaria, Volumen 4, volumen 24, 2000, pp.258-266.

<sup>393</sup>A pesar de que este concepto es de carácter general para cualquier MAP a nivel mundial, no estará recogido del mismo modo en las normativas, farmacopeas o guías de buenas prácticas en cuanto a cómo han de ser las instalaciones, formación del personal o procedimientos a seguir con este tipo de preparaciones en los diferentes países o regiones.

garanticen su esterilidad y condiciones de seguridad apropiadas para su administración al paciente.

Los laboratorios farmacéuticos, como promotores de ensayos clínicos, además de realizar ensayos clínicos multicéntricos<sup>394</sup>, el 94,0% son de carácter internacional<sup>395</sup>, y es por este motivo por el que las compañías necesitan que sus equipos de operaciones clínicas estén compuestos en cada una de sus afiliadas por personal suficientemente cualificado, además de en asuntos de carácter científico y médico, también en la marco jurídico de cada país, ya que dicho conocimiento, permitirá tener las máximas garantías en la obtención de datos de calidad durante el desarrollo clínico de su fármaco en investigación.

Los estudios de fases tempranas (Fase I y II) tienen como objetivo principal conocer la seguridad<sup>396</sup> del fármaco en estudio, figura 9. Un dato que nos permitirá entender el impacto de los ensayos clínicos en fases tempranas<sup>397</sup> es que el número de ensayos clínicos registrados en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>398</sup> en la región de los Estados Unidos, en el momento en el que se realizó este análisis, era de un total de 8370 estudios internacionales activamente reclutando frente a 1137 estudios en el REec. Estos datos nos permiten comprender que a pesar de que el número de ensayos clínicos en fases tempranas en España era mucho inferior al de Estados Unidos, no nos exime de que, en nuestro régimen

---

<sup>394</sup>Participación de varios centros de investigación en el mismo país para un mismo ensayo clínico.

<sup>395</sup>*Cfr.* XXIX Informe BEST de 30 de diciembre de 2020, en línea: <https://www.medicamentos-innovadores.org/servlet/medicamentosinnovadores/HistoricoInformesBest.html> . [Fecha de consulta: 3 de abril de 2020].

<sup>396</sup>Este objetivo dentro de los estudios en fases tempranas es decisivo ya que, si un fármaco en investigación mostrase durante estas fases un balance beneficio riesgo desproporcionado, conllevará que su desarrollo clínico se interrumpa por falta de seguridad de acuerdo a las Normas de Buena Práctica Clínica.

<sup>397</sup>*Vid.* F. FONSECA FERRANDIS, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», J. FAUS SANTASUSANA, J. VIDA FERNÁNDEZ (directores), «Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos», Aranzadi, Cizur Menor, 2017, pp.326-334.

<sup>398</sup>Base de datos de ensayos clínicos financiados con fondos públicos y privado en todo el mundo. Esta información está registrada por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Téngase en cuenta que el número de ensayos clínicos indicado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) y REec es un dato con el que se pretende reflejar la dimensión/aporte científico clínico por país. La fecha de consulta de este dato fue el 31 octubre de 2021.

jurídico español, debemos tener nuestra propia normativa, así como que los promotores de ensayos clínico tengan personal cualificado que conozca perfectamente las normativas de cada región para el desarrollo clínico de sus fármacos en investigación.

Los ensayos clínicos, en función del momento de su investigación en el que se encuentre su investigación, puede encontrarse en Fase 0, Fase I, Fase II, Fase III o Fase IV. La descripción de cada una de estas fases, puede revisarse directamente en las palabras de FONSECA<sup>399</sup>: «... de acuerdo con la Conferencia Internacional de Consenso ICH E8 de junio de 1996, todo ensayo clínico se articula a partir de la previsión de una serie de fases que sucesivamente van verificando distintos aspectos como la farmacología humana, exploración, confirmación y uso terapéutico y que permiten diferenciar entre los siguientes estadios de desarrollo, a saber:

- *Fase 0: En este primer momento se trata de descubrir si el fármaco en investigación es capaz de modular su objetivo en seres humanos, identificando su distribución en el cuerpo o describiendo el metabolismo de un fármaco.*
- *Fase I: Estamos ya ante un estudio de farmacología humana propiamente dicho. En lo esencial se trata de comprobar en pequeñas poblaciones de seres humanos aspectos como la toxicidad, la absorción, distribución, el metabolismo, la eliminación, la duración de la acción o la interacción con otros fármacos o con determinados alimentos.*
- *Fase II: Después de completar la Fase I, todo fármaco debe ser evaluado para conocer su seguridad y eficacia en una población más amplia de personas afectadas por la patología que se trata de combatir. De esta manera, se persigue tanto explorar la eficacia terapéutica en los pacientes hacia los que va dirigido el nuevo medicamento como calcular la dosis apropiada para los estudios subsiguientes, así como proporcionar una base para el diseño, los criterios de valoración y las metodologías relacionadas de ensayos confirmatorios.*
- *Fase III: Demostrado que el fármaco de que se trate es razonablemente eficaz, debe ser comparado con los tratamientos de referencia existentes para la*

---

<sup>399</sup> Vid. F. FONSECA, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 327-328.

patología correspondiente en un gran ensayo comprensivo de un gran número de pacientes. Es frecuente el desarrollo de más de un ensayo.

- *Fase IV: Se trata de la última fase de desarrollo y persigue comprobar el uso terapéutico del fármaco. En este momento se realiza la vigilancia de la seguridad y se proporciona un soporte continuo del mismo. En otros casos, se trata de estudiar la eficacia del mismo tras la aprobación de su comercialización.»*



Figura 9. Objetivos de cada una de las fases de un ensayo clínico.<sup>400</sup>

Continuando con el ejemplo anterior de las diferentes regiones, la normativa en Estados Unidos para la preparación de estériles queda recogida en la Farmacopea Estadounidense<sup>401</sup>. Los CSPs<sup>402</sup>, son preparados, almacenados y transportados en hospitales, instituciones de salud, clínicas y/o farmacias de acuerdo a los procedimientos esenciales establecidos por este capítulo en función de la clasificación de bajo, medio o

<sup>400</sup>Figura tomada en línea de I. GARCÍA ROA, en línea:

<https://www.elaandalucia.es/WP/que-es-un-ensayo-clinico/>[Fecha de consulta: 30 de septiembre de 2021].

<sup>401</sup>*Vid.* The United States Pharmacopeial Convention. <797> Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations. 2008.

<sup>402</sup>Sigla en inglés que se refiere a las preparaciones estériles.

elevado riesgo<sup>403</sup>. Sin embargo, en España, la normativa que se debe conocer relativa a las preparaciones estériles de este tipo es el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones<sup>404</sup> (en adelante, RDL16/2002). El RDL16/2002 se encargó de regular las medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, contemplando por primera vez la «*Manipulación y adecuación de preparaciones de medicamentos*»<sup>405</sup> en nuestra normativa nacional. Gracias a esta norma, se reguló como debían acreditarse los servicios de Farmacia Hospitalaria para poder llevar a cabo operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de reacondicionamiento y transformación de medicamentos garantizándose el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica y siendo responsabilidad del farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria de acuerdo a nuestra normativa vigente<sup>406</sup>.

La elaboración de las guías de buena práctica de manipulación, fraccionamiento y dosificación personalizada que debían seguirse por los Servicios de Farmacia acreditados fue atribuida<sup>407</sup> a la Dirección General de Cartera Básica del Servicio del Sistema Nacional de Salud y Farmacia con la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y expertos de reconocido prestigio. Desde la publicación del RDL16/2002, la «*Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicio de farmacia hospitalaria*»<sup>408</sup> (en adelante, GBPFH) no se publicó hasta el mes de junio de 2014.<sup>409</sup> Además del RD16/2002, en enero de 2011 se

---

<sup>403</sup>Estos niveles se asignan en función de la probabilidad de contaminación química, microbiológica y física durante la manipulación del fármaco

<sup>404</sup>*Vid.* BOE número 98, de 24 de abril de 2012.

<sup>405</sup>*Vid.* Artículo 7 de RDL16/2002.

<sup>406</sup>*Vid.* 85.1 de RDL1/2015.

<sup>407</sup>*Vid.* Artículo 7.3 de RDL16/2002.

<sup>408</sup>*Vid.* «Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria», Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.

<sup>409</sup>Primera versión, y única revisión hasta la fecha 31 de octubre de 2021 en España.

emitió la resolución CM/ResAP<sup>410</sup> en la que se recomendaba la necesidad de elaborar directrices prácticas sobre la preparación de medicamentos con la finalidad de evitar diferencias de calidad y seguridad entre las preparaciones de medicamentos y aquellos que fuesen elaborados a escala industrial. Las GBPFH reflejaron en su preámbulo que para su redacción se siguieron las directrices aprobadas por las instituciones supranacionales tales como el Consejo de Europa<sup>411</sup> y PIC/S<sup>412</sup> (en adelante, PIC/S) entre otras.

La GBPFH no es de obligado cumplimiento debido a la elevada velocidad de cambio en el conocimiento científico ya que el legislador consideró más oportuno atribuir la competencia de confección y actualización a un centro directivo de la Administración Central del Estado, permitiéndose mayor agilidad en su actualización. La GBPFH, contempla tanto la práctica diaria como la investigación clínica. Retomando nuestro tema de estudio, los ensayos clínicos, es bastante habitual que en los centros sanitarios en los que se lleve a cabo investigación clínica, el Servicio de Farmacia tenga una Unidad de Ensayos Clínicos de Farmacia. En la guía de GBPFH, se evalúan los procesos a seguir, la vía de administración, el perfil de seguridad, las cantidades a preparar y la vulnerabilidad de la preparación y distribución. Si el fármaco a preparar es de ensayo clínico, es un aspecto a tener en cuenta en el perfil de seguridad, ya que por encontrarse en el contexto de un ensayo clínico será considerado directamente un fármaco de riesgo medio. Como se ha mencionado anteriormente, durante el desarrollo clínico debe hacerse un continuo seguimiento a la seguridad del fármaco, buscando en todo momento reducir al mínimo cualquier variable que pueda comprometer la seguridad del mismo<sup>413</sup>.

---

<sup>410</sup>Consejo de Europa. Resolución CM ResAp sobre las exigencias relativas a la garantía de calidad y de inocuidad de los medicamentos preparados en las farmacias para las necesidades especiales de los pacientes. 1103ª reunión de los ministros delegados del Comité de ministros. 19 de enero de 2011.

<sup>411</sup>Es una organización internacional que tiene como objetivo principal la defensa, protección y promoción de los derechos humanos, la democracia y el Estado de Derecho. Creado el 5 de mayo de 1949, se trata de la institución de este tipo más antigua de nuestro continente.

<sup>412</sup>Las PIC/S son la unión de dos instrumentos internacionales, Convención de Inspección Farmacéutica y el Esquema de cooperación de Inspección Farmacéutica, encargados de la elaboración de las Buenas Prácticas de Manufacturación en la industria farmacéutica principalmente para la preparación de estériles.

<sup>413</sup>*Cfr.* Esta revisión y análisis del fraccionamiento, manipulación y la personalización de dosis de los hospitales con el trabajo de X. MOLINER, «Los medicamentos de los centros

En los ensayos clínicos en España<sup>414</sup> no siempre puede ser necesario incluir un Servicio de Farmacia como servicio colaborador en el ensayo clínico. En aquellos casos en los que el envío de la medicación de investigación se realice directamente al Investigador Principal<sup>415</sup> sin pasar por un Servicio de Farmacia, será éste quien asumirá la responsabilidad de correcta preparación, administración, custodia y dispensación. Ante este artículo, podría interpretarse como una contradicción entre la normativa actual de ensayos clínicos y la GBPFH. No obstante, no cabe lugar para dicha contradicción, ya que por la normativa podría seleccionarse un centro en el que el Servicio de Farmacia pudiera no participar como servicio colaborador en un ensayo clínico o podrían participar centros de investigación sin Servicio de Farmacia, teniendo en cuenta, que el promotor deberá cerciorarse que es adecuado seleccionar un centro con estas características en base a los requerimientos de su fármaco en estudio con la obtención de una serie de documento: el acto de selección del centro, así como la firma de la idoneidad del investigador por la persona física designada por el promotor del ensayo clínico como conformidad por parte del promotor; la idoneidad de las instalaciones firmada por la dirección del centro o el cargo delegado dentro de la organización del centro investigador en cuestión; y por último, el dictamen de aprobación emitido por el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos (CEIm)<sup>416</sup>. Por tanto, la ausencia del Servicio de Farmacia en un ensayo clínico, es posible que pueda ocurrir, pero debe ser evaluada responsablemente con el conocimiento de toda la normativa revisada en este trabajo por todos los intervinientes antes de comenzar cualquier actividad de reclutamiento e inclusión de paciente en el

---

hospitalarios», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 607-611.

<sup>414</sup>Vid. Artículo 39.ñ de RD1090/2015. «Acordar con el investigador, la dirección del centro y el CEIm modos de distribución alternativa en los casos en los que el centro no disponga de un Servicio de Farmacia. En este caso, será posible el envío de los medicamentos en investigación por el promotor al centro de investigación asumiendo el investigador de dicho centro las responsabilidades relativas a la correcta administración, custodia y entrega de dichos medicamentos, de acuerdo con lo especificado en el protocolo del estudio.»

<sup>415</sup>Vid. Artículo 2.1.u de RD1090/2015. «Investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos».

<sup>416</sup>Cfr. Con el Anexo I «Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o Portal CTIS», en línea:

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf> . [Fecha de consulta: 1 de febrero de 2022].

centro. Algunos estudios, como indica GASPAS CARREÑO *et al.* En su trabajo<sup>417</sup>, recogen que la preparación de medicamentos inyectables estériles realizados por profesionales de salud es uno de los procedimientos más sujeto a errores tanto por su complejidad, como por su elevado riesgo de contaminación microbiológica. Se ha visto que la frecuencia de errores en la preparación de mezclas es ocho veces mayor en la planta que en una unidad de mezclas parenterales por diferentes causas como: procedimientos inadecuados de revisión, roturas de la técnica aséptica y/o errores de cálculo y preparación. Por este motivo, a nivel internacional, se recomienda que la preparación de los medicamentos parenterales se realice de forma centralizada en los Servicios de Farmacia y se entreguen listos para su administración a enfermería. La existencia de este tipo de medidas de control y procedimientos de trabajo son esenciales, ya que su ausencia, podría comprometer el perfil de numerosos fármacos en desarrollo clínico, así como la seguridad directa de los pacientes incluidos en dichos ensayos clínicos.

## **II. ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS (REec) SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEZCLAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.**

El control de los ambientes y procedimientos para la preparación de las MAP en los Servicios de Farmacia en el contexto de un ensayo clínico es clave como se ha analizado en el trabajo de GASPAS CARREÑO *et al.* Como parte del análisis normativo previo de este trabajo se realizó un análisis del REec<sup>418</sup> para comprobar el número de ensayos clínicos

---

<sup>417</sup>*Vid.* M. GASPAS CARREÑO, F. TORRICO MARTIN, L. NOVAJARQUE SALA, M. BATISTA CRUZ, P. RIBERIO GONÇALVES, B. PORTA OLTRA, J.C. SÁNCHEZ SANTOS, «Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad». Farmacia Hospitalaria, número 6, volumen 38, 2014, sin paginación.

<sup>418</sup>El REec tiene su base legal en el artículo 62.1 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Dicho precepto se ha desarrollado en los artículos 47 y 48 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el REec.

que se estaban realizando en España con MAP, y correlacionar la importancia del marco jurídico español para la preparación de MAP y el total de ensayos afectados por el mismo.

La revisión del REec consistió en generar un informe que permitiese analizar el número de estudios registrados en él, desde el 1 de enero de 2013 a 31 de agosto de 2021. El total de estudios clínicos incluidos en este periodo fue de 7181 estudios. Basados en este informe general se realizó una revisión de datos obteniéndose como primera conclusión que un total de 3012 estudios, figura 10, tenía, al menos entre las diferentes formas farmacéuticas que se podían utilizar en ese estudio, una presentación en la que el fármaco podría considerarse, por su descripción, necesario ser preparado en condiciones de esterilidad en una unidad de MAP.

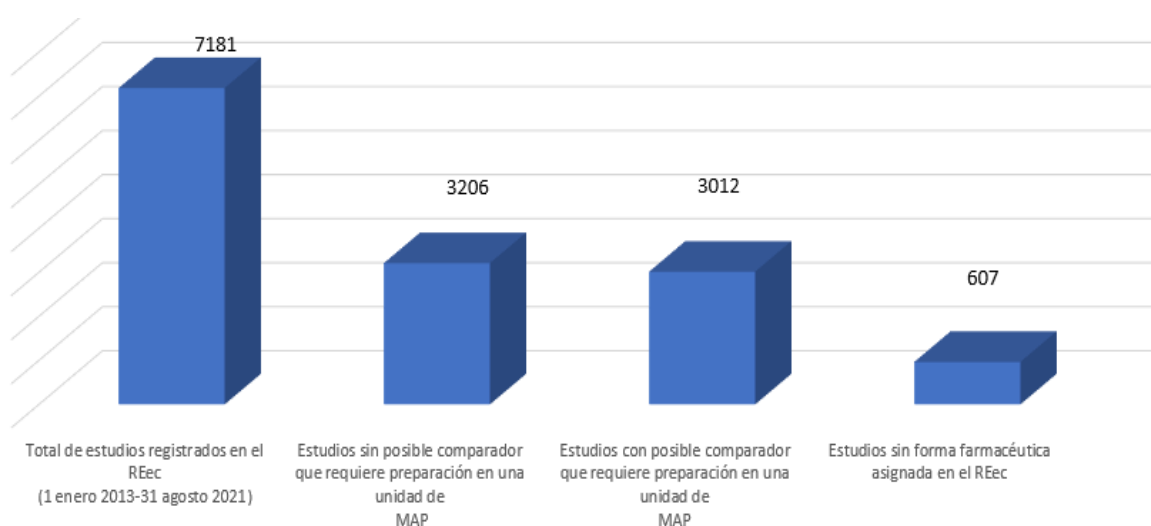


Figura 10. Distribución de los estudios incluidos en el REec. Periodo: 1 de enero de 2013 a 31 de agosto de 2021 (elaboración propia).

De los 3012 estudios, que por su descripción contendrían fármacos susceptibles de ser preparados en unidades de MAP, 2395 estudios fueron de carácter internacional, figura 11. Este resultado soporta la idea revisada anteriormente, a pesar de que el número de

---

El REec recoge toda la información de todos los ensayos clínicos autorizados en España desde el 1 de enero de 2013, para cualquier persona interesada en los estudios clínicos con medicamentos, ya sean pacientes o profesionales sanitarios. La finalidad de este registro es garantizar un punto de encuentro de toda la información disponible de estudios clínicos para tomar decisiones con aval científico, garantizar que estos datos están accesibles a la población con suficiente calidad, evitar estudios repetitivos o no aceptables, así como detectar aspectos científicos poco estudiados.

ensayos clínicos que se realiza en España comparado con otras regiones sea mucho inferior, no nos exime de tener una regulación al respecto, así como de la importancia de que especialistas dedicados a la investigación clínica en España sean conocedores de esta regulación específica a nivel nacional.

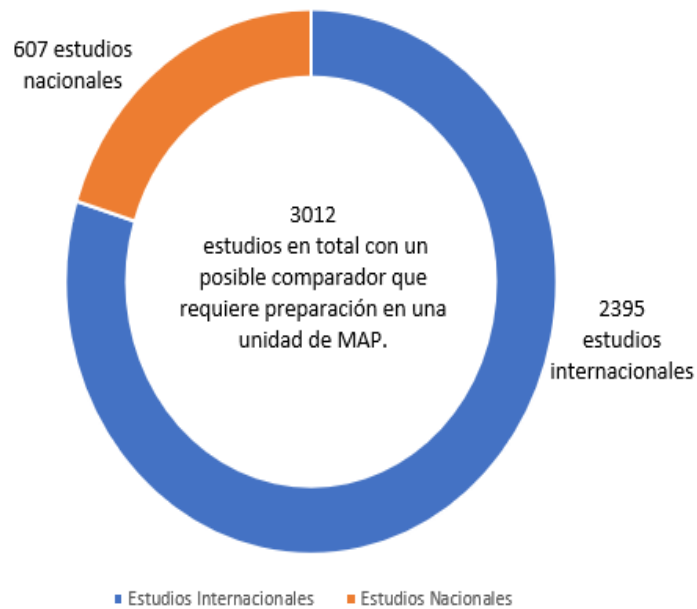


Figura 11. Distribución de estudios internacionales frente a nacionales que contienen un posible comparador que requiere preparación en una unidad de MAP (elaboración propia).

Por último, del análisis al REec realizado se obtuvo que, de los ya 3012 estudios mencionados, 2806 estudios tenían como uno de sus objetivos la seguridad del fármaco de estudio, figura 12. Este objetivo dentro de los estudios, y en especial los de fases tempranas, es decisivo ya que, si un fármaco en investigación mostrase durante estas fases un balance beneficio riesgo desproporcionado, conllevará que su desarrollo clínico se interrumpa por falta de seguridad de acuerdo a las GCP.

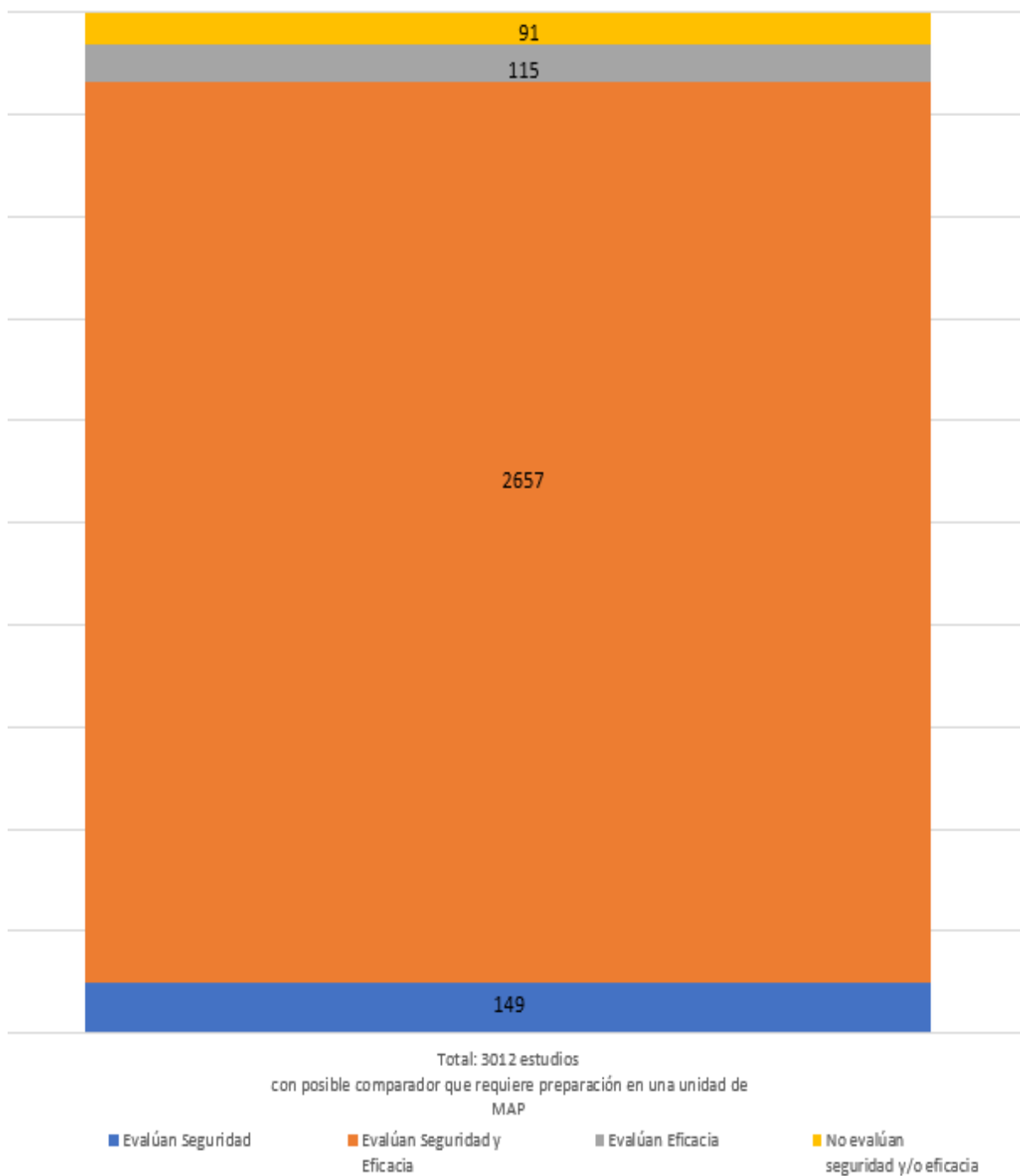


Figura 12. Distribución de estudios que tienen entre sus objetivos de estudio eficacia/o seguridad con un posible comparador que requiere preparación en una unidad de MAP (elaboración propia).

El desarrollo de nuevas terapias tiene elevado interés tanto por el efecto beneficioso para los pacientes, así como, por el gran impacto económico que posee el sector de la investigación clínica en nuestro país. A pesar de ser de gran interés en la economía del

país, es primordial velar por la seguridad de los pacientes que participen en los ensayos clínicos, y obtener datos de calidad que avalarán ante las agencias reguladoras la solicitud de autorización de comercialización de que los fármacos estudiados son seguros y eficaces para ser puestos en el mercado.

La revisión bibliográfica junto con el análisis realizado en el REec permite remarcar la importancia del especialista en operaciones clínicas como encargado de la selección y puesta en marcha de un ensayo clínico. El especialista en operaciones clínicas debe conocer y saber aplicar este entramado legislativo que le permitirá justificar que todo aquel servicio de farmacia hospitalaria que esté acreditado por la Comunidad Autónoma, tendrá la suficiente consistencia en sus procesos y medios suficientes para poder realizar todas aquellas actividades de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de reacondicionamiento y transformación de medicamentos tan seguros como si se hubiese realizado a escala industrial en el contexto de un ensayo clínico. Si se optase por seleccionar centros en los que no existe un Servicio de Farmacia y el fármaco pudiera ser preparado en una localización diferente a una Unidad de Mezclas Parenterales, se debe evaluar los potenciales riesgos durante la preparación basado en la matriz de decisión de la GBPFH de preparación porque tal y como se mencionó anteriormente, hay estudios que avalan que la preparación de medicamentos inyectables estériles realizados por profesionales de salud es uno de los procedimientos más sujeto a errores por su complejidad, por su elevado riesgo de contaminación microbiológica y/o mayor frecuencia de errores durante la preparación en planta, así como por otros errores durante la manipulación. Se recomienda que la preparación de los medicamentos parenterales se realice de forma centralizada en los Servicios de Farmacia y se entreguen listos para su administración a enfermería.

Con relación a los resultados obtenidos de la revisión del REec aproximadamente el 50% de los estudios que tenían correctamente identificados los comparadores que se utilizaban en los estudios clínicos podrían requerir que estos fármacos fuesen preparados en condiciones de esterilidad por contener una forma farmacéutica de administración parenteral, dado que su presentación final no era apta para administración directa al paciente. De este grupo de estudios que podría contener comparadores que requerirían ser preparados en unidades de Mezclas de Administración Parenteral, el 79% son de carácter internacional reafirmando de nuevo la importancia de que los promotores de ensayos

clínicos con presencia en diferentes localizaciones geográficas requieren especialistas en Investigación Clínica que conozcan las necesidades normativas de cada región para su puesta en marcha. Finalmente, de todos los estudios que podrían contener un comparador que necesitase ser preparados en condiciones de esterilidad, el 93% de los estudios contenía entre los objetivos de estudio la evaluación de la seguridad del fármaco de estudio, y como se mencionó anteriormente, todo promotor buscará la máxima protección de todos los pacientes participantes en su estudio, y siempre buscará disminuir al mínimo cualquier posible causa que pudiera poner en tela de juicio la seguridad de su fármaco de estudio, ya que de acuerdo a las GCP si el balance beneficio riesgo no es proporcionado el desarrollo clínico deberá ser interrumpido para dicha molécula.

España tiene un marco normativo robusto en materia de preparación de medicamentos estériles tanto dentro de la práctica habitual como para fármacos en investigación clínica. Este marco normativo nos permite reflejar la importancia de la protección de salud en el entorno de un ensayo clínico, así como de que nuestras normativas analizadas en el presente capítulo están en línea y en cumplimiento con el Artículo 43 de la Carta Magna. A su vez, este marco normativo relacionado con la preparación de estériles en los Servicios de Farmacia, y su relación con los ensayos clínicos, nos permite afirmar que somos una nación que vela por la seguridad de los pacientes, y la obtención de datos de seguridad y eficacia que soportarán las solicitudes de autorización de comercialización.

# CAPÍTULO 4. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. Contexto histórico y bases de la ética médica

El consentimiento informado<sup>419</sup> en la normativa española se define como «*la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud*»<sup>420</sup>.

El concepto de consentimiento informado es de interés desde los comienzos de la ética médica en la Grecia clásica<sup>421</sup>. En el juramento hipocrático<sup>422</sup> se puede encontrar que la relación médico-paciente quedaría definida del siguiente modo:

1. Primero no hacer daño o «*primun non nocere*»: Siendo interpretado este precepto como el respeto a la integridad física y psicológica de la vida humana.
2. Hacer el bien o «*bonun facere*»: responsabilizando al médico para que utilice todo su conocimiento y habilidades, así como, sobre todo su prudencia para el bien del paciente.

En la actualidad dichos principios éticos son aún aceptables y han de ser la base para el tratamiento de los pacientes en medicina. La ciencia, medicina e investigación han

---

<sup>419</sup>Vid. F. FONSECA, “Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España”, en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 314-318.

<sup>420</sup>Vid. Artículo 3 de L41/2002.

<sup>421</sup>Vid. F.J. PUERTO SARMIENTO, «El mito de Panacea. Compendio de historia de la terapéutica y de la Farmacia», Doce Calles, 1997, pp.102-108 y F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011, pp. 41-53.

<sup>422</sup>Vid. Juramento hipocrático clásico en línea: <http://www.saludcapital.gov.co/Documentos%20Comit%20de%20tica/C%20C3%B3digos%20de%20C3%89tica%20M%20C3%A9dica/JURAMENTO%20HIPOCR%20C3%81TICO%20CL%20C3%81SICO.pdf>, [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022] y Cfr. con el trabajo de J.M. SANCHEZ SALVATIERRA, A. TAYPE-RONDAN «Evolución del Juramento Hipocrático, ¿Qué ha cambiado y por qué?», Revista médica de Chile, número 12, volumen 146, 2018.

evolucionado y han necesitado ser reformulados desde la Grecia clásica dando paso a nuevos conceptos de cómo ha de ser abordada la ética en medicina e investigación con seres humanos en la actualidad. Si se analiza con detenimiento el «*primun non nocere*» y el «*bonum facere*» responsabiliza en todo momento al médico de actuar en base a su ética, siempre por el bien del paciente, sin tener en cuenta los deseos expresos del paciente<sup>423</sup>. No obstante, en torno al siglo XVIII-XIX, gracias a autores como JOHN LOCKE<sup>424</sup> o JOHN S. MILL<sup>425</sup>, desde la filosofía ética anglosajona introdujeron conceptos relacionados con la ética médica de elevado interés y utilizada en la actualidad tales como la decisión del paciente de si realizar o no una intervención médica en su cuerpo. LOCKE aportó por un lado en sus trabajos el pensamiento de que el hombre era libre e igual, por naturaleza, y nadie tenía soberanía sobre otro -individuo-, si no ocurría través de un contrato social suscrito libremente, y por otro, el concepto de los «*derechos negativos*»<sup>426</sup>. Este tipo de derechos según LOCKE permitían a cualquier persona a que otros no interviniesen en sus asuntos. Con relación a MILL afirmó que la única restricción a la libertad era el daño a los demás, y no el daño a uno mismo<sup>427</sup>.

---

<sup>423</sup>«Presentamos el caso de una persona cuya presunta preferencia por el código de estado le llevó a tatuarse "No resucitar" en el pecho. [...]...Inicialmente decidimos no respetar el tatuaje, invocando el principio de no elegir un camino irreversible ante la incertidumbre. Esta decisión nos dejó en conflicto debido al extraordinario esfuerzo del paciente por dar a conocer sus presuntas voluntades anticipadas, por lo que se solicitó una consulta ética.»

Vid. G.E. HOLT, B. SARMENTO, D. KETT, K.W. GOODMAN, «An unconscious patient with a DO NOT RESUSCITATE tattoo», The New England journal of medicine, volumen 377, 2017, pp. 2192-2193.

<sup>424</sup>Vid. La biografía de John Locke en la Enciclopedia de Filosofía de Stanford en línea: <https://plato.stanford.edu/entries/locke/> . [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022]

<sup>425</sup>Vid. La biografía de John S. Mill en la enciclopedia de Filosofía de Stanford en línea: <https://plato.stanford.edu/entries/mill/> . [Fecha de consulta: 2 de septiembre de 2022]

<sup>426</sup>D.A. FERNÁNDEZ PEYCHAUX, «El concepto de derecho de Locke», Universidad Complutense de Madrid. p.9. En línea: <http://institucional.us.es/revistas/Araucaria/A%C3%B1o%202013%20N%C2%BA%2026%200%202011/El%20concepto%20de%20Derecho%20en%20Locke.pdf> . [Fecha de consulta: 14 de diciembre de 2022]

<sup>427</sup>Vid. D. VARELA GONZÁLEZ, «El principio del daño en John Stuart Mill», 2021, Universidad de Valladolid, Valladolid, p. 18

A pesar de los conceptos introducidos por LOCKE o S. MILL<sup>428</sup>, el nacimiento del término de bioética fue acuñado por el oncólogo VAN RENSSSEALER POTTER<sup>429</sup> en el año 1970. En 1971 se publicó *«Bioethics, bridge to the future»*<sup>430</sup>. En este trabajo, POTTER definió la bioética como la *«Ciencia de la supervivencia»*. *«Una ciencia de la supervivencia, decía, debe ser más que ciencia sola; por lo tanto, yo propongo el término Bioética en orden a enfatizar los dos más importantes ingredientes, en procura de la nueva sabiduría tan desesperadamente necesaria: los conocimientos biológicos y los valores humanos»*<sup>431</sup>. En palabras de I. GALENDE, la bioética, desde un punto de vista clínico, sería aquella que *«se centra e intenta resolver los conflictos éticos que se plantearían tanto en la investigación clínica como en la asistencia sanitaria»*<sup>432</sup>.

Apoyándonos en los principios introducidos por la filosofía anglosajona y el concepto de bioética de POTTER, junto con la idea de consentimiento informado al comienzo de este capítulo, podemos tomar como idea general que el consentimiento informado es el instrumento mediante el cual se ponen de manifiesto las voluntades del médico y el paciente, como relación de tipo contractual, con bases ética en las que se ejerce el derecho del paciente a una elección responsable, así como el respecto a la propia libertad y autonomía sobre su cuerpo y su salud.

En la actualidad la bioética se define, tras la revisión previa de su nacimiento en los apartados anteriores, dentro de los siguientes principios<sup>433</sup>:

---

<sup>428</sup>O.F. CAMPOHERMOSO RODRÍGUEZ, R. SOLIZ FAOS, W. ZUÑIGA CUNO, «Hipócrates de Cos, Padre de la Medicina y de la Ética Médica», Cuadernos Hospital de Clínica, número 4, volumen 44, 2014, sin paginación.

<sup>429</sup>Vid. Para más información sobre POTTER en línea:  
<https://www.bioeticadesdeasturias.com/v-r-potter-y-la-bioetica/> . [Fecha de consulta: 3 de octubre de 2022].

<sup>430</sup>En español, «Bioética, puente para el futuro».

<sup>431</sup>A.M. WILCHES FLOREZ, «La propuesta bioética de Van Rensselaer Potter, cuatro décadas después», número 66, 2011, pp. 70-84.

<sup>432</sup> Vid. I. GALENDE DOMÍNGUEZ, «Ética, medicamentos e innovación», Papeles de Economía Española, número 160, 2019, pp. 25-334.

<sup>433</sup> Vid. A. AZULA, Y TAPIERO, «Los principios bioéticos: ¿Se aplican en la situación de enfermedad terminal?» Anales de medicina interna, número 12, volumen 18, 2001, sin paginación.

1. Principio de no maleficencia y beneficencia: Ambos principios han sido revisados anteriormente, ya que forman parte de los principios éticos en la Grecia clásica. Hasta la fecha, siguen siendo parte de los principios de la bioética moderna con el único matiz añadido de la autonomía del paciente, posterior a la época hipocrática. Todo aquel/los procedimientos/s realizado/s a los pacientes debe/n ser lo suficientemente sólido/s, además de cumplir los criterios aceptados de calidad científica, explicar al paciente los métodos alternativos, así como que los riesgos y/o cargas que entrañen las actividades médicas a las que el paciente consienta no sean desproporcionados frente a los beneficios potenciales, así como buscar siempre reducir al mínimo cualquier riesgo.
2. Principio de autonomía o de libertad de decisión: El paciente para la toma de su propia decisión de participar o que se realice una actividad médica en su cuerpo debe recibir información apropiada, precisa y comprensible sobre los procedimientos que se realizarán antes de solicitarle su decisión de participar. Con este principio, la bioética, asegura que se están respetando los valores y opciones personales de cada individuo en aquellas decisiones básicas que atañen a su vida. Debe entenderse que el propio paciente podría estarse equivocando en su decisión, pero en este aspecto reside la propia naturaleza del consentimiento libre e informado de la ética médica actual ya que es una decisión personal del paciente.
3. Principio de justicia: La autonomía debe tener un límite, ya que la autonomía de uno mismo podría conllevar un atentado a la vida, libertad y otros derechos básicos de las personas. Por este motivo, se engloba la imparcialidad y equidad.

Además de estos principios éticos generales de la bioética, se publicó una guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación emitida por el Comité director de la Bioética, fechado a 7 de febrero de 2011 en Estrasburgo<sup>434</sup>, se añadió un principio más a la Investigación:

4. Garantía del respeto a los principios éticos y evaluación independiente científica y ética. Con este principio ético se pretende proteger la dignidad, derechos,

---

<sup>434</sup>Vid. «Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación», Consejo de Europa, 2012. En línea: <https://rm.coe.int/1680307e6d> . [Fecha de consulta: 17 de diciembre de 2021].



En la figura 13 se recogen los diferentes documentos o recomendaciones éticas que se han elaborado a lo largo de la historia desde el siglo XX. La mayoría de los documentos listados en esta imagen fueron elaborados por el acontecimiento de un hecho histórico trágico<sup>437</sup> con relación a la ética médica como se revisará a continuación.

En 1947 se publicó el Código de Núremberg<sup>438</sup>. El código se elaboró tras la celebración de los juicios llevado a cabo en ciudad homónima para juzgar a los responsables de los experimentos nazis en los campos de concentración durante la II Guerra Mundial considerados como «*crímenes contra la humanidad*»<sup>439</sup>. En la Alemania *pre-nazi* de 1931, el ministerio del interior del Reich dictó directrices para Nuevas Terapias y Experimentación en Humanos donde se recogían los principios reseñados anteriormente de beneficencia, no maleficiencia, autonomía del paciente y doctrina legal del consentimiento informado, prohibiéndose la experimentación con moribundos y/o necesidades económico-sociales. Sin embargo, con la llegada al poder de Adolf Hitler en 1933, se establecieron medidas de segregación racial y protección de la raza aria. Con la implementación del nazismo muchos médicos aceptaron que muchas de las normativas buscaban el beneficio de la nación y no del paciente. Con la aceptación de esta posición, los médicos perseguían la idea de dejar un legado de salud a las generaciones venideras mediante prácticas que no respetaban ninguno de todos los principios éticos de la medicina de los sujetos que no formaban parte de la raza aria.

El código de Núremberg fue el primer código internacional de ética para la Investigación de los seres humanos fechado el 19 de agosto de 1947. El documento establece 10

---

<sup>437</sup>*Cfr.* A. MORELL BALADRON, «Principios éticos» y A.M. VALLE DÍAZ DE LA GUARDIA, A. MARTÍN GARCÍA, M.A. CALLEJA HERNÁNDEZ, J. CABEZA BARRERA «Capítulo 1: Investigación clínica, el ensayo clínico», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*, Merck, 2017, Sin paginación.

<sup>438</sup>*Vid.* «El código de Núremberg: el amanecer de la bioética tras los crímenes del nazismo», Universidad Camilo José Cela, 2020. En línea: <https://www.ucjc.edu/2020/04/el-codigo-de-nuremberg-el-amanecer-de-la-bioetica-tras-los-crimenes-del-nazismo/> . [Fecha de consulta: 14 de agosto de 2021].

<sup>439</sup>*Vid.* DW. RINTELS. «Los juicios de Núremberg», 2000, película, fragmento: 1 hora, 13 minutos y 45 segundos a 1 hora 16 minutos 28 segundos en el que se reconstruye el testimonio de cómo se realizaban experimentos no éticos con seres humanos hasta la muerte por las condiciones a las que eran sometidos.

principios que deberían aplicar los médicos que quisieran llevar a cabo a investigaciones clínicas con seres humanos del siguiente modo<sup>440</sup>:

1. *El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que debe tener el suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos para que pueda tomar una decisión consciente. Esto último requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto que va a ser sometido al experimento hay que explicarle la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se llevará a cabo, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre su salud o persona que puedan derivarse de su participación en el experimento.*

*El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en la persona que inicia, dirige, o implica a otro en el experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada con impunidad a otra persona.*

2. *El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.*
3. *El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad o del problema en estudio, de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento.*
4. *El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental.*
5. *No debe realizarse experimento alguno cuando hay una razón a priori para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable; excepto, quizá, en*

---

<sup>440</sup>Vid. El enlace en línea del que se han tomado los 10 principios de Código de Núremberg: <https://www.san.gva.es/documents/151744/228971/36codigodenuremberg.pdf> . [Fecha de consulta: 1 de julio de 2021].

*los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación.*

6. *El riesgo tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de resolver el experimento.*
7. *Se deben tomar las precauciones adecuadas y disponer de las instalaciones óptimas para proteger al sujeto implicado de las posibilidades incluso remotas de lesión, incapacidad o muerte.*
8. *El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. En todas las fases del experimento se requiere la máxima precaución y capacidad técnica de los que lo dirigen o toman parte en el mismo.*
9. *Durante el curso del experimento el sujeto humano deber tener la libertad de poder finalizarlo si llega a un estado físico o mental en el que la continuación del experimento le parece imposible.*
10. *En cualquier momento durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo si tiene razones para creer - en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso- que la continuación del experimento puede provocar lesión incapacidad o muerte al sujeto en experimentación.*

En la actualidad, a pesar de no estar aprobado el documento como normativa en ningún país, es de plena vigencia y deben seguirse en cualquier tipo de investigación que involucre seres humanos.

El segundo documento de referencia en la figura 13 es la Declaración de Helsinki. La primera publicación de esta se realizó en el año 1964 y hasta la fecha ha tenido un total de siete revisiones. Es importante destacar que la revisión publicada en el año 2000 en la ciudad de Edimburgo estuvo condicionada por una intensa discusión debida a unas publicaciones en la revista médica *The Lancet*. Las publicaciones en la revista *The Lancet* estaban relacionadas con dos ensayos clínicos de VIH, uno de ellos comparaba el fármaco de estudio con un nuevo fármaco ya autorizado en Europa y el otro de ellos lo comparaba con placebo en países en vías de desarrollo, principalmente, en África. La justificación que se ofreció ante tal cuestión fue que en los países en vías de desarrollo el comparador utilizado en Europa no estaba disponible, y por este motivo el brazo comparador fue el del placebo. No obstante, en el año 2000, en la actualización de Edimburgo, se estableció que el promotor debía proporcionar el tratamiento que ha demostrado ser eficaz en todos

los pacientes al finalizar el estudio hasta su comercialización y que no deberían realizarse estudios frente a placebo cuando exista tratamiento eficaz para la patología o condición en estudio. Por último, la declaración de Helsinki de 2013 en Fortaleza hace referencia a los estudios que puedan realizarse con muestras biológicas.<sup>441</sup>

El informe Belmont<sup>442</sup>, en 1978, fue elaborado por el Congreso Norteamericano y definió los tres principios éticos básicos que debían tenerse en cuenta a la hora de redactar la reglamentación federal de Estados Unidos sobre investigación en seres humanos organizado en tres partes:

- Primera parte: Definición y diferencia entre investigación y práctica clínica.
- Segunda parte: Define los principios éticos que ya conocemos de autonomía, beneficencia, respeto y justicia.
- Tercera parte: Describe como se aplican en la práctica los principios anteriores asegurándose que incluye la información suficiente, comprensión de la información y voluntariedad.

El motivo del desarrollo del informe Belmont, a pesar de estar disponible la declaración de Helsinki cuando este fue publicado, se debió a los sucesos acontecidos con relación al caso Tuskegee que se revisará a continuación en este trabajo.

Además de las directrices éticas mencionadas anteriormente, otros documentos a tener en cuenta relacionados con la investigación clínica son las guías elaboradas por los CIOMS<sup>443</sup> o las GCP<sup>444</sup>. Las guías CIOMS (1982) marcaron pautas éticas internacionales

---

<sup>441</sup>Vid. Apartado de muestras biológicas de este trabajo, «*Muestras biológicas: Uso y almacenamiento después de la finalización del ensayo clínico*».

<sup>442</sup>Vid. «Informe Belmont», Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, en línea: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/informe-belmont-spanish.pdf> . [Fecha de consulta: 1 de octubre de 2021].

<sup>443</sup>Sigla en inglés: Council for International Organizations of medical Sciences, en español: Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.

<sup>444</sup>A modo recordatorio, las GCP, desde su versión inicial en 1997, sido revisadas en diferentes ocasiones hasta la actualidad. Son elaboradas entre las agencias de las tres regiones geográficas diferentes: FDA (Norteamérica), EMA (Europa) y MHLW/PMDA (Japón) junto con la presencia de los representantes de la industria farmacéutica en cada una de estas regiones (PhRMA, EFPIA y JPMA). Las normas de buscan estandarizar los procedimientos para la obtención de los datos de los ensayos clínicos sea cual sea la región en la que se lleven a cabo para asegurar una buena eficacia, seguridad y calidad, así como los aspectos éticos.

para la investigación relacionada con la salud con seres humanos e indicaron la forma de aplicar los principios éticos de la Declaración de Helsinki en base a las circunstancias socioeconómicas y normativas.

Amén de los hechos históricos de experimentación no éticos llevados a cabo durante el siglo XX tales como los crímenes cometidos durante la II Guerra Mundial por los médicos Nazis o los estudios en VIH con diferentes tratamientos en el grupo control, otros casos de investigación médica que quedaron al margen de los estándares de la ética médica fueron:

- Tuskegee (1932)<sup>445</sup>: En 1932, el servicio de salud pública de Estados Unidos, comenzó un estudio a cerca del desarrollo natural de la sífilis. Inicialmente, este estudio se llamó “Estudio Tuskegee en varones de raza negra con sífilis no tratada”. El estudio constaba de 600 varones de raza negra, 399 con sífilis, 201 sin la enfermedad. No se recabó el consentimiento informado de estos pacientes y los investigadores informaron a los hombres de que estaban siendo tratados de “mala sangre”, un término local utilizado para describir diferentes dolencias tales como sífilis, anemia y cansancio. A cambio, los pacientes recibían revisiones médicas, comida y seguro de entierro gratuito. En 1943, la penicilina se convirtió en el tratamiento de elección para la sífilis, y se encontraba ampliamente distribuida, pero los pacientes nunca fueron informados de este avance terapéutico para su enfermedad, y por consiguiente, tampoco se les ofreció el tratamiento para ser tratados. El 1972, el estudio se interrumpió y un mes después se dio por finalizado. En 1973, se presentó una demanda colectiva en nombre de los participantes del estudio y sus familias, que resultó en un acuerdo extrajudicial de 10 millones de dólares en 1974. Otra serie de medidas adoptadas fueron que en 1973 se solicitó que se proporcionara a los supervivientes todos los medios necesarios para sus cuidados médicos, así como de añadir en 1975 a las esposas y sus hijos al programa. Por último, no se publicó una disculpa general por la oficina de prensa de la casa blanca hasta el 16 de mayo de 1997<sup>446</sup>.

---

<sup>445</sup>*Vid.* «Cronología del estudio sobre la sífilis en Tuskegee», Center for Disease Control and Prevention. En línea: <https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.html> . [Fecha de consulta: 1 de diciembre de 2022].

<sup>446</sup>*Vid.* Nota de prensa de la Casa Blanca, «Remarks by the president in apology for study done in Tuskegee», el 16 de mayo de 1997, en línea:

- HJ-NY (1963)<sup>447</sup>: En Brooklyn, en el Hospital Judío de Enfermedades Crónicas, se produjo un caso en el que los pacientes sin cáncer estaban siendo inyectados con células cancerosas sin su consentimiento. Se alegó que estos resultados ayudaron a demostrar que los pacientes de cáncer carecían de mecanismos inmunológicos presentes en otras personas y que este descubrimiento ayudaría a buscar la naturaleza de esas deficiencias en los pacientes oncológicos.
- Willowbrook (1963)<sup>448</sup>: Entre los años 1956 hasta 1971 se llevó a cabo el estudio de hepatitis en la escuela del estado de Willowbrook para niños. Los niños de esta escuela sufrían discapacidad intelectual y fueron infectados con hepatitis con la finalidad de desarrollar una vacuna siempre bajo el consentimiento de sus padres. En esta época, las condiciones en las que vivían los niños eran insalubres y contraían hepatitis fácilmente. KURGMAN propuso el desarrollo de una vacuna para la hepatitis infectando a niños sanos con el virus vivo, exponiendo que el desarrollo de una vacuna superaría los daños en menores, y que los niños que se infectaran dentro de su escuela, lo harían en un ambiente controlado y aislado que permitiría no contraer otras infecciones y por tanto la hepatitis sería subclínica, si los padres dieran el consentimiento. En la escuela había largas listas de espera y hacinamiento, además, la mayoría de plazas disponibles en el centro se encontraban en el ala experimental; por lo que a los padres que carecían de los recursos para cuidar de un hijo en ese tipo de circunstancias, se veían obligados a consentir de una forma no libre a la participación de su hijo en el estudio de la escuela

---

<https://clintonwhitehouse4.archives.gov/textonly/New/Remarks/Fri/19970516-898.html> . [Fecha de consulta: 6 de noviembre de 2020].

<sup>447</sup>*Vid.* «Hospital accused on cancer study, live cells given to patients without their consent, director tell court: ALLEGATION IS DENIED; chronic disease institution defends action-value of test is praised» The New York Times, 1964. En línea: <https://www.nytimes.com/1964/01/21/archives/hospital-accused-on-cancer-study-live-cells-given-to-patients.html> . [Fecha de consulta: 14 de abril de 2021].

<sup>448</sup>*Vid.* J.M. DUBOIS, «Hepatitis Studies at the Willowbrook State School for Children», Bioethics Research Center, Washington University in Saint Louis. En línea: <https://bioethicsresearch.org/resources/case-studies/hepatitis-studies-at-the-willowbrook-state-school-for-children/> . [Fecha de consulta: 14 de noviembre de 2022].

- Análisis de H. Beecher (1966)<sup>449</sup>: El 16 de junio de 1966 se publicó «Investigación Clínica y Ética» en el *New England Journal of Medicine*. En esta publicación el BEECHER realizó una revisión en la que se evaluaban la frecuencia de los procedimientos poco éticos o cuestionablemente éticos, así como de resaltar la importancia del consentimiento. En el trabajo del BEECHER se incluyeron un total de 22 estudios que clasificó del siguiente modo: Tratamiento efectivo conocido no proporcionado (3), estudio de terapia (1), estudios fisiológicos (9), estudios para mejorar la comprensión de la enfermedad (5), estudio técnico de la enfermedad (3) y estudios naturaleza extraña (1)
- Experimentos humanos con radiación (1993-1994)<sup>450</sup>: En Estados Unidos en los años 40 se llevó a cabo el Proyecto Manhattan en el que se desarrolló la bomba atómica que devastó las ciudades de Hiroshima y Nagasaki a finales de la II Guerra Mundial. Durante este proyecto, además del desarrollo de la bomba atómica, también se inyectó plutonio sin consentimiento a 18 personas. La finalidad de dicho procedimiento era conocer cuáles eran los peligros a los que se exponían los trabajadores de las centrales nucleares y otras personas implicadas en la manipulación de uranio, el resultado de estos experimentos fue que las 18 personas murieron posteriormente, tan solo sobreviviendo algunas de ellas durante varios años.

La revisión de estos sucesos históricos nos ayuda a comprender que ya sea en investigación clínica con seres humanos, o bien durante la práctica clínica habitual, el paciente, si es capaz para ello; y de no serlo, su representante legal, es la única persona que puede proporcionarnos su consentimiento<sup>451</sup> para los procedimientos médicos que se quieran llevar a cabo.

---

<sup>449</sup>*Vid.* V.J. KOPP, «Henry Knowles Beecher and the development of Informed Consent in Anesthesia Research», *American Society of Anesthesiologists*, Volumen 90, 1999, pp. 1756-1765.

<sup>450</sup>*Vid.* A. CAÑO, «EEUU reconoce que sometió a 600 personas a pruebas nucleares» *El País*, 1993. En línea: EE UU reconoce que sometió a 600 personas a pruebas nucleares | Sociedad | EL PAÍS (elpais.com) . [Fecha de consulta: 6 de febrero de 2022].

<sup>451</sup>El trabajo de C. LLUCH y F. RAMON es de elevado interés y como lectura complementaria a todos estos sucesos históricos de experimentación con seres humanos y la ausencia de la ética. En el mencionado trabajo se hace una revisión del caso Moore y el caso de Henrietta Lacks, en los que la ausencia del consentimiento no fue el problema en sí mismo, si no la comprensión total por cada uno de estos pacientes en cuáles eran las expectativas posteriores y

## II. LEY 41/2002, DE 14 DE NOVIEMBRE, BÁSICA REGULADORA DE LA AUTONOMÍA DEL PACIENTE Y DE DERECHOS Y OBLIGACIONES EN MATERIA DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA.

### 1. La importancia de la autonomía del paciente:

Desde un punto de vista histórico, a modo de contextualización, la primera evidencia en el régimen jurídico español encargada de regular la validez del consentimiento informado fue la sentencia del 8 de octubre de 1963, de la Sala de lo Penal del Tribunal Supremo<sup>452</sup> y, posteriormente, la Orden de 7 julio 1972, del Ministerio de Trabajo, por el que se aprueba el Reglamento de régimen, gobierno y servicio de las instituciones sanitarias<sup>453</sup> y el Real Decreto 2082/1978, de 25 de agosto, de Normas provisionales de gobierno y administración de los hospitales y de garantías de los usuarios<sup>454</sup> hasta la llegada definitiva de la L41/2002.

---

el uso de los materiales biológicos que se les extrajo, y que tal vez, si hubiera comprendido el propósito del uso posterior. Continuando con el trabajo de LLUCH y RAMON, la forma de reparar en el consentimiento informado en los ensayos clínicos, así como de posibles mecanismos que mejorase el entendimiento por parte del paciente son elevadamente interesantes y podrían ser considerados durante la obtención del consentimiento entre el médico y paciente, e incluso por los encargados de elaborar los consentimientos informados -promotores de ensayos clínicos-, como por los encargados de su evaluación y aprobación -comités de ética-:

*«Uno de los problemas que se suelen dar en los ensayos clínicos es la comprensión del contenido del consentimiento. El sujeto se enfrenta a conceptos que desconoce o ideas preconcebidas que no corresponden con la investigación que se va a realizar. Es importante que comprenda que las investigaciones que se realizan no están constituidas para su beneficio individual.»*

Cfr. C. LLUCH y F. RAMON, «El caso Moore y la prestación del consentimiento informado en investigación médica», Derecho y Salud, volumen 27, número 2, julio-diciembre, 2017, pp. 55-84.

<sup>452</sup>Vid. E. OSUNA CARRILLO DE ALBORNOZ, «El derecho a la información sanitaria en la Ley 41/2002», Cuadernos de bioética, volumen 17, 2016, p.29.

<sup>453</sup>Vid. BOE número 172, de 19 de julio de 1972. Disposición derogada.

<sup>454</sup>Vid. BOE número 209, de 1 de septiembre de 1978.

La L41/2002 es la normativa vigente en España encargada de regular y legislar, entre diferentes asuntos, la autonomía y derecho del paciente, y, por ende, el consentimiento informado en las diferentes situaciones que pueda ser necesario recabarlos<sup>455</sup>.

La CE contempló los derechos de los pacientes en una serie de artículos, así como fundamento del orden público y la paz social, el desarrollo de su dignidad como persona y el libre desarrollo de su personalidad, el derecho a la igualdad ante la ley, sin que pueda prevalecer discriminación alguna por nacimiento, raza, sexo, religión, opinión o cualquier otra condición personal o social, el derecho a la vida y a la integridad física y moral, el derecho a la libertad ideológica, religiosa y de culto, derecho a la libertad y seguridad, el derecho al honor, a la intimidad<sup>456</sup> y a la propiedad de imagen, y, especialmente en relación directa con el tema que nos ocupa en el Capítulo III *«De los principios rectores de la política social y económica»*, el derecho a la protección de la salud, el derecho a la organización y tutela de la salud pública por los poderes públicos y el derecho a la educación sanitaria y a la educación física<sup>457</sup>.

El motivo de la creación<sup>458</sup> de la LGS se debe al artículo 43 de la CE, pasando así a ser la norma básica del Derecho Sanitario español. La norma recoge:

---

<sup>455</sup> En palabras de MONTALVO:

*«El consentimiento informado ha sido definido como la autorización autónoma para la práctica de determinada intervención que implica que el individuo no sólo debe aceptar y cumplir una propuesta, sino que debe dar su autorización mediante un consentimiento voluntario, que existe si y sólo cuando un paciente con suficiente capacidad de comprensión y sin control externo, autoriza intencionadamente a un profesional a hacer algo.»*

Cfr. F. DE MONTALVO, «Consentimiento informado y prueba de la *lex artis*. La relevancia de la prueba de presunciones», Derecho y Salud, número 1, volumen 21, enero-junio, 2011, pp.75-84.

<sup>456</sup>De acuerdo al trabajo de C.M. ROMEO y M. CASTELLANO, queda definido como *«El respeto a la intimidad del paciente implica, en primer lugar, no ir más allá de lo estrictamente imprescindible en la exploración [...] médica necesaria para elaborar un diagnóstico correcto. [...] deber de confidencialidad, al secreto profesional, escasamente protegido en nuestra legislación hasta hace pocos años.»*

Cfr. C.M. ROMEO Y M. CASTELLANO, «La intimidad del paciente desde la perspectiva del secreto médico y del acceso a la historia clínica», Derecho y Salud, Volumen 1, julio-diciembre, 1993, pp. 5-19.

<sup>457</sup>Vid. A.I. BERROCAL LANZAROT, «El consentimiento informado y capacidad del paciente para prestarlo válidamente en la nueva ley 41/2002, de 14 de noviembre», Anuario de Derechos Humanos, nueva época, volumen 5, 2004, p. 14.

<sup>458</sup>Vid. Preámbulo de LGS.

*«A que se le dé en términos comprensibles, a él, y a sus familiares o allegados, información completa y continuada, verbal y escrita<sup>459</sup>, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento<sup>460</sup>» y «A la libre elección entre las opciones que le presente el responsable médico de su caso, siendo preciso el previo consentimiento escrito del usuario para la realización de cualquier intervención, excepto en los siguientes casos:*

- A) Cuando la no intervención suponga un riesgo para la salud pública.*
- B) Cuando no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso, el derecho corresponderá a sus familiares o personas a él allegadas*
- C) Cuando la urgencia no permita demoras por poderse ocasionar lesiones irreversibles o existir peligro de fallecimiento<sup>461</sup>»*

A pesar del nacimiento de la bioética en la década de los años 70, en la que se reseñaba la importancia de la autonomía y libertad de decisión del paciente respecto a su salud, no fue hasta la década de los dos mil en la que se incorporaron los principios marcados por la bioética<sup>462</sup> siendo esta la primera normativa española encargada de la revisión y regulación de estos conceptos.

---

<sup>459</sup>El momento en el que se redactó la LGS a nivel de la sociedad las diferentes lenguas que se hablaban eran muy diferentes a la situación que existe en el año 2022. GALLEGO es sensible a esta situación y es de interés la revisión de su trabajo, Cfr. *«El concepto de lengua propia es sumamente impreciso si tenemos en cuenta no sólo la diversidad lingüística histórica de nuestro país si no también la llegada masiva de inmigrantes que se experimentó en las décadas de 1990 y 2000.»* L. GALLEGO BORGHINI, «La traducción inglés-español del consentimiento informado en investigación clínica», Cuadernos de la fundación Dr. Antoni Esteve, número 33, 2015, pp. 4-9

<sup>460</sup>Vid. Artículo 10.5 de LGS, derogado posteriormente por la L41/2022.

<sup>461</sup>Vid. Artículo 10.6 de LGS, derogado posteriormente por la L41/2022.

<sup>462</sup>Hasta la L41/2002, la normativa española estaba enfocada desde un punto de vista paternalista lejos de buscar el consentimiento, correcta información y entendimiento por parte del paciente en la LGS. Cfr. *«En el ámbito de la salud, el derecho a decidir libremente es incorporado a la Ley General de Sanidad en 1986, otorgando un ámbito de libertad que abre al paciente un conjunto de derechos que merecen protección. Estos incluyen no solo la apropiada prestación técnica, sino también el deber de información y respeto a las decisiones adoptadas por el paciente libre y voluntariamente.»* tomado del trabajo de S. FERRER GELABERT, «Del paternalismo a la autonomía, reflexiones», Médicos y pacientes, 2015. En línea: <https://www.medicosypacientes.com/articulo/dra-ferrer-gelabert-del-paternalismo-la-autonomia-reflexiones> [Fecha de consulta: 14 de enero de 2021]

## **2. Influencia del Convenio de Oviedo (1997) en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica:**

El *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* o Convenio de Oviedo<sup>463</sup> se celebró en 1997. El convenio de Oviedo estableció directrices de protección armonizada a los derechos y dignidad de las personas, destacando: el derecho a la información, consentimiento informado y confidencialidad. La finalidad del convenio fue la de proteger la dignidad e identidad de toda persona sin discriminación alguna, acerca de su integridad, derechos y libertades fundamentales con relación a la biología y la medicina. Dicho acuerdo se tomó entre todos los estados miembros del consejo de Europa, los demás estados y la Comunidad Europea en la búsqueda de una unión más estrecha entre sus miembros para la salvaguarda y el fomento de los derechos humanos y libertades fundamentales.

En el preámbulo del convenio se detalló claramente que para su redacción se habían tenido en cuenta otra serie de declaraciones y convenios éticos del mismo propósito tales como la Declaración Universal de los Derechos Humanos (10 de diciembre de 1948), el Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y las Libertades Fundamentales (4 de noviembre de 1950)<sup>464</sup>, Carta Social Europea (18 de octubre de 1961)<sup>465</sup>, Pacto Internacional de derechos civiles y políticos y el Pacto Internacional de derechos económicos, sociales y culturales de 16 de diciembre de 1966<sup>466</sup>, Protección de las Personas con respecto al tratamiento automatizado de datos de carácter personal (28 de

---

<sup>463</sup>*Vid.* 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.

<sup>464</sup>*Vid.* «Convenio Europeo de Derechos Humanos», en línea: [https://www.echr.coe.int/documents/convention\\_spa.pdf](https://www.echr.coe.int/documents/convention_spa.pdf) . [Fecha de consulta: 14 de enero de 2021].

<sup>465</sup>*Vid.* «Carta Social Europea», en línea: <https://www.acnur.org/fileadmin/Documentos/BDL/2002/1934.pdf> . [Fecha de consulta: 20 de enero de 2021].

<sup>466</sup>*Vid.* «Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos», en línea: <https://www.ohchr.org/es/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-civil-and-political-rights>. [Fecha de consulta: 3 de enero de 2021].

enero de 1981)<sup>467</sup>, Convención sobre los Derechos del Niño (20 de noviembre de 1989)<sup>468</sup>. El convenio reseñó sucintamente que se debían aprovechar los progresos de la biología y la medicina en favor de las generaciones presentes y futuras, pero siempre con la suficiente cautela para salvaguardar el respeto al ser humano y su dignidad.

Inicialmente en este capítulo se ha revisado la importancia del informe Belmont entre otra serie de documentos relacionados con la ética médica y la biomedicina, coincidiendo todos ellos en España con un régimen político previo a la CE, los cuales no fueron incorporados o revisados en su momento en nuestra normativa nacional. Por tanto, el Convenio de Oviedo es, en España, tras su ratificación en el año 1999 el primer documento ético de medicina y biología incluido en el ordenamiento jurídico español después de la transición española.

El capítulo II del convenio de Oviedo<sup>469</sup> se centra en la revisión del consentimiento informado a los pacientes: *«El consentimiento debe ser libre e informado, conteniendo la información adecuada, pudiendo ser retirado libremente si la persona lo decide<sup>470</sup>»*, teniendo en consideración las siguientes situaciones especiales:

- *«Artículo 6: Personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento, pudiendo clasificarse en dos subgrupos:*
  - *Artículo 6.2: Contempla las situaciones con menores de edad en las que su representante, autoridad o una persona o institución designada por la*

---

<sup>467</sup>Vid. «Protección de las Personas con respecto al tratamiento automatizado de datos de carácter personal», en línea: <https://www.coe.int/es/web/data-protection/convention108-and-protocol> . [Fecha de consulta: 6 de diciembre de 2020].

<sup>468</sup>Vid. «Convenio sobre los derechos del niño», en línea: <https://www.un.org/es/events/childrenday/pdf/derechos.pdf> .[Fecha de consulta: 6 de mayo de Ramon, la 2021].

<sup>469</sup>Cfr. *«El Convenio de Oviedo se compone de treinta y ocho artículos divididos en catorce capítulos. Del total de artículos y capítulos en esta revisión tan solo nos detendremos en aquellos que puedan estar relacionados con el consentimiento informado o bien con la investigación clínica o experimentación en seres humanos.»* en el Convenio de Oviedo.

<sup>470</sup>Vid. Artículo 5 de Convenio de Oviedo.

*ley consienta por el menor, siempre que el mismo no demuestre lo contrario, siendo más determinante que su edad o grado de madurez*<sup>471</sup>.

- *Artículo 6.3: Personas mayor de edad, que, a causa de una disfunción mental, no tenga la posibilidad de consentir, lo hará su representante, autoridad o una persona o institución designada por la ley*
- *Artículo 7: Personas que sufran trastornos mentales graves podrá ser sometida al procedimiento, sin su consentimiento, a una intervención que tenga como objeto tratar dicho trastorno.*
- *Artículo 8: Debido a situaciones de urgencia, el consentimiento no puede obtenerse, y podrá procederse a realizar cualquier intervención indispensable desde el punto de vista médico a favor de la salud de la persona afectada».*

No obstante, los deseos expresados con anterioridad por una persona deben ser tomados en consideración con respecto a cualquier intervención si la persona no puede expresar su voluntad<sup>472</sup>. Este aspecto es de elevada importancia ya que se cumplen totalmente los propósitos de este convenio, en el que se persigue respetar: la dignidad, identidad sin discriminación alguna respetando la integridad, los derechos y libertades fundamentales de cualquier individuo.

Por otro lado, el convenio recogió que la experimentación con personas estaría justificada si ocurrieran las siguientes situaciones<sup>473</sup>:

---

<sup>471</sup>La reflexión de a continuación de RODRÍGUEZ NÚÑEZ es de elevado valor en el concepto de consentimiento en general, pero en especial en menores, ya que son una población especialmente vulnerable:

*«El reconocimiento de la autonomía del paciente y el proceso de consentimiento informado se constituyen como pilares fundamentales de la bioética y para que puedan desarrollarse en la práctica deben ser conocidos y asumidos por los médicos y los pacientes. **Dicho consentimiento no debería de ser un símbolo o un legalismo**, que hay que cubrir, pero al que no se prestan demasiada atención, si realmente queremos mantener el espíritu del consentimiento informado como un avance fundamental en la relación médico paciente»*

Vid, A. RODRÍGUEZ NÚÑEZ, J.M. MARTIÑÓN, «El consentimiento informado en pediatría. Aspectos prácticos» Cuadernos de bioética, 1995, p.193.

<sup>472</sup>Vid. Artículo 9 de Convenio de Oviedo.

<sup>473</sup>Vid. Artículo 16 de Convenio de Oviedo.

- *«No existe un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable.*
- *El perfil de beneficio-riesgo de la investigación no puede ser desproporcionado.*
- *Debe haber sido evaluada y aprobada dicha investigación por una autoridad competente.*
- *La persona estará informada de sus derechos y garantías.*
- *El consentimiento informado estará firmado expresamente por escrito y podrá ser libremente retirado en cualquier momento».*

Con relación a las personas incapaces de dar su consentimiento a una investigación, la investigación podrá llevarse a cabo siempre y cuando se respete lo ya revisado en el listado anterior, además de esperarse un beneficio para la salud del paciente, siempre y cuando no exprese rechazo al mismo el propio paciente<sup>474</sup>.

La L41/2002 fue la primera normativa a nivel nacional que incorporó el convenio de Oviedo tras su ratificación el año 2000. No obstante, es de interés mencionar que un año después de la ratificación del mencionado Convenio, Castilla la Mancha<sup>475</sup>, con la Ley 8/2000, de 30 de noviembre, de Ordenación Sanitaria de Castilla-La Mancha<sup>476</sup> se convirtió en la primera comunidad autónoma con una ley de carácter autonómico que incluía el consentimiento del paciente en la misma dirección que el Convenio de Oviedo reseñando la intimidad, dignidad y derecho a la información entre otros así como de delimitar el consentimiento como *«La libre elección entre las opciones que le presente la persona con responsabilidad sanitaria de su caso, siendo preciso el previo consentimiento informado y escrito de la persona enferma para la realización de cualquier intervención»*<sup>477</sup>.

---

<sup>474</sup>Vid. Artículo 17 de Convenio de Oviedo.

<sup>475</sup>Posterior a la ley autonómica de Castilla La Mancha, hubo otras de carácter similar en las autonomías de Cataluña, Galicia, Extremadura, Madrid, La Rioja, Aragón o Navarra todas ellas elaboradas previamente a la L41/2002.

<sup>476</sup>Vid. Artículo 4 de BOE número 50, de 27 de febrero de 2001.

<sup>477</sup>Esta definición de consentimiento informado junto con el de las otras autonomías podrían ser consideradas la antesala al régimen jurídico de la autonomía del paciente que se establecería a nivel nacional mediante la elaboración de la L41/2002.

### **3. Análisis de la Ley 41/2002 Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica:**

La L41/2002 se gestó en un contexto histórico desde el punto de vista jurídico que conducía a un cambio y adaptación en nuestro marco jurídico. En el preámbulo de la citada ley se hace mención a los diferentes tratados surgidos desde la Segunda Guerra Mundial, en especial la Declaración universal de derecho humanos de 1948 o la Declaración sobre la promoción de los derechos de los pacientes en Europa<sup>478</sup> de 1994, ambas en mayor o menor medida, centradas en los derechos del paciente.

La LGS, apoyada en el artículo 43 de la CE, se elaboró con el fin de establecer y ordenar el sistema sanitario español, pero a su vez perseguía la humanización de los servicios sanitarios, mantener el máximo respeto a la dignidad de la persona y la libertad individual. A pesar de ello, esta norma fue un tema de elevada discusión y controversia que conducían a la necesidad de una reforma legislativa a finales de la década de los 90. El motivo de estas disparidades era debido a lo recogido en el artículo 10.5 y artículo 10.6 y las ideas de FERRER GELABERT<sup>479</sup>.

El Convenio de Oviedo es el suceso más próximo en la línea temporal de la L41/2002, siendo por tanto uno de los factores clave en el desarrollo de esta norma como se ha mencionado anteriormente, siendo el primer instrumento internacional con carácter jurídico vinculante para los países que lo suscribieron centrándose en la protección y dignidad de los seres humanos en la biología y medicina. La L41/2002, además de asentar sus bases en el Convenio de Oviedo, también tuvo influencias del convenio de colaboración entre el Consejo General del Poder Judicial<sup>480</sup> y el Ministerio de Sanidad y

---

<sup>478</sup>*Vid.* «Declaración para la promoción de los derechos de los pacientes en Europa», en línea: [https://www.ffis.es/ups/documentacion\\_ley\\_3\\_2009/Declaracion\\_promocion\\_derechos\\_pacientes\\_en\\_Europa.pdf](https://www.ffis.es/ups/documentacion_ley_3_2009/Declaracion_promocion_derechos_pacientes_en_Europa.pdf). [Fecha de consulta: 22 de mayo de 2020].

<sup>479</sup> *Vid. Nota al pie* número 463 del presente trabajo.

<sup>480</sup>El Consejo General del Poder Judicial es un órgano constitucional, colegiado, autónomo, integrado por jueces y otros juristas, que ejerce funciones de gobierno del Poder Judicial con la finalidad de garantizar la independencia de los jueces en el ejercicio de la función judicial frente a todos. *Vid.* La información en línea: <https://www.poderjudicial.es/cgpj/es/Poder-Judicial/Consejo-General-del-Poder-Judicial/>. [Fecha de consulta: 9 de julio de 2022].

Consumo<sup>481</sup> en septiembre de 1997. De este convenio de colaboración, surgió un grupo de expertos que emitió su dictamen el 26 de noviembre de 1997<sup>482</sup>, y que se tuvo en cuenta para la elaboración la L41/2002. La L41/2002 considera como principio básico:

*«Toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios. El consentimiento, que debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, se hará por escrito en los supuestos previstos en la ley<sup>483</sup>»*

A su vez que define el consentimiento informado como:

*«La conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud<sup>484</sup>».*

La L41/2002 es de elevada importancia por estar destinado a «el respeto de la autonomía del paciente<sup>485</sup>». Los pacientes, una vez que hayan recibido la información prevista, podrán consentir libre y voluntariamente<sup>486</sup> de forma verbal salvo cuando sea necesario la realización de una intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasores o suponer riesgos o inconvenientes notables<sup>487</sup>, del mismo modo que los pacientes consienten libre y voluntariamente, también podrán revocarlo por escrito cuando lo crean conveniente<sup>488</sup>. En palabras de CANTERO, definiríamos este concepto como<sup>489</sup>:

---

<sup>481</sup>En la actualidad Ministerio de Sanidad.

<sup>482</sup>Vid. J. SÁNCHEZ-CARO, F. ABELLÁN, «La historia clínica», Formación Salud 2000, 2000. Prefacio.

<sup>483</sup>Vid. Artículo 2 de L41/2002.

<sup>484</sup>Vid. Artículo 3 de L41/2002.

<sup>485</sup>Vid. Artículos 8-13 de L41/2002.

<sup>486</sup>Vid. Artículo 8.1 de L41/2002.

<sup>487</sup>Vid. Artículo 8.2 de L41/2002.

<sup>488</sup> Vid. Artículo 8.5 de L41/2002.

<sup>489</sup> Cfr. J. CANTERO, La autonomía del paciente: Del consentimiento informado al testamento vital, Bomarzo, 2005, p. 7.

*«El principio de autonomía se basa en el reconocimiento y aceptación de la persona como un ser individual, dotado de racionalidad y libertad, lo que la convierte en un ser diferente de lo físico, en fuente de la moralidad y en ordenadora de todo lo que la rodea. El reconocimiento de este principio en el ámbito de las relaciones médicas ha hecho necesaria la consagración del denominado consentimiento informado como un “derecho humano fundamental” de la persona, al ser el único instrumento susceptible de garantizar el pleno respeto de la autonomía de la voluntad del enfermo. En este sentido, el consentimiento no es sino una proyección en el concreto ámbito de las relaciones médicas de la libertad como valor superior del ordenamiento jurídico y una manifestación del respeto a la dignidad de la persona y al libre desarrollo de su personalidad, teniendo en cuenta que según ha establecido el propio Tribunal Constitucional, la dignidad no es sino un valor espiritual y moral inherente a la persona, que se manifiesta singularmente en la autodeterminación consciente y responsable de la propia vida».*

A. Límites del consentimiento y consentimiento por representación (Ley 41/2002):

Los pacientes podrán renunciar a recibir información acerca de su salud y deberá ser respetado<sup>490</sup>. No obstante, pueden ocurrir una serie de circunstancias en las que sea necesario realizar acciones médicas sin contar<sup>491</sup> con el consentimiento del paciente cuando esto suponga un riesgo para la salud pública en conformidad con la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública<sup>492</sup> o bien cuando la integridad del paciente está en riesgo y requiere de una acción inmediata, y si la situación lo permite, sus familiares o personas de hecho vinculadas al paciente serán consultadas<sup>493</sup>.

---

<sup>490</sup>Vid. Artículo 9.1 de L41/2002.

<sup>491</sup>Vid. Artículo 9.2 de L41/2002.

<sup>492</sup>Vid. BOE número 102, de 29 de abril de 1986.

<sup>493</sup>Vid. J. DOPICO GÓMEZ ALLER, «Problemas del consentimiento informado por representación» incluido en M. CORCOVOY, J.I. GALLEGO, «Consentimiento por representación», Cuadernos de la fundación Víctor Grifols i Lucas, Volumen 22, 2010. pp. 58-62.

En el caso del consentimiento por representación, se puede dar por diferentes situaciones tales como:

- El paciente que no sea capaz de tomar decisiones por sí mismo y no tenga un representante legal, serán sus familiares o personas allegadas al paciente quienes decidirán por él.
- El paciente que tenga la capacidad modificada, y así conste judicialmente.
- El paciente sea menor de edad<sup>494</sup>, sin capacidad intelectual o emocional, incapaz de comprender el alcance de la intervención. En esta situación, el representante legal consentirá por el menor, después de haber escuchado la opinión del menor<sup>495</sup> de acuerdo a la Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento Civil:

*«1. El menor tiene derecho a ser oído<sup>496</sup> y escuchado sin discriminación alguna por edad, discapacidad o cualquier otra circunstancia, tanto en el ámbito familiar como en cualquier procedimiento administrativo, judicial o de mediación en que esté afectado y que conduzca a una decisión que incida en su esfera personal, familiar o social, teniéndose debidamente en cuenta sus opiniones, en función de su edad y madurez. Para ello, el menor deberá recibir la información que le permita el ejercicio*

---

<sup>494</sup>«...Conviene tener en cuenta, no obstante, que la negación y las limitaciones que establece el ordenamiento civil a la capacidad de obrar del menor no responde a una finalidad limitativa o por sí misma restrictiva. No se trata de reprimir al menor o de mantenerlo gratuitamente bajo la jerarquía de los padres o tutores. Su finalidad es primordialmente tuitiva o protectora del menor, dada su inexperiencia, su natural falta de madurez y su dependencia personal y patrimonial de los padres o tutores.»

Cfr. J. CANTERO, «El consentimiento informado del paciente menor de edad. Problemas derivados de un reconcomiento de su capacidad de obrar con distintas intensidades», Derecho y Salud, volumen 18, número 2, julio-diciembre, 2009, pp.1-19.

<sup>495</sup>Vid. Artículo 9 de BOE número 15, de 17 de enero de 1996.

<sup>496</sup>Vid. «la capacidad de los menores de 12 años para comprender conceptos complejos, como los riesgos y beneficios de participar en una investigación biomédica, lo que apoyaría la última modificación normativa en lo que respecta al “derecho a ser oído”, ya que no fija ninguna edad concreta para reconocer esta posibilidad, a diferencia del articulado previo, que fijaba los 12 años de edad.» de F.J. RODRÍGUEZ *et al*, “El menor de edad y el proceso de toma de decisiones en el ámbito sanitario”, Derecho y Salud, volumen 26, 2016, pp.229-236.

*de este derecho en un lenguaje comprensible, en formatos accesibles y adaptados a sus circunstancias.*

*En los procedimientos judiciales o administrativos, las comparecencias o audiencias del menor tendrán carácter preferente, y se realizarán de forma adecuada a su situación y desarrollo evolutivo, con la asistencia, si fuera necesario, de profesionales cualificados o expertos, cuidando preservar su intimidad y utilizando un lenguaje que sea comprensible para él, en formatos accesibles y adaptados a sus circunstancias informándole tanto de lo que se le pregunta como de las consecuencias de su opinión, con pleno respeto a todas las garantías del procedimiento.»*

Es de especial interés reseñar, en este trabajo, la situación en la que los pacientes menores emancipados o mayores de 16 años<sup>497</sup>, que no se encuentren con su capacidad modificada judicialmente, y tengan suficiente capacidad intelectual y emocional, podrán prestar su consentimiento sin representación salvo cuando el facultativo considere que la práctica es de elevado riesgo<sup>498</sup> para la vida o salud del menor, o bien cuando se quieran llevar a cabo técnicas de reproducción humana asistida, o la práctica en ensayos clínicos<sup>499</sup>, en ambas circunstancias se rige por lo establecido, con carácter general sobre la mayoría de edad. En palabras de CANTERO «*la fijación de la mayoría de edad sanitaria en los dieciséis años está, no obstante, sometida a importantes excepciones contempladas, no sólo en el texto de la Ley 41/2002, sino también en otras normas sectoriales e incluso en el propio código penal, lo que de nuevo contribuye a colocar al profesional sanitario en un complejo marco de inseguridad jurídica. Ello sucede con las actuaciones sanitarias que, según el criterio del facultativo, entrañen grave riesgo, con la interrupción voluntaria del embarazo, con las voluntades anticipadas, con la práctica de ensayos clínicos, con la práctica de técnicas de reproducción humana asistida, con los*

---

<sup>497</sup>Cfr. P. VIGUERAS PAREDES, «La participación de los menores de edad en los ensayos clínicos de la Región de Murcia: Consideraciones ético-legales», 2014, Universidad de Murcia, Murcia, pp. 101-118.

<sup>498</sup>Vid. Artículo 9.4 de L41/2002.

<sup>499</sup>Vid. Artículo 9.5 de L41/2002.

*trasplantes, con el cambio de sexo y con las esterilizaciones. En todos estos supuestos se exige la mayoría de edad para consentir»<sup>500</sup>.*

En los casos en los que el consentimiento informado deba proporcionarse por escrito<sup>501</sup>, como en los ensayos clínicos<sup>502</sup>, de acuerdo a esta ley, la información proporcionada será la siguiente:

- a) «Consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina con seguridad.*
- b) Riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente.*
- c) Riesgos probables en condiciones normales conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con la intervención.*
- d) Contraindicaciones».*

La historia clínica de cada paciente tiene la finalidad de facilitar la asistencia sanitaria dejando constancia de todos aquellos datos, que, bajo criterio médico, permitan el conocimiento veraz y actualizado del estado de salud siendo el consentimiento informado uno de estos datos esenciales dentro de la L41/2002 «*Contenido de la historia clínica de cada paciente*<sup>503</sup>».

---

<sup>500</sup> Cfr. J. CANTERO, «El consentimiento informado del paciente menor de edad. Problemas derivados de un reconocimiento de su capacidad de obrar distintas intensidades», Derecho y Salud, número 2, volumen 18, julio-diciembre, 2009, pp. 1-19.

<sup>501</sup> Vid. Artículo 10 de L41/2002.

<sup>502</sup> Vid. El trabajo de J. CANTERO, La autonomía del paciente: Del consentimiento informado al testamento vital, Bomarzo, 2005, pp.61-65.

<sup>503</sup> Vid. Artículo 15.1.2 de L41/2002.

### **III. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA NORMATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS E INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA.**

La L41/2002 fue la primera norma española encargada de la revisión del concepto de consentimiento informado. No obstante, si nos enfocamos únicamente en el concepto de «ensayo clínico» o «investigación», tan solo aparece mencionado «ensayo clínico» por dos veces en la norma. La primera es en relación a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos <sup>504</sup>:

*«Dicha directiva reafirma la defensa de los derechos y libertades de los ciudadanos europeos, en especial de su intimidad relativa a la información relacionada con su salud, se apunta la presencia de otros intereses generales como los estudios epidemiológicos, las situaciones de riesgo grave para la salud de la colectividad, la investigación y los ensayos clínicos que, cuando estén incluidos en normas de rango de Ley, pueden justificar una excepción motivada a los derechos del paciente»*

La segunda vez que aparece mencionado el ensayo clínico en la L41/2002, aparece de este modo <sup>505</sup>:

*«La práctica de ensayos clínicos y la práctica de técnicas de reproducción humana asistida se rigen por lo establecido con carácter general sobre la mayoría de edad y por las disposiciones especiales de aplicación».*

---

<sup>504</sup>Vid. DOCE número 281, de 23 de noviembre de 1995.

<sup>505</sup>Vid. Artículo 9.5 de L41/2002.

La investigación clínica, aparece recogida en la L41/2002, indicando<sup>506</sup>:

*«Todo paciente o usuario tiene derecho a ser advertido sobre la posibilidad de utilizar los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen en un proyecto docente o de investigación, que en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud».*

Debido a la escasa presencia del concepto de consentimiento informado en la normativa vigente, es de especial importancia realizar una revisión de las diferentes normativas de ensayo clínico que han existido a nivel nacional en España, así como de una revisión exhaustiva del abordaje del consentimiento informado en el contexto de un ensayo clínico para comprender en cada una de estas etapas cuales han sido hasta la fecha los organismos evaluadores, las estrategias de evaluación y aprobación del mismo en el contexto del ensayo clínico.

En el capítulo 2 de este trabajo se ha realizado una revisión de la evolución de estas normativas desde un punto de vista normativo, pero se ha reservado hasta el presente capítulo la revisión de la evolución del concepto de consentimiento informado, así como su evolución y organismos involucrados en ensayos clínicos.

Desde un punto de vista crítico, no puede considerarse que hasta el RD944/1978 en España hubiese una regulación de ensayos clínicos que considerase los derechos del paciente y su consentimiento informado. Ya se mencionó que la ORD. 1963 fue la primera en legislar de un modo bastante liviano la investigación clínica, o bien como se denomina en este texto, *«las experiencias clínicas»*. Dicha normativa, no realizó ninguna revisión, o contempló asuntos como el consentimiento del paciente a pesar de que en el momento temporal que fueron redactadas, ya habían tenido lugar los juicios de Núremberg y existían las primeras bases de la ética en experimentación con seres humanos. En la parte introductoria de este capítulo, en la revisión de los hechos históricos trágicos en investigación con seres humanos no se ha revisado si en España aconteció algún suceso que hubiera contribuido a engrosar la lista de los grandes errores de la humanidad en cuanto a la ética médica se refiere. No obstante, se tiene constancia de que en el campo de concentración de Mauthausen murieron un total de 4.427 españoles<sup>507</sup>, en

---

<sup>506</sup>Vid. Artículo 8.4 de L41/2002

<sup>507</sup>Vid. N. PAN-MONTOJO, G. DEL SER, «4.427 nombres españoles contra la barbarie nazi en Mauthausen», El País, 2019. En línea:

el cual se realizaron experimentos con seres humanos<sup>508</sup>; tales como inyecciones de benceno en el corazón de acuerdo al testimonio del último superviviente, MARCELINO BILBAO<sup>509</sup>. El gobierno español era consciente de la naturaleza de este lugar, siendo considerados todos estos españoles *apátridas*<sup>510</sup>, por lo que tampoco deberíamos esperar que cuando se redactó la ORD.1963 hubiese alguna referencia a los derechos humanos o a los Juicios de Núremberg, ya que el gobierno español de la época, en cierto modo, también fue partícipe de estos crímenes de guerra.

La ORD.1963 no fue derogada por el RD 849/1970, y continuó con la misma tendencia que su predecesora en materia de consentimiento informado por parte de los pacientes. No se menciona nada al respecto en su preámbulo o en los artículos con relación al haber tenido en cuenta las diferentes normas, informes o declaraciones ética acontecidas hasta la fecha relacionadas con la experimentación en seres humanos. No fue hasta el RD944/1978 en el que podría considerarse que se comenzó a tener en cuenta los *«derechos prioritarios de los hombres enfermos y sanos voluntarios en los que han de realizarse ensayos clínicos»*; así como la inclusión de referencias a la Declaración de Helsinki o la revisión de Tokio como directrices éticas que han de guiar la realización de cualquier investigación.

El RD944/1978<sup>511</sup> mencionó a los comités de ética, sus funciones y composiciones, así como una vez constituidos la obligación de notificar su existencia, funcionamiento e idoneidad a las Direcciones Generales de Ordenación Farmacéutica y Asistencia

---

[https://elpais.com/politica/2019/08/08/actualidad/1565283557\\_304513.html](https://elpais.com/politica/2019/08/08/actualidad/1565283557_304513.html) . [Fecha de consulta: 3 de enero de 2021].

<sup>508</sup>*«Buena parte de los exiliados republicanos españoles que no cayó combatiendo al fascismo en Europa, tras su captura fue exterminada en el campo de Mauthausen. Los que fueron a parar ahí tuvieron un comportamiento heroico que en España todavía no se ha reconocido como se merece.»*

Vid. B. BERMEJO SÁNCHEZ, «españoles en Mauthausen», UNED, 2005. En línea: <https://canal.uned.es/video/5a6f5eb5b1111f0b0a8b4677> . [Fecha de consulta: 3 de enero de 2021].

<sup>509</sup>Vid. N. JUNQUERA, «Marcelino Bilbao, conejillo de Indias en Mauthausen», El País, 2014. En línea: [https://elpais.com/politica/2014/01/27/actualidad/1390855718\\_523754.html](https://elpais.com/politica/2014/01/27/actualidad/1390855718_523754.html) . [Fecha de consulta: 3 de enero de 2021].

<sup>510</sup>Vid. J.L. CIFUENTES PEREA, «De Constantí a Mauthausen: Un billete al infierno», *Estudís de Constantí*, volumen 26, 2020, pp. 161-211.

<sup>511</sup>Vid. Artículo 4 de RD944/1978.

Sanitaria. Las funciones de estos comités consistían en establecer y reglamentar por el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social los siguientes puntos:

- Recomendar y/o aprobar el equipo investigador.
- Evaluar las responsabilidades de los investigadores y la capacidad de realización del ensayo.
- Supervisar el inicio y seguimiento del ensayo.
- Velar por las personas en quienes se realice el ensayo de conformidad con las normas éticas.
- Coordinar los diferentes ensayos centro del hospital o centro.
- Tutelar los ensayos clínicos que se realicen en aquellos hospitales o centros en los que no haya comité de ensayos clínicos.

Entre la documentación necesaria<sup>512</sup> que debía presentarse se encontraba:

- Protocolos científico-técnicos y demás características que debían ser presentados para la autorización y realización de los ensayos clínicos, así como los de requerimientos, sistemas de vigilancia, seguimientos, suspensión de los ensayos y de difusión de los resultados.
- El compromiso formal del investigador de salvaguardar las normas éticas recogidas en las normas del Código Deontológico del Consejo General de Colegios Médicos y las internacionalmente aceptadas en las declaraciones de Helsinki y Tokio.
- Los procesos patológicos que se investigan.
- Los datos y ensayos preclínicos.
- La cualificación de los investigadores.
- Los criterios de valoración y evaluación del ensayo.
- Las características, condiciones y medios a utilizar.
- El sistema a emplear para el registro de datos.

A pesar de la mejora evidente en la evaluación de un ensayo clínico por la involucración de los comités, las primeras pautas y documentación requeridas para obtener el visto bueno para la realización de un ensayo clínico, no se estaban teniendo

---

<sup>512</sup>Vid. Artículo 7 de RD944/1978.

en cuenta hasta el momento, la necesidad de solicitar el consentimiento informado al paciente. Estas carencias intentaron quedar resueltas con la ORD.1982, las cuales, no quedaron cubiertas por el RD944/1978 anterior con relación a fundamentos básicos de ética y calidad. Se insistió en esta orden en el estricto respeto a la libertad de aceptación por parte del hombre enfermo o sano, y por primera vez en la normativa española se menciona la «libertad de aceptación» del paciente. La ORD.1982<sup>513</sup> definió el consentimiento informado como:

*«Los hombres adultos sanos o pacientes, según las características del ensayo, que después de recibir una Información adecuada sobre los fines, metodología y posibles riesgos del ensayo. Otorguen voluntaria y libremente en presencia de un testigo, su consentimiento al Investigador. En caso de estudios de fase I en voluntarios sanos, en aquellos otros que considere la Dirección General de Farmacia y Medicamentos por sus especiales características, este consentimiento deberá hacerse por escrito»*

*«Cuando dicho consentimiento no pueda ser dado con plena libertad, por el estado físico o psíquico del sujeto, o por ser estos menores de edad, otorgarán dicho consentimiento los representantes legales»*

En la mencionada orden se incluyeron como Anexo I (figura 14), el consentimiento del sujeto por escrito y como Anexo 2 (figura 15), el consentimiento informado del paciente ante testigo.

---

<sup>513</sup>Vid. Artículo 5 de ORD.1982.

## ANEXO 1

### Consentimiento del sujeto por escrito

Nombre del sujeto .....

Protocolo del Ensayo Clínico autorizado número .....

#### DECLARO QUE:

Se me ha solicitado participar en el Ensayo Clínico de referencia, durante el cual me será administrado un medicamento en investigación.

Antes de prestar mi consentimiento, firmando este documento, he sido informado por el investigador principal don ..... del proyecto de investigación de que se trata, del tipo de medicación que va a serme administrado, de sus posibles efectos beneficiosos y también de sus inconvenientes, riesgos y reacciones adversas que pueden presentarse, de otras posibilidades existentes de tratamiento, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que por prestar mi colaboración libre y voluntariamente puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee.

También se me ha informado de que para mi protección en el desarrollo del estudio dispondré de la asistencia médica y sanitaria adecuada y de los tratamientos complementarios que necesite y de que se tomará con el protocolo del Ensayo todas las medidas apropiadas para que el estudio esté debidamente controlado.

(Lugar y fecha)

(Firma del interesado)

Recibí: El Investigador,

Figura 14. Anexo I de la ORD-1982

## ANEXO 2

### Consentimiento informado del paciente ante testigo

Paciente don .....

Protocolo del Ensayo Clínico autorizado número .....

Don ....., como Investigador Principal del protocolo arriba mencionado, en presencia del testigo don ..... documento nacional de identidad ....., con esta fecha informa al paciente en relación al proyecto de investigación que se va a realizar y en el que va a incluirse el tipo de medicación que va a ser administrado, de sus posibles efectos beneficiosos y también de sus posibles inconvenientes, riesgos y reacciones adversas que se pueden presentar, de otras posibilidades existentes de tratamiento, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que su participación en el Ensayo es voluntaria y puede suspenderla en cualquier momento que lo desee. También se le ha informado que el paciente estará protegido continuamente en el desarrollo del estudio con la asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos complementarios que necesite y que se tomarán con el protocolo del Ensayo todas las medidas apropiadas para estar el estudio debidamente controlado y el paciente protegido.

(Lugar y fecha)

Firmado: El testigo,

Firmado: El Investigador,

Figura 15. Anexo II de la ORD.1982

Ambos anexos, a día de hoy, de acuerdo a las guías proporcionadas por la AEMPS<sup>514,515</sup> para la elaboración de consentimientos informados de un ensayo clínico, se considerarían insuficientes como se verá en los siguientes apartados; ya que, en el modelo de consentimiento informado del Anexo I, no se incluye información por escrito del perfil

---

<sup>514</sup>Vid. Anexo VIII A, «Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI)». En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8a-Ins-AEMPS-EC.pdf> . [Fecha de consulta: 14 de noviembre de 2022].

<sup>515</sup>Vid. Anexo VIII B, «Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos». En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8b-Ins-AEMPS-EC.pdf> . [Fecha de consulta: 14 de noviembre de 2022].

del fármaco a investigar, su seguridad, propósito del estudio o ni tan si quiera código y/o título del estudio.

En la década de los 90, se aprobó el RD561/1993, convirtiéndose en la nueva normativa, en este momento temporal, de ensayos clínicos por la cual la administración vela por la realización de ensayos clínicos en seres humanos seguros que mantengan su integridad física, así como de proteger sus derechos. Por primera vez, con el RD561/1993, podríamos considerar que la información incluida en la norma, así como el modo de legislar el consentimiento informado<sup>516</sup> para ensayos clínicos de una forma más detallada, como se verá a continuación. Se mantuvo que el consentimiento informado debe ser libremente expresado<sup>517</sup> y el riesgo de dicha investigación estará justificado en razón del beneficio esperado<sup>518</sup>. Con relación a los menores de edad<sup>519</sup> e incapaces de consentir<sup>520</sup>,

---

<sup>516</sup>Vid. Artículo 32.3 de RD561/1993.

<sup>517</sup>Vid. Artículo 10 de RD561/1993 y Cfr. Con Artículo 12 de RD561/1993 recoge que el sujeto participante en un ensayo clínico o el representante, podrá revocar el consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa o sin que por ello derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

<sup>518</sup>Vid. Artículo 11.2 de RD561/1993.

<sup>519</sup>Los representantes legales debían consentir por los menores, pero en la edad entre 6 y 12 años debían prestar su consentimiento y deberá ponerse en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo clínico. Vid. Artículo 12.5 de RD651/1993.

<sup>520</sup> Con Relación a estas situaciones, Vid. Artículo 12.6 de RD561/1993:

*«...por urgencia el tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal deberá ser informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador explicando los motivos de este tipo de situaciones. En cualquier caso, esta situación estará 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. El sujeto o su representante legal serán informados en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse en los que sea de interés terapéutico particular para el paciente».*

Desde un punto de vista crítico, este artículo era una exigencia meramente burocrática y aparentemente si ningún valor. El motivo de esta reflexión se debe a que, si un ensayo clínico estaba autorizado y recibió el dictamen positivo por parte del comité ético, no tendría ningún sentido la notificación de cada uno de los pacientes incluidos en los que el estudio estaría diseñado para situaciones de urgencia. Claramente, este artículo busca una protección total de los pacientes por todos los sucesos históricos acontecidos, pero que, desde un punto de vista actual, carecería de un sentido práctico real ya que en el caso de cometerse una desviación de las normas éticas que hay que cumplir, estos sucesos deberían ser detectados ya fuese por la monitorización del

solo se permitía, siempre que no pudiera ser llevada a cabo dicha investigación en pacientes no afectados por el motivo de estudio.

El RD561/1993<sup>521</sup> contempló como era de esperar que el consentimiento se otorgase libremente, y por primera vez, menciona en el texto de la norma que el paciente debe haber comprendido la información que se ha dado sobre los objetivos, beneficios, incomodidades, riesgos, alternativas, derechos y responsabilidades. En el caso de que el paciente no pudiera dar su consentimiento por escrito, se realizaría ante testigos independientes que deberán declararlo por escrito. En los casos en los que no sea de interés terapéutico para el paciente, era totalmente necesario que se hiciese por escrito sin mencionarse en la norma la posibilidad de estar mediado por un testigo imparcial a través del investigador<sup>522</sup>.

Por último, en el RD561/1993 incluyó de una forma más detallado los puntos que debían ser recogidos en un consentimiento informado<sup>523</sup> en comparación con la figura 14:

1. Objetivo.
2. Metodología empleada.
3. Tratamiento que puede ser administrado, haciendo referencia al placebo, si procede.
4. Beneficios esperados para él o la sociedad.
5. Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias...).
6. Posibles acontecimientos adversos.
7. Tratamientos alternativos disponibles.
8. Carácter voluntario de su participación, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento.
9. Personas que tendrán acceso a los datos del paciente.

---

promotor (*Vid.* Artículo 15 de RD561/1993) o a través de inspecciones de acuerdo a como se recoge en el real decreto (*Vid.* Título IV de RD561/1993) en su totalidad.

<sup>521</sup>*Vid.* Artículo 12 de RD561/1993.

<sup>522</sup>*Vid.* Artículo 16 de RD561/1993.

<sup>523</sup>*Vid.* Anexo VI de RD561/1993.

10. Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo.
11. Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar sus dudas o preguntas, así como de contactarle en situación de urgencia.

El RD561/1993 estuvo vigente durante casi una década hasta la llegada del RD223/2004, convirtiéndose esta última norma en la más longeva de todas, durante una totalidad de 11 años. El RD223/2004 estaba alineado con los fundamentos en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano reflejados en la Declaración de Helsinki, y como novedad en esta normativa, el Convenio de Oviedo y todos los cambios introducidos por la L41/2002 ya formaban parte de la normativa española, y se tuvieron en cuenta en la redacción del RD223/2004.

El RD223/2004 define el consentimiento informado como<sup>524</sup>:

*«La decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos. En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse de forma oral en presencia de al menos un testigo. Cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona con discapacidad, la información se le ofrecerá en formatos adecuados, según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en el artículo».*

En términos generales, la definición de consentimiento informado fue más extensa que en normas previas, sin novedades aparentes en cuanto al término en sí mismo. La novedad del RD223/2004 fue la revisión<sup>525</sup> de cómo proteger a los sujetos del ensayo, así como

---

<sup>524</sup>Vid. Artículo 2.m de RD223/2004.

<sup>525</sup>Vid. Capítulo II de RD223/2004.

regular que las mujeres gestantes<sup>526</sup> o en periodo de lactancia solo podrían ser incluidas en un ensayo clínico sin beneficio potencial directo para ellas cuando el comité ético concluyese que no había riesgo previsible para la mujer, el feto o el niño, además de aportar conocimientos útiles y relevantes en el embarazo o la lactancia<sup>527</sup>.

El consentimiento informado<sup>528</sup>, al igual que las normativas previas más cercanas en la línea temporal, podía ser recabado una vez que el paciente hubiese entendido, mediante entrevista los objetivos del ensayo, riesgos, inconvenientes y condiciones, así como su derecho a retirarse sin perjuicio alguno y obteniéndose por escrito. A pesar de conservar la misma tendencia que las normas previas, para la obtención del mismo, se seguirían las recomendaciones europeas y españolas<sup>529</sup>.

Continuando con los ensayos clínicos en menores, el investigador estaba obligado a entender el deseo explícito del menor si se negase a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento cuando éste fuese capaz de formarse una opinión. En esta normativa se mantuvo la responsabilidad en el promotor de notificar al Ministerio Fiscal las autorizaciones de ensayos clínicos o cuya población sea menores de edad, pero con el matiz de que el RD561/1993, pedía que debería ser antes de iniciarse y en esta nueva normativa se solicitaba solo la notificación de la aprobación del ensayo.

Continuando con las poblaciones especiales<sup>530</sup>, consentirían por los adultos sin capacidad para otorgar su consentimiento sus representantes legales, y la voluntad del paciente, a su nivel de entendimiento, por lo que no podría considerarse que a grandes rasgos esta población se viera afectada por algún cambio en el RD223/2004 en comparación con la normativa previa. No obstante, el RD223/2004 eliminó el término de «*por urgencia el tratamiento*». En las situaciones en las que el paciente no sea capaz por su estado físico o psíquico y carezca de representante legal se pediría el consentimiento de las personas

---

<sup>526</sup>Vid. Artículo 5 de RD223/2004.

<sup>527</sup> Vid. Artículo 6.3 de RD223/2004.

<sup>528</sup>Vid. Artículo 7 de RD223/2004.

<sup>529</sup> Vid. Artículo 7.1 de RD223/2004.

<sup>530</sup>Vid. «Modificación del Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos con medicamentos para su adaptación a la convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad», Nota de prensa de la AEMPS, 26 de septiembre de 2011, en línea: [https://www.aemps.gob.es/informa/ni-sg-aemps\\_02-2011\\_rd223-2004/](https://www.aemps.gob.es/informa/ni-sg-aemps_02-2011_rd223-2004/). [Fecha de consulta: 6 de septiembre de 2022].

vinculadas por razones de familia o hecho, siempre y cuando esté previsto en toda la documentación evaluada y aprobada por el comité de ética<sup>531</sup>.

Por último, la norma incluyó el listado de los documentos necesarios a ser presentados al comité de ética<sup>532</sup> para la evaluación de un ensayo clínico. Entre el listado<sup>533</sup> de documentos mencionados se incluyó la hoja de información al paciente, así como el procedimiento de obtención del mismo, y justificación de las investigaciones en personas incapaces de dar su consentimiento.

El RD223/2004 se gestó en un momento clave con relación al consentimiento informado, ya que se acababan de incorporar normativas, en los últimos años, al régimen jurídico español, determinantes en este asunto: el Convenio de Oviedo y la L41/2002, las cuales fueron consideradas e incluidas en las consideraciones del RD223/2004. Desde este análisis, podríamos considerar que el RD223/2004, con relación al abordaje del consentimiento informado, fue la mejor normativa hasta el momento. El RD223/2004 mejoró las estrategias de cómo debía ser recabado el consentimiento del paciente en comparación con el RD561/1993, a la vez que se encargó de optimizar los procesos burocráticos como se ha descrito anteriormente. Por último, cabe mencionar, que además de la norma, la AEMPS publicó *«Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de*

---

<sup>531</sup>No se hace mención, como sí que lo estaba en la anterior normativa a esta acción por parte del investigador:

*«Por urgencia el tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal deberá ser informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador explicando los motivos de este tipo de situaciones».*

Ya se comentó, anteriormente en el análisis de dicha normativa, que podría ser una traba burocrática sin ningún beneficio o utilidad, y aparentemente, con la omisión de esta acción por parte del investigador el legislador pudo creer conveniente su eliminación.

<sup>532</sup>*Vid.* Artículo 16 de RD223/2004.

<sup>533</sup>El listado de documentos está claramente dirigido a las novedades que incluyó el RD223/2004, que, a grandes rasgos, residió en la protección del paciente.

*ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004»<sup>534</sup> que ayudaban al abordaje de los ensayos clínicos en España<sup>535</sup>.*

La última normativa, hasta la fecha en España, es el RD1090/2015. En primer lugar, como se ha llevado a cabo con el resto de normativas, el concepto de consentimiento informado más actual en toda la normativa española, tanto de carácter general como de investigación clínica es<sup>536</sup>:

*«La expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores<sup>537</sup> o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico»*

El RD1090/2015 incluyó también la definición de subestudio<sup>538</sup>, comprendida como:

*«Estudio que forma parte del ensayo clínico pero que puede estar relacionado o no con el objetivo principal de este, en el que participan de forma voluntaria una parte de las personas incluidas en el ensayo clínico y para el que se solicita un consentimiento informado adicional, por ejemplo, subestudios farmacocinéticos o farmacogenéticos».*

---

<sup>534</sup>*Vid.* La última versión que se generó de este documento, el número 6 de mayo de 2008, en línea:  
[https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/convocatoriaAyudas/docs/aclaraciones\\_normativaEC\\_mayo08.pdf](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/convocatoriaAyudas/docs/aclaraciones_normativaEC_mayo08.pdf) . [Fecha de consulta: 2 de junio de 2022].

<sup>535</sup>Con relación a los consentimientos informados, hay algunos hipervínculos dentro del documento que redirigen a otros documentos en línea, pero que, dado que esta normativa fue derogada por el Real Decreto 1090/2015, ya no están disponibles y no han podido ser consultados para este trabajo.

<sup>536</sup>*Vid.* Artículo 1 de RD1090/2015.

<sup>537</sup>La definición de menor desde este punto de vista fue de elevado acierto por parte del legislador. Incluir el concepto de menor en la definición de consentimiento informado en la norma es debido a que la L41/2002 es tajante indicando que siempre que un menor quiera participar en un ensayo clínico, su representante legal deberá hacerlo por el/ella como se ha revisado anteriormente en este trabajo.

<sup>538</sup>*Vid.* Artículo 2.ñ. de RD1090/2015.

Es de elevada importancia la diferenciación de la finalidad del estudio principal y de otra serie de subestudios como parte, o relacionados con el estudio principal. En estos subestudios, podría participar el sujeto, teniendo en cuenta que el sujeto comprender que por si no consiente a los subestudios opcionales, no se verían afectadas ni su participación, ni los resultados finales obtenidos del estudio principal se verían comprometidos.

La protección de los sujetos de ensayo<sup>539</sup> y el consentimiento informado<sup>540</sup> en el RD1090/2015, en lo que respecta a los aspectos generales, no puede considerarse que se produjeran grandes cambios con relación a la normativa previa, el RD 223/2004. Sin embargo, toda actualización, siempre conlleva matizaciones de concepto, como por ejemplo, el almacenamiento<sup>541</sup> de muestras biológicas una vez finalizado el ensayo clínico tiene una estrecha relación con la definición de subestudio.

El paciente o su representante legal pueden retirar<sup>542</sup> el consentimiento cuando lo desee sin expresión de causa como ocurría con el resto de normativas previas, pero sí que podría considerarse de carácter novedoso:

*«La retirada del consentimiento no afectará a las actividades realizadas en base a su consentimiento antes de haberlo retirado, garantizando a su vez que ni los datos ni las muestras obtenidas en base a dicho consentimiento podrán emplearse en análisis ni estudios posteriores a la fecha de retirada a menos se obtenga su consentimiento para hacer uso de ellos posteriormente o, si la finalidad es legítima, se puede obtener la información de fuentes accesibles al público».*

---

<sup>539</sup>En ningún artículo de la norma actual o previa se realiza alusión a la posibilidad de que una persona privada de su libertad podría ser incluida en un ensayo clínico o los mecanismos necesarios para recabar el consentimiento informado en este tipo de población. Se recomienda la revisión del trabajo URRUELA y el análisis del marco jurídico español en este tipo de situaciones. Vid. de A. URRUELA, «La investigación biomédica y conductual en presiones. Clave para un cambio de marco normativo», Revista de bioética y derecho, número 52, 2021, pp. 5-27.

<sup>540</sup>Vid. Capítulo II de RD1090/2015.

<sup>541</sup>Vid. Artículo 3.3 de RD1090/2015.

<sup>542</sup>Vid. Artículo 3.5 RD1090/2015.

Con relación a las personas incapaces de dar su consentimiento, menores de edad<sup>543</sup> o bien por tener la capacidad modificada, no hubo grandes cambios con relación al primer grupo de población. Sin embargo, aquellas personas con la capacidad modificada, el representante legal, o en caso de no haberlo, un allegado por razones familiares o, de hecho, deberá consentir por el sujeto, pero «*El investigador será responsable de asegurarse que no existen instrucciones previas de la persona expresada al respecto antes de presentar una modificación de su capacidad, teniendo que ser respetadas*»<sup>544</sup>.

Las situaciones de urgencia<sup>545</sup>, que habían sido eliminadas en el RD223/2004 se incluyen de nuevo en el RD1090/2015, indicando la obligación de consultar previamente a las personas vinculadas al paciente por razones familiares o de hecho si la situación lo permite. No obstante, en cuanto sea posible, la persona, o el representante legal será informado, y deberá otorgarse el consentimiento informado.

Por último, como parte de las poblaciones especiales, también han de tenerse en cuenta las mujeres embarazadas<sup>546</sup> o en periodo de lactancia. Para las mujeres en este tipo de situaciones, no se considera que haya requerimientos de especial atención más allá que los que deben cumplirse con el resto de poblaciones especiales como las incapaces de dar su consentimiento o las situaciones de urgencia.

Del mismo modo que con el RD223/2004 existía una guía de aclaraciones, esta normativa tiene asociado el «*Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España*» del cual ya se ha hablado a lo largo de este trabajo. Este documento de instrucciones es un documento de preguntas y respuestas que proporciona información sobre los aspectos prácticos que conlleva la aplicación de la norma a la que hace referencia, y relacionados con el consentimiento informado, son de especial interés:

---

<sup>543</sup>Vid. J. SARRIÓN, “Cuestiones legales de los ensayos clínicos en menores a la luz de la nueva normativa europea”, Derecho y Salud, Volumen 26, congreso extraordinario XXV, 2016, pp. 255-262.

<sup>544</sup>Se eliminan las referencias al Ministerio Fiscal en comparación con las normativas previas, el RD223/2004 y RD563/1993.

<sup>545</sup>Vid. Artículo 7 RD1090/2015.

<sup>546</sup>Vid. Artículo 8 de RD1090/2015.

- Anexo I. *Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECIM o en el Portal CTIS*<sup>547</sup>.
- Anexo VIIIA. *Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI)*<sup>548</sup>.
- Anexo VIIIB. *Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos*<sup>549</sup>.

El Anexo I tan solo hace referencia a que deben presentarse las hojas de información al paciente que formarán parte del ensayo clínico, pero los Anexos VIIIA y VIIIB, son de elevada importancia en el desarrollo de los consentimientos informados por parte de los promotores. El Anexo VIIIA es a simple vista la guía más extensa hasta la fecha publicado en España. Hasta el momento en esta revisión se ha incidido en varias ocasiones que la información proporcionada al paciente para que otorgue su consentimiento ha de ser suficiente, pero no excesiva, ya que un exceso de información podría conllevar que el paciente no comprenda toda la información proporcionada. Por este motivo, de acuerdo a las instrucciones proporcionadas por la AEMPS, no deberá exceder una extensión de 15 páginas, con un formato de letra y fuente definido, así como de información básica común que debe contener es:

---

<sup>547</sup>*Cfr.* Con el Anexo I «Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o Portal CTIS», en línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf> . [Fecha de consulta: 27 de enero de 2022].

<sup>548</sup>*Vid.* Anexo VIIIA, «Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI)». En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8a-Ins-AEMPS-EC.pdf> . [Fecha de consulta: 27 de enero de 2022].

<sup>549</sup>*Vid.* Anexo VIIIB, «Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos». En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8b-Ins-AEMPS-EC.pdf> . [Fecha de consulta: 27 de enero de 2022].

Título de estudio
Código de estudio
Número de EudraCT
Promotor
Investigador Principal
Centro

Tabla 3. Información necesaria a incluir en la hoja de información al paciente bajo el RD1090/2015 (elaboración propia).

Además de la información indicada anteriormente, la Hoja de Información al Paciente debe contener los siguientes apartados:

- Introducción.
- Participación voluntaria.
- Objetivo del estudio: Descripción sencilla y comprensible de estudio para el paciente en la que se evitarán términos de carácter científico y técnico, así como del número de pacientes que se espera incluir, los grupos de tratamiento que existirán, la presencia de placebo y de ser así, y ser un diseño doble ciego, se incluirá en la descripción que ni el paciente ni el médico conocerán el grupo de tratamiento al que estará asignado.
- Actividades de estudio: Se incluirá el número de visitas, la periodicidad de las mismas y la duración total. En todo momento la Hoja de Información al Paciente buscará ser lo más descriptiva posible, recomendándose para este apartado añadir una tabla y a ser posible como anexo al final de la hoja de información al paciente.
- Riesgos y molestias derivados de la participación en el estudio: Se establecerá si está o no autorizado/comercializado el fármaco de estudio, así como la experiencia previa del medicamento en estudio, evitando los datos de estudios en animales cuando ya se tienen suficientes datos de uso en seres humanos. Del mismo modo, deben explicarse las molestias y riesgos de las actividades del estudio, así como de las responsabilidades por parte del paciente.
- Posibles beneficios: No está permitido en España hacer alusión a la obtención gratuita de la medicación, realización y resultados de pruebas o seguimiento estrecho de su salud. A su vez, es extremadamente importante

que el paciente sea consciente de que es posible que no se obtenga ningún beneficio directo para su salud.

- Contacto en caso de dudas: El contacto principal para el paciente será únicamente el médico de estudio, por este motivo, en la Tabla 3, se indican los datos de contacto entre toda la información proporcionada, y en caso de urgencia el paciente deberá acudir a su centro de urgencias más cercano
- Advertencias relativas al embarazo: Se deben incluir los riesgos conocidos, y de no ser así, advertir que son desconocidos. Si fuese necesario, debe informarse al paciente de la necesidad de tomar medidas contraceptivas. Esta información incluida dentro de la hoja de información al paciente, se refiere al paciente participante, si una mujer se quedase embarazada de un paciente participante en estudio, el consentimiento de dicha mujer embarazada deberá recabarse por separado de ser necesario.
- Tratamientos alternativos: Los pacientes deben ser informados de las diferentes opciones disponibles al estudio que se le están proponiendo, así como que su médico podrá proporcionarle más información de la incluida en la misma hoja de información al paciente.
- Gastos y compensación económica: Llegados a este punto es importante comprender la diferencia entre gastos y compensación económica. Los pacientes deberán ser informados que no tendrá que pagar por lo medicamentos ni por las pruebas que se realicen, pero que serán reintegrados todos los gastos extraordinarios como comidas o traslados que se generen por la participación en el estudio y que no debería tener por los cuidados de su práctica habitual. La compensación económica ocurrirá cuando el paciente no vaya a obtener ningún beneficio terapéutico y se compense por su participación de un modo proporcional a las actividades llevadas a cabo en el estudio.
- Seguro<sup>550</sup>: Se informará al paciente de la existencia del seguro de estudio que cubrirá al paciente en caso de menoscabo de su salud o lesiones que puedan producirse por su participación en el estudio. No obstante, el paciente debe ser aconsejado de revisar sus seguros privados ya que

---

<sup>550</sup>*Vid.* F. FONSECA, «Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, pp. 318-319.

podrían afectar a sus pólizas de seguro ya existentes al participar en un ensayo clínico.

- Protección de datos personales: Se debe informar al paciente que se asegurará la protección de datos y confidencialidad de acuerdo a las normativas europeas y españolas vigentes. La información relativa a la protección de datos personales es bastante extensa, por lo que la AEMPS en sus guías recomienda añadir esta información como anexo a la Hoja de Información al Paciente.
- Uso de los datos: Se debe informar al paciente de cuál es la finalidad de todos los datos obtenidos, además de los evidentes, que sería la obtención de comercialización del fármaco de estudio. Algunos ejemplos serían comprender estudios anteriores, publicar los resultados en revistas de investigación etc. No obstante, debe quedar claro, que los usos futuros no descritos o explicados más allá del programa de desarrollo del medicamento o para enfermedades no relacionadas, necesitarán recabar el consentimiento adicional del paciente.
- Otra información relativa para el paciente como el REec o nueva información al paciente.

Entre toda la información revisada anteriormente, hay una de ellas que no se ha mencionado hasta el momento porque no lo recogió ninguna de las normativas previas, el tratamiento al finalizar el ensayo clínico. El anexo VIIIA indica que debe explicarse al paciente que podrá seguir recibiendo medicación de estudio y en qué condiciones bajo esta sugerencia de texto:

*«Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio»*

A continuación, la guía también incluye un segundo texto para el caso de enfermedades graves y sin tratamiento disponible, que sería:

*«En caso de que el estudio se suspenda o finalice mientras usted está en tratamiento con «NOMBRE DEL MEDICAMENTO», su enfermedad permanezca*

*controlada, los datos del estudio indiquen que «NOMBRE DEL MEDICAMENTO» muestra beneficio en el manejo de su enfermedad, y se disponga de existencias adecuadas del medicamento, el promotor le asegurará el suministro adecuado y gratuito de «NOMBRE DEL MEDICAMENTO», hasta que esté disponible, de manera que usted continuará su tratamiento mientras su enfermedad permanezca controlada».*

No obstante, este segundo texto desde un punto de vista crítico no debería ser incluido en la Hoja de Información al Paciente ya que indica “...*hasta que esté disponible, de manera que usted continuará su tratamiento mientras su enfermedad permanezca controlada*”, ya que se está dando por hecho que el fármaco finalmente estará disponible en el mercado para su comercialización. Podría darse el caso de que a pesar de que el fármaco sea seguro y eficaz, finalmente este fármaco no fuese comercializado por diferentes razones. Por ejemplo, podría ocurrir que haya dos moléculas en desarrollo por el mismo promotor y que una resultase de mayor interés que la otra, y de ocurrir esta situación, el medicamento en estudio puede que finalmente no fuese comercializado, y que esto conllevase una serie de conflictos, así como que el paciente no estaría siendo informado correctamente. Además de este asunto, en España existe el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales<sup>551</sup> (en adelante, RD1015/2009). La base de esta norma reside en el RDL1/2015<sup>552</sup>. El

---

<sup>551</sup>*Vid.* BOE número 174, de 20 de julio de 2009.

<sup>552</sup>*Vid.* Artículo 23.4 de RDL1/2015.

RD1015/2009<sup>553</sup>, contempla tres situaciones diferentes de medicamentos no autorizados<sup>554</sup> en España<sup>555</sup>:

- Uso compasivo de medicamentos en investigación: Utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida, y que no pueden ser tratados satisfactoriamente por un medicamento autorizado. El medicamento deberá estar sujeto a una solicitud de autorización o bien en ensayo clínico<sup>556</sup>.

---

<sup>553</sup>«En nuestro ordenamiento jurídico, la regla general es que no puede comercializarse ningún medicamento sin haber obtenido previamente una autorización de comercialización, que la agencia evaluadora (EMA o AEMPS) concede tras la evaluación correspondiente.

**Ahora bien, existen situaciones especiales en la que esta regla general quiebra, en aras a agilizar el acceso a medicamentos generalmente indicados para enfermedades graves, a pesar de que la evidencia científica es insuficiente o no ha sido suficientemente evaluada.**

*En el presente epígrafe, no limitaremos a tratar el uso compasivo, el uso de medicamentos no autorizados en España y el uso fuera de indicación (off-label)...*»

Cfr. H. JAUSÁS, «Utilización de medicamentos no autorizadas o en situaciones especiales», en J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017, p. 405-406.

<sup>554</sup>Vid. Artículo 2 de RD1015/2009.

<sup>555</sup>El 16 de noviembre de 2022 tuvo lugar la Jornada «El camino del medicamento desde la investigación al paciente» celebrada por el Instituto Teófilo Hernando en la que A. BLÁZQUEZ PÉREZ presentó «Vías de acceso a los medicamentos antes de financiación. Proceso de aprobación nacional e informes de Posicionamiento Terapéutico (IPTs)» de elevado interés relacionada con este asunto del trabajo.

<sup>556</sup>Vid. M.C. NÚÑEZ LOZANO, «El régimen jurídico del uso compasivo y del uso alternativo de medicamentos», Revista de Administración Pública, número 184, 2011, pp. 273-305.

- Uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas: El uso de estos medicamentos será diferente a lo descrito<sup>557</sup> en su ficha técnica<sup>558</sup>.
- Acceso a medicamentos no autorizados en España: Utilización de medicamentos autorizados en otros países, pero no en España, siempre y cuando no cumplan con la definición de uso compasivo en ensayo clínico.

Por lo tanto, desde nuestra perspectiva en el análisis del marco jurídico del ensayo clínico, el uso compasivo de medicamentos de investigación tal y como se recoge en el RD1015/2009 es la situación de interés para este estudio.

### **1. Uso compasivo de medicamentos en investigación:**

La solicitud<sup>559</sup> de este acceso especial<sup>560</sup> puede ser o bien para un acceso individualizado de un paciente, o para un acceso temporal para una subpoblación<sup>561</sup> de pacientes<sup>562</sup>.

---

<sup>557</sup> «La sentencia es una llamada de atención a quienes favorecen el uso de medicamentos en condiciones no autorizadas. La sentencia se refiere a este uso recordando lo que dispone el Real Decreto-ley 16/2012 en materia de sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud, destacando que la prescripción de medicamentos y productos sanitarios se debe efectuar en la forma más apropiada para el beneficio de los pacientes y que el uso off label debe ser autorizado previamente por la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente en cada Comunidad Autónoma. El tribunal también recuerda que ello es así incluso si el medicamento se usa en las indicaciones aprobadas, pero con una dosificación distinta a la autorizada.»

Cfr. J. FAUS, «La sentencia del Tribunal Superior de Justicia de 19 de diciembre de 2013 confirma una sanción de 120.000 euros impuesta por la comunidad de Madrid», Faus Moliner, cápsula 150, 2014.

<sup>558</sup> «El uso compasivo (uso de medicamentos en investigación no aprobados fuera de un ensayo clínico para un paciente o grupos pequeños de pacientes) como el uso off-label (uso de medicamentos para indicaciones terapéuticas o en condiciones no aprobadas oficialmente) son legales siempre y cuando se lleven a cabo en situaciones especiales y se cumplan ciertos requisitos». Vid. L.F. BARRIOS FLORES, «Responsabilidad por uso compasivo y off-label de medicamentos», XXIII Congreso Derecho y Salud, volumen 24, 2014. pp. 28-49.

<sup>559</sup>Vid. Artículo 7 a 12 de RD1015/2009.

<sup>560</sup> Vid. C. AVENDAÑO SOLÁ, “Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España”, Medicina Clínica, vol. 133, número 11, 2009, pp. 425-426.

<sup>562</sup> Además, hay que tener en cuenta que el uso compasivo para los medicamentos de terapia avanzada llega un mecanismo especial el cual precisa de ser revisado con la oficina de apoyo de la AEMPS. Información en línea: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion\\_medicamentos/oficinapoyo/#:~:text=La%20Oficina%20de%20Apoyo%2](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/oficinapoyo/#:~:text=La%20Oficina%20de%20Apoyo%2)

En el caso de un uso individualizado se contempla la necesidad del visto bueno por parte de la dirección del centro en el que se llevará a cabo este uso compasivo, avalado por informe clínico del médico describiendo porque no existen otras alternativas y porque no puede tener acceso a través de un ensayo clínico junto con la conformidad del promotor, el número de envases requeridos, para que en última instancia, la AEMPS emita su autorización, desestimación o la necesidad de aportar más información en el plazo máximo de 10 días.

La diferencia entre un acceso individualizado, y un acceso temporal, reside en que la autorización temporal se concede al igual que en el acceso individualizado al margen de un ensayo clínico, pero para medicamentos en fase avanzada de investigación encaminada a la solicitud de autorización o que dicha solicitud ya se haya solicitado. La finalidad de este acceso temporal siempre será el uso en un grupo significativo de pacientes. El promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización colaborará con la AEMPS para establecer las condiciones de uso y la dirección del centro habrá dado el visto bueno a esta situación especial en su centro.

Sea cual sea el tipo de acceso, o individualizado o para un grupo de paciente, la normativa es precisa en cuanto a la obtención del consentimiento informado, indicando que, se hará de acuerdo a las disposiciones de la L41/2002, siendo el médico el responsable de su obtención y el promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización de comercialización no tendrá ninguna responsabilidad al respecto más allá que la de colaborar con la AEMPS y emitir su conformidad tal y como se ha mencionado anteriormente.

Por tanto, como conclusión a esta revisión del RD1015/2009 y en relación el anexo VIIIA de la AEMPS se mantiene que la mención en la Hoja de Información al Paciente de un ensayo clínico con relación a «...*hasta que esté disponible, de manera que usted continuará su tratamiento mientras su enfermedad permanezca controlada*», no sería apropiada por los motivos anteriormente descritos, y es más aconsejable mantener la primera opción que se recoge en la guía:

---

0a,aspectos%20administrativos%20y%20de%20orden . [Fecha de consulta: 21 de octubre de 2022].

*«Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuada para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio».*

Del mismo modo, no se deben obviar los casos de enfermedades graves y sin tratamiento disponible. Sería conveniente informar al paciente en la Hoja de Información al Paciente, que, de tener una enfermedad de este tipo, el investigador principal, el promotor del ensayo clínico y la dirección del centro en la que se realiza el ensayo clínico velarán por proporcionarle la mejor alternativa terapéutica al final del ensayo clínico, en base al RD1015/2009, siempre que fuese posible llevarlo a cabo.

Para finalizar con la revisión del Anexo VIII A de la AEMPS, en esta guía también se contempla:

- Estudios clínicos en menores: Reseñando que en línea con el código civil<sup>563</sup>, el documento de consentimiento informado de los padres será válido, siempre que vaya firmado por uno de ellos, y con el consentimiento expreso o tácito del otro, precisamente documentado. Se añadirá la posibilidad de firma de ambos, y en el caso de solo firmar uno deberá indicar que tiene el consentimiento del otro progenitor o que es el único tutor legal.
- Subestudios: Es común la presencia de subestudios que no están relacionados con el propósito principal del estudio. No será necesario tener un consentimiento informado por separado, tan solo será necesario añadir casillas para consentir o no por separado estos subestudios opcionales.
- Obtención y utilización de muestras biológicas: En el caso de que se quieren almacenar las muestras obtenidas durante el ensayo clínico después de su finalización, las bases éticas y legales que deben ser respetadas a nivel nacional serían las recogidas en el 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

---

<sup>563</sup>Vid. Artículo 156 de Real Decreto de 24 de julio de 1889 por el que se publica el Código Civil.

Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica <sup>564</sup> (en adelante, RD1716/2011), así como lo recogido en el Anexo VIII B. Por lo tanto, este punto se revisará como un apartado diferenciado por la complejidad que conlleva su revisión.

## **2. Muestras biológicas: Uso y almacenamiento después de la finalización del ensayo clínico.**

La investigación biomédica es clave para la mejora de la calidad y aumento del bienestar, y por ello fue necesaria la elaboración de la LIB. En los años previos a la LIB la obtención, uso, almacenaje y cesión de muestras biológicas cobró elevada importancia. Sin embargo, como se ha venido reseñando a lo largo de este trabajo, el consentimiento informado es clave en todo el proceso de la investigación clínica, pero siempre queda cierta incertidumbre cuando algún aspecto pueda no estar regulado, por este motivo, la LIB, tuvo el propósito de regular los análisis genéticos, la investigación con muestras biológicas procedentes de seres humanos y los biobancos.

La LIB persigue el respeto y la protección de los derechos fundamentales en línea con los preceptos establecidos por la Constitución Española, el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad, y el Convenio de Oviedo. La norma está en línea con normas ya revisadas, como la ley 41/2002, con la importancia de la obtención del consentimiento informado, derecho a la información y protección de los datos personales<sup>565</sup>, así como de guardar la confidencialidad. Es de interés también, el

---

<sup>564</sup>Vid. BOE número 290, de 2 de diciembre de 2011.

<sup>565</sup>«...El Reglamento General de Protección de Datos y el Proyecto de Ley Orgánica de Protección de Datos, no sólo mantienen inalterado el régimen contenido en la normativa reguladora de la investigación biomédica, sino que permiten realizar una interpretación más flexible del alcance que puede darse al consentimiento prestado de conformidad con la misma, superando, a título de ejemplo, la interpretación más restrictiva contenida en el artículo 60 de la Ley de Investigación Biomédica.»

Vid. Nota de prensa de la Agencia Española de Protección de Datos indicando como el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). En línea: <https://www.aepd.es/sites/default/files/2019-09/2018-0046-investigacion-biomedica.pdf> . [Fecha de consulta: 22 de septiembre de 2022]

punto del preámbulo de la LIB en la que se hace alusión a que la cesión por parte del paciente de su muestra biológica no conllevará pago alguno.

La investigación clínica tiene relación con la LIB dado que en la norma se indica<sup>566</sup> claramente que el objeto de la mencionada ley es el tratamiento de las muestras biológicas, así como el almacenamiento y movimiento de las mismas. De acuerdo al Anexo VIII B, en el apartado de los objetivos de la investigación con muestras biológicas, se sugiere indicar a los pacientes participantes, dado que la finalidad es promover la investigación y el desarrollo, evitando que la donación no sea por motivos altruistas:

*«Su participación en este ensayo clínico conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación, para lo que se observará la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten»*

En la LIB, la revisión<sup>567</sup> del consentimiento informado y derecho a la información no incluye novedades respecto a las ya revisadas anteriormente en cuanto a la obtención y los procesos que se han de seguir, ya que las bases sobre la que se asienta la LIB es la L41/2002. No obstante, son de especial atención los puntos en los que se revisa los resultados de los datos genéticos, la gratuidad de la muestra en este artículo y la utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica<sup>568</sup>.

Toda persona tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de una investigación biomédica<sup>569</sup>, según los términos en los que manifestó el paciente su voluntad. Llegados a este punto, es importante reseñar, que los resultados genéticos puede que influyan también en la salud de sus familiares<sup>570</sup>, por lo que la voluntad de un paciente, a criterio médico, podría no

---

<sup>566</sup>Vid. Artículo 1.c y 1.d de LIB.

<sup>567</sup>Vid. Artículo 4 de LIB.

<sup>568</sup>Vid. Capítulo III de LIB.

<sup>569</sup>Vid. Artículo 4.5 de LIB.

<sup>570</sup>«Así, desde el punto de vista médico-científico podríamos definir datos genéticos como aquellos relativos al genoma y al ADN. [...] **los datos genéticos son el "código de barras" de cada persona, un patrón identificador que no solo distingue a un individuo de otro, sino que se extiende a otros componentes esenciales del ser humano que afectan a su vida futura e incluso a la de sus familiares.**»

ser respetada si el médico lo transmite para evitar un perjuicio más grave para su salud o la de sus familiares biológicos comunicándose exclusivamente los datos necesarios. Aquellos pacientes que deseen conocer la información de sus resultados genéticos, también deben recibir asesoramiento genético para conocer la importancia de estos resultados y posibles alternativas al tratamiento de su enfermedad<sup>571</sup>.

El consentimiento<sup>572</sup> en la obtención de muestras biológicas tiene una doble vertiente. Por un lado, el acto principal de participar en el ensayo y someterse al procedimiento de obtención y en segundo lugar el uso posible de estas muestras biológicas<sup>573</sup>. Debe quedar claro que la donación y la utilización de muestras biológicas humanas será gratuita<sup>574</sup> y renunciará a todo derecho de naturaleza económica o de otro tipo sobre los resultados derivados de la investigación.

---

Cfr. M. RECUERO, «La investigación científica con datos personales genéticos y datos relativos a la salud: perspectiva europea ante el desafío globalizado», 2019, p. 14. Posicionamientos como el de RECUERO con relación al avance que se puede realizar gracias a la investigación con las muestras biológicas obtenidas de seres humanos es totalmente necesario para el progreso de la investigación. No obstante, además del punto de vista científico, hay que tener en cuenta el elevado entramado regulatorio como se indica en el apartado anterior tomado del trabajo de RECUERO y confrontar con las ideas I. PINEDO:

*«Con el paso del tiempo, hemos podido comprobar cómo han ido, y van aconteciendo, nuevos hallazgos e instrumentos de trabajo en el desarrollo de la actividad investigadora. [...] En este sentido, el ámbito de la investigación biomédica se ha revelado como un instrumento básico en la mejora de la calidad y esperanza de vida de los ciudadanos, con la consecución de múltiples tratamientos médicos para patologías hasta fechas recientes intratables. Este progresivo crecimiento de la investigación biomédica en estos últimos años ha provocado una gran acumulación y tráfico de material biológico. Esta circunstancia provoca el planteamiento de importantes cuestiones éticas y legales...»*

Cfr. I. PINEDO, «La problemática legal en el tratamiento del material biológico y los derechos de sus titulares: Investigación versus clínica. Cuestiones prácticas», Derecho y Salud, volumen 21, número 2, julio-diciembre, 2011.

<sup>571</sup>Vid. Artículo 55 de LIB.

<sup>572</sup>Vid Artículos 58 al 61 de LIB y Cfr. con C. GÓMEZ-SALVAGO SÁNCHEZ, «La protección de la persona en el ámbito de la investigación biomédica. Principios de la regulación española», Revista Bioderecho, número 2, 2015, pp. 16-18.

<sup>573</sup>Vid. S. ROMERO MALANDA, «El régimen jurídico de la obtención y utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica en el ordenamiento jurídico español». Estudios de Deusto, número 1, volumen 59, 2011, pp. 183-228.

<sup>574</sup>Vid. Artículo 7 de LIB y Cfr. C. GÓMEZ-SALVAGO SÁNCHEZ, «La protección de la persona en el ámbito de la investigación biomédica. Principios de la regulación española», Revista Bioderecho, número 2, 2015, pp. 16-18.

Las muestras se obtendrán<sup>575</sup> posteriormente a la obtención del consentimiento del paciente y el mismo tendrá la libertad de revocarlo cuándo lo desee. El paciente deberá recibir información suficiente con relación a la finalidad del estudio, los beneficios esperados, los posibles inconvenientes, identidad responsable de la investigación y de la libertad de revocación. Adicionalmente, el paciente deberá conocer el lugar de realización análisis y destino de la muestra cuando termine la investigación, la posibilidad de conocer datos genéticos que se obtengan de sus muestras, ya sea esperada o no esperada, y el impacto que podría tener en sus familiares y la confidencialidad con las que se tratarán. Una vez que el paciente haya recibido toda esta información listada, tendrá la capacidad suficiente para decidir si consiente libremente a que se tome su muestra para esta investigación concreto. Para finalizar este asunto, con relación a la conservación de las muestras, la LIB contempla que, una vez finalizado el proyecto de investigación<sup>576</sup>, si se desea almacenar las muestras se debe informar de cómo se conservarán, los objetivos, usos futuros, cesión a terceros y condiciones para poder retirarlas o pedir su destrucción<sup>577</sup>.

La aprobación del RD1716/2011 permitió el desarrollo normativo de la LIB con relación a almacenamiento de las muestras biológicas, regulándose la autorización y

---

<sup>575</sup>Vid. Artículo 58 de LIB.

<sup>576</sup>Vid. Artículo 61 de LIB.

<sup>577</sup>Es crucial que cuando se pretende utilizar muestras biológicas de pacientes con posterioridad a la finalización del estudio que se recabe el consentimiento informado del paciente para su almacenamiento post-finalización del estudio principal y que comprende que su denegación a utilizar sus muestras con finalidades diferentes a las descritas para el estudio principal no comprometerá a su participación en el mismo, en palabras de BOMBILLAR:

*«Más aún, la participación en un estudio no puede condicionarse a la cesión de muestras a un biobanco, lo que puede dar a entender que la finalidad principal que aquí se persigue no es tanto realizar el estudio presentado sino conseguir una colección de muestras. El paciente siempre podrá participar en el estudio sin tener por ello que ceder el sobrante de sus muestras a un biobanco.»*

Cfr. F.M. BOMBILLAR, «Tratamiento jurídico del consentimiento informado y la donación de muestras biológicas a un biobanco para investigación biomédica: los consentimientos en blanco», Derecho y Salud, número 1, volumen 27, enero-junio, 2017, pp.106-132.

funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica, así como el tratamiento de las muestras con lo previsto en la LIB<sup>578</sup>.

El tratamiento<sup>579</sup> de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica permite el almacenamiento de la mismas en biobancos o colecciones<sup>580</sup>, pero es importante destacar que, en el caso de muestras obtenidas de ensayos clínicos, deberá leerse junto con el Anexo VIIIb ya que indica que se ha de informar al paciente de lo que ocurrirá con sus muestras durante el ensayo clínico, y de ser almacenadas al final de este deberá indicarse localización y por cuanto tiempo ocurrirá. Con relación al lugar de almacenamiento después del fin del ensayo clínico, las muestras podrán ser almacenadas para usos futuros en<sup>581</sup>:

- Un biobanco registrado en España: Se indicará al paciente los datos del biobanco y la posibilidad de poder ser cedidas para proyectos autorizados, posiblemente también en el extranjero, siempre que se haya recibido un dictamen positivo por parte de un comité. Los pacientes podrán contactar con el biobanco para conocer los diferentes proyectos de investigación que se están llevando a cabo con sus muestras.
- Colección registrada en España: Las muestras se almacenarán en la colección que se le indique al paciente. Dichas muestras no podrán ser cedidas a ningún tercero y se usarán en proyectos aprobados por un comité en la misma línea de investigación y patología por la que se están obteniendo. Si se desearan realizar otra serie de investigaciones diferentes a la línea de investigación o enfermedad, sería necesario recabar un nuevo consentimiento por parte del paciente y del mismo modo que en el caso de los biobancos, si el paciente lo desea, podrá contactar con la colección de muestras para obtener información de los proyectos en los que se han utilizado sus muestras.
- Repositorio en el extranjero: Se deberá informar al paciente de la localización de sus muestras, si se cederán a terceros, y en las condiciones en las que se utilizarán,

---

<sup>578</sup>Artículo 1 de RD1716/2011.

<sup>579</sup>Título 2 de RD1716/2011.

<sup>580</sup>Artículo 22 de RD1716/2011.

<sup>581</sup>Artículo 23 y 27 de RD1716/2011.

por ejemplo, proyectos relacionados, detallándose los siguientes puntos: enfermedad o proceso, determinación de biomarcadores de la enfermedad, aspectos relacionados con la respuesta y la seguridad del medicamento en investigación, aspectos relacionados con los mecanismos de desarrollo de la enfermedad... Si los futuros estudios a realizar con sus muestras no estuvieran relacionados con estos objetivos se solicitaría de nuevo su consentimiento y serán evaluados por un comité de ética de investigación. Si el paciente lo desea, podrá dirigirse al responsable del repositorio o investigador principal para obtener información de los proyectos en que se hayan utilizado sus muestras.

De acuerdo a los datos de la Datos y Análisis 30ª Publicación de BD *metrics* fechada el 15 de noviembre de 2021 el 94,1% de los ensayos clínicos son de carácter internacional. Es fácil comprender que todas las muestras biológicas obtenidas en ensayos clínicos en España, dado este carácter internacional, y de ser almacenadas, estarán siendo en repositorios en el extranjero en la mayoría de los casos. Si los pacientes desearan conocer información al respecto de sus muestras biológicas, por simplicidad, sería a través de los investigadores principales de los estudios en los que hayan participado ya que dichos investigadores son el punto de contacto con el promotor de estudio.

Continuando con el análisis del Anexo VIII B, y los apartados a incluir en el consentimiento informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos. Se deberá informar a los pacientes del procedimiento de obtención de muestras, molestias y posibles riesgos tal y como se contempla tanto en la LIB como en el RD1716/2011 así como que no se espera que el paciente reciba un beneficio directo por su participación en el estudio, la gratuidad de esta cesión y la posibilidad de revocar el consentimiento en el momento que el paciente lo desee.

Para finalizar con la revisión del Anexo VIII b, deberían figurar en el consentimiento de estudio para el paciente:

- La opción para que el paciente consienta a la donación de muestras opcionales. Es importante considerar el matiz de «opcionales» ya que, en el contexto de un ensayo clínico, existen muestras obligatorias para su obtención, ligadas al consentimiento informado principal. No obstante, existen situaciones en las que por protocolo se toman muestras adicionales al paciente para análisis de otro tipo de mutaciones o parámetros de carácter opcional que no limitan su participación

en el estudio principal. En el consentimiento informado debe aparecer claramente reflejada toda esta información y la implicación de cada una de ellas. Del mismo modo, es extremadamente importante que el paciente, comprenda que tan solo está accediendo a la toma de la muestra, y, por tanto, no está accediendo a su almacenamiento al final del estudio en biobancos, colecciones o repositorios como se revisó anteriormente.

- La decisión por parte del paciente a que el médico comunique la información derivada de sus muestras y que pueda ser relevante para su salud o la de sus familiares. Este aspecto ya se ha discutido anteriormente, pero es clave comprender por parte de los promotores de ensayo clínico, que tal vez podrían ocurrir descubrimientos inesperados en sus muestras por el carácter cambiante y el rápido desarrollo de la ciencia. De ser así, y dichos datos genéticos ser considerados datos genéticamente validados, el promotor debe compartir esta información si un paciente lo solicitase.

Es de elevada importancia que de acuerdo al RD1716/2011<sup>582</sup> el paciente tendrá disponibilidad de información siempre que se consideren datos genéticos debidamente validados y relevantes para la salud. A modo de apunte, el concepto de «*validado*<sup>583</sup>» puede llevar a controversia, por lo que se debe entender que es un dato científicamente validado aquel dato genético que se obtenga con un valor «*médicamente probado*» para la vida o la salud que permita mejorar el tratamiento o diagnóstico de la enfermedad del paciente.

- El almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas cuando ocurra la finalización de estudio debe ser proporcionado al paciente para que tome su decisión libre e informada. Para que esto ocurra, el paciente, debe consentir el

---

<sup>582</sup>Vid. Artículo 32 de RD1716/2011.

<sup>583</sup>«*Sin embargo, el acceso se ha de limitar a los datos «científicamente validados». Es decir, si en una investigación la interpretación de los datos genéticos que se obtengan no tiene un valor «médicamente probado» para la vida o la salud, el sujeto tendrá acceso a los resultados generales del estudio, pero no a unas conclusiones individuales sobre sus propios análisis [...]“Non-validated results from scientific research using an HBGRD’s human biological materials and data should not be reported back to the participants and this should be explained to them during the consent process”»*

Vid. La definición de este concepto por completo en la Enciclopedia de Bioderecho y Bioética. En línea: <https://enciclopedia-bioderecho.com/voces/92> . [Fecha de consulta: 24 de mayo de 2022].

almacenamiento y posibles usos futuros de sus muestras, ya que, retomando el primer punto, y a lo largo de la revisión de la LIB, el consentimiento con relación a las muestras biológicas tiene una doble vertiente. Por un lado, inicialmente se consiente a la toma de su muestra y análisis para el ensayo clínico en el que el paciente se encuentra participando y por otro, el paciente deberá consentir adicionalmente a que sus muestras se almacenen al terminar el ensayo clínico.

- El consentimiento por parte del paciente a ser contactado en caso de necesitar información adicional acerca de sus muestras biológicas<sup>584</sup>.

### **3. Adaptación del proceso para la obtención del consentimiento informado durante la pandemia de COVID-19:**

Hasta el momento se han revisado los diferentes motivos o hechos históricos que fomentaron la creación de diferentes documentos destinados a como elaborar y obtener el consentimiento informado del paciente y su influencia en la normativa española. A pesar de que las normativas han sido cada vez más detalladas y se ha intentado abarcar en ellas el mayor número de escenarios y situaciones posibles por parte del legislador, no se contempló en ningún momento la posibilidad de que pudieran existir barreras físicas o espaciales en las que el mismo paciente y/o representantes legales y el médico pudieran encontrar problemas para dar y obtener respectivamente el consentimiento informado por escrito tal y como debe ocurrir de acuerdo al RD1090/2015<sup>585</sup> en su para ensayos clínicos:

*«La obtención y el contenido del consentimiento informado seguirá lo estipulado en el artículo 29 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del*

---

<sup>584</sup>*«La secuenciación del genoma ha sido fundamental para comprender las claves en la mejora del diagnóstico, tratamiento y, por tanto, pronóstico de muchas enfermedades. Esta investigación se enriquece enormemente cuando se permiten complementar los datos genéticos, obtenidos de muestras procedentes de los biobancos pues se garantizan unos rigurosos cánones de calidad.[...]El uso de material procedente de los biobancos ayudará no solo a identificar biomarcadores de enfermedades muy prevalente si no al desarrollo de nuevos tratamientos frente a dianas terapéuticas concretas [...]desarrollo de la medicina traslacional en pro de mejorar la calidad de la salud de la sociedad.»*

Cfr. M. ORTEGA GOMEZ, S. LUQUERO BUENO, F. ABAD SANTOS, «Capítulo 11: Farmacogenómica y biobancos», incluido en C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías, Merck, 2017, Sin paginación.

<sup>585</sup>*Vid.* Artículo 4 de RD1090/2015.

*Consejo, de 16 de abril de 2014, así como en los artículos 8 y 9 de la Ley 41/2002<sup>586</sup>, de 14 de noviembre»*

Además de las mencionadas normas, en las guías de elaboración de un consentimiento informado elaboradas por la AEMPS, o Anexo VIIIA, se detalla cómo se ha analizado anteriormente los diferentes puntos a incluir el campo para la firmar del paciente y/o su representante legal, así como la del investigador que explica el consentimiento serían necesarios para la obtención del consentimiento informado en un ensayo clínico requiriéndose la firma por escrito tanto del investigador como la del paciente y/o su representante legal.

La OMS declaró el 30 de enero de 2020 que la situación en relación al coronavirus COVID-19 suponía una emergencia de salud pública y algunas semanas después, el 12 de marzo de 2020, se publicó el Real Decreto-ley 7/2020, *por el que se adoptan medidas urgentes para responder al impacto económico del COVID-19*<sup>587</sup> (en adelante, el RDL7/2020) surgió en el área de investigación clínica un hecho que hasta el momento nunca se había legislado ni considerado como posible situación en nuestras normativas como se ha indicado.

En el RDL7/2020 se detalla la situación en la que España se encontraba en ese momento y las medidas adoptadas a nivel nacional coordinadas por el Consejo Interterritorial del Sistema de Salud estaban enfocadas a medidas de contención para evitar la progresión de la enfermedad, así como de reforzar el sistema de salud pública, tales como una mejor distribución de medicamentos y productos sanitarios. Se fijaron cuatro prioridades: limitar la propagación del virus, suministro de equipo médico, hacer frente a las consecuencias socioeconómicas<sup>588</sup> y la más representativa en este trabajo, la promoción

---

<sup>586</sup>«El consentimiento será verbal por regla general. Sin embargo, se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente» Vid. Artículo 8 de LIB.

<sup>587</sup> Vid. BOE número 65, de 13 de marzo de 2020.

<sup>588</sup>Para más información relacionada con el impacto de la pandemia de COVID-19 en la economía española, Vid. O. ARCE, «La economía española: Impacto de la pandemia y perspectivas». Banco de España, Asamblea General de Exceltur, 2021 y la Información estadística para el análisis del impacto de la crisis de COVID-19, en línea:

[https://www.ine.es/covid/covid\\_economia.htm](https://www.ine.es/covid/covid_economia.htm) . [Fecha de consulta: 25 de agosto de 2022]

de la investigación, en particular en el desarrollo de una vacuna con un fondo de 140 millones de euros de financiación pública y privada destinados a investigación sobre vacunas, diagnósticos y tratamiento. El RDL7/2020 perseguía básicamente la protección de la salud pública de la ciudadanía española, además de su tratamiento y recuperación.

La pandemia de COVID-19 supuso en todos los aspectos sociales y económicos una pérdida del control dado que hasta la fecha no existían precedentes a nivel mundial de un problema de salud pública de esta magnitud. Desde el propósito de este trabajo, es importante reseñar que la investigación clínica, era imprescindible desde dos vertientes diferentes. La primera de ellas, por la necesidad de estrategias de diagnóstico y tratamiento, así como de una vacuna eficaz que permitiese frenar el contagio o al menos paliar la gravedad de la enfermedad y el segundo motivo por el que la investigación clínica era clave<sup>589</sup> y no podía cesar su actividad residió en que en el momento de publicación del RDL7/2020 España poseía una gran actividad en la investigación científica<sup>590</sup> la cual debía ser preservada.

Desde el punto de vista de las diferentes agencias reguladoras, la Agencia Europea del Medicamento publicó el 28 de abril de 2020 una serie de recomendaciones de cómo debería obtenerse el consentimiento informado para participar en ensayos clínicos con medicamentos, intentando facilitar y flexibilizar este procedimiento, pasando a ser oral y ratificado por escrito en cuando la situación lo permitiese, pero siempre dejando constancia en la historia clínica del paciente. A nivel nacional, no fue hasta el 29 de junio de 2020, la fecha en la que la AEMPS publicó en su versión 12 del documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España referencias al manejo del consentimiento informado de los pacientes participantes en ensayos clínicos en la pandemia del COVID-

---

<sup>589</sup>*Vid.* E. RODELLAR, «En un momento como el actual es preciso adaptarse a un contexto cambiante. Los sectores sanitario y farmacéutico lo están haciendo con nota». El Global, 2020, en línea: <https://faus-moliner.com/que-no-pare-la-investigacion/>. [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2021].

<sup>590</sup>A fecha 12 de marzo de 2020, fecha en la que se publicó el RDL7/2020, en el REec se encontraban registrados un total de 1832 ensayos clínicos reclutando pacientes o con reclutamiento cerrado en España, pero con seguridad un elevado número de ellos, aún con pacientes en tratamiento. Por este motivo, la investigación clínica fue una de las áreas de foco en la pandemia, ya que era necesario asegurar su continuidad para que los pacientes recibiesen su tratamiento, como para la generación de datos de calidad que avalarían en un futuro la eficacia y seguridad de los fármacos en estudio.

19. La AEMPS, continuó en la misma línea de las pautas ya ofrecidas por la EMA semanas previas, indicando lo siguiente:

*«El consentimiento debe obtenerse preferiblemente por escrito. No obstante, para garantizar que el proceso de obtención del consentimiento informado se lleva a cabo evitando el riesgo de contagio, permitiendo el registro de la voluntad del paciente, y en línea con lo dispuesto en las recomendaciones éticas y legales vigentes, el consentimiento puede obtenerse de manera oral y preferiblemente ante un testigo (siempre que la situación epidemiológica de la pandemia lo permita) , documentándolo en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador, en la medida de lo posible y haciendo un esfuerzo razonable para conseguirlo. En caso de un paciente sin capacidad para consentir o menor de edad, el consentimiento deberá obtenerse de su representante legal. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo. En caso de situaciones de urgencia, será de aplicación el artículo 7 del Real decreto 1090/2015<sup>591</sup>»*

Las situaciones en las que podría ser necesario recabar un consentimiento informado del modo descrito en el apartado anterior, podría ser bien o por la inclusión de un nuevo paciente que necesitase ser incluido en el estudio o bien por situaciones en las que se hicieron modificaciones al consentimiento informado del estudio. Este tipo de medidas excepcionales adoptadas y permitidas por la AEMPS de acuerdo al documento de instrucciones, quedaban recogidas en el Anexo XII o Informe sobre las medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19 (versión 29 junio 2020), figura 16, tal y como se ha descrito en el anterior bloque, en concreto, las destinadas al consentimiento informado que la AEMPS solicitaba fueron:

---

<sup>591</sup>Cfr. Con el documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962> . [Este documento está en continua revisión por parte de la AEMPS y no existe un histórico de las diferentes versiones previas, en el mismo enlace la AEMPS superpone las nuevas versiones. La última fecha de última consulta: 19 de febrero de 2023].

4. Medidas excepcionales <u>adoptadas</u> relativas al Consentimiento informado	
Re-consentimiento de ensayo: En estudios ya iniciados, y para poder continuar en el estudio, se ha obtenido el consentimiento informado de forma remota (ej. por teléfono, o video-llamada, etc.)	<i>Si/No/No aplicable X de Y (Y: total de centros activos en el estudio) Si ha sido necesario re-consentir durante el periodo de emergencia del COVID-19, especificar instrucciones.</i>
Otras medidas relativas al consentimiento informado del ensayo	

Figura 16. Fragmento extraído del Anexo XII, informe sobre las medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19 (versión 29 de junio de 2020)

Desde un punto de vista crítico, con la concepción que se tenía hasta la fecha del como recabar el consentimiento informado de un paciente en ensayo clínico no sería asumible, pero la situación de la pandemia obligó, a todos los intervinientes en el desarrollo de la investigación clínica, a realizar todo tipo de esfuerzos para conseguir la continuidad de la investigación clínica, siempre primando la seguridad de la población. En este momento de la pandemia fue extremadamente importante la colaboración de los investigadores en los centros con los promotores a través de los monitores de ensayos clínicos velando en todo momento por cumplir con la normativa aplicable, la buena práctica clínica y las recomendaciones que se publicaron por las autoridades sanitarias.

No obstante, al igual que en el pasado con los diferentes desastres en la historia de la humanidad se aprendieron lecciones que ayudaron a definir la ética médica y el concepto de consentimiento informado podría considerarse que, en el siglo XXI, el principal vacío legal que se encontró ante una crisis de salud fue como recabar el consentimiento informado de un paciente cuando ni el paciente/representante legal ni el investigador encargado de conseguirlo se encontraban en el mismo lugar y las normativas eran claras al respecto en que este hecho debía ocurrir por escrito. Dado que en la época en la que vivimos la presencia de los medios telemáticos y la telemedicina<sup>592</sup> está dando sus

---

<sup>592</sup> La telemedicina es un campo imparables, con un elevado potencial y de elevado interés para sanitarios, pacientes y empresas del sector privado que quieren desarrollarla en nuestro país.

primeros pasos, tal vez sería conveniente discutir como adaptar el proceso del consentimiento informado a un medio electrónico y/o telemático, o en inglés, *e-consent*<sup>593</sup>.

A. ¿Qué es el e-consent? ¿Está la normativa española preparada para ello?

El *e-consent* o consentimiento electrónico se compone de diferentes componentes multimedia que pueden utilizarse para desarrollar y mejorar la experiencia del consentimiento informado. Este tipo de consentimiento permite una mejora toma de decisiones a través de herramientas y componentes interactivos además de permitir una mejora en la calidad y eficiencia de los ensayos clínicos, así como de hacer más fácil la interacción entre el paciente y el investigador que explica el propósito de la investigación y todo lo que pueda ser de interés para el paciente.

Los consentimientos informados en investigación clínica se han convertido en documentos demasiado complejos, técnicos y difíciles de entender para los pacientes. El consentimiento electrónico proporciona el mismo tipo de información que el consentimiento clásico en formato papel, pero en un formato que permite el uso de imágenes, audio, vídeo, diagramas etc. que ayudan a guiar y comprender la información de un modo mucho más fácil para el paciente y que así pueda dar su consentimiento. A pesar de que el soporte en medio papel sea sustituido por un formato multimedia, esto no es excluyente de que el paciente continúe teniendo su conversación con el investigador, siendo esta considerada como un punto crítico en todo el proceso.

El formato multimedia mejora la experiencia y aumenta la calidad, pero a pesar de esto, es evidente que las nuevas tecnologías siempre tienen un carácter intimidante y requieren un tiempo de adaptación, tanto a nivel social como de inversión y recursos.

---

Desde el punto de vista de B. COCINA nuestra regulación no está en contra de la telemedicina, simplemente es una regulación gestada en un momento temporal que no existía y ni se planteaba este tipo de teleasistencia. La crisis COVID-19 nos forzó a utilizarla y nos ha generado la necesidad de trabajar en su implementación por los resultados obtenidos. *Vid.* T. PAZ-ARES, B. COCINA, A.M. SABIOTE, «e-Health: regulación y desafíos legales». Podcast de Uría Menéndez, 2022, en línea:

<https://www.uria.com/es/publicaciones/7794-ehealth-regulacion-y-desafios-legales> . [Fecha de consulta: 20 de diciembre de 2022].

<sup>593</sup> *Vid.* E. COIERA, R. CLARKE, «e-Consent: The design and implementation of consumer consent mechanism in an electronic environment», *Journal of the American Medical Informatics Association*, número 2, volumen 11, 2004, pp. 129-140.

Obviando las ventajas descritas anteriormente, así como del carácter novedoso y atractivo de este cambio en el proceso de la obtención del consentimiento informado, cada región y/o país se verá en la obligación de adaptar sus propias regulaciones para el abordaje de la obtención del consentimiento informado desde una perspectiva digital<sup>594</sup>.

Desde el punto de vista normativo en España, la L41/2002 es clara en que el consentimiento informado se prestará por escrito en una serie de situaciones, entre ellos el ensayo clínico. El consentimiento informado es parte del historial médico del paciente, y hasta la fecha, la única vía de obtención del mismo en formato papel<sup>595</sup>.

En la revisión de este asunto, no se ha encontrado la existencia de normativas, guías o grupos de trabajo que se hayan posicionado o que ayuden al abordaje del consentimiento electrónico en España. La única referencia al respecto, sería de nuevo la L41/2002<sup>596</sup>:

*«Cada centro archivará las historias clínicas de sus pacientes, cualquiera que sea el soporte papel, audiovisual, informático o de otro tipo en el que consten, de manera que queden garantizadas su seguridad, su correcta conservación y la recuperación de la información.»*

Este artículo no debe malinterpretarse, ya que indica, que los diferentes documentos generados dentro la historia de un paciente pueden tener diversa naturaleza, pero en ningún punto está indicado como ha de ser el consentimiento informado y ni mucho menos el proceso de obtención del mismo.

En línea, se pueden encontrar diferentes empresas que desarrollan su actividad en el diseño de plataformas o sistemas que permiten el consentimiento informado por parte del

---

<sup>594</sup> *Transcelerate Biopharma* es una organización sin ánimo de lucro con la misión de colaborar con las biofarmacéuticas a nivel global en la investigación y desarrollo, priorizando identificando, diseñando y facilitando soluciones que permitan el desarrollo de nuevas medicinas de un modo más eficiente, efectivo y de alta calidad. *Vid.* La información recogida en línea por parte de *Transcelerate Biopharma*: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/econsent-solutions/what-is-econsent/#supporting-tools-resources> . [Fecha de consulta: 8 de septiembre de 2022].

<sup>595</sup>Es importante reflexionar el elevado gasto de recurso que conlleva esta situación, así como la necesidad de espacio en los centros sanitarios para ser almacenados ya que es la prueba documental de que se informó adecuadamente al paciente de los posibles riesgos y que este los aceptó de forma expresa. En el caso del ensayo clínico deberá ser guardado durante 25 años, *Cfr.* Artículo 43 de RD1090/2015.

<sup>596</sup>*Vid.* Artículo 14 de L41/2002.

paciente en remoto<sup>597</sup> con claves de seguridad enviadas a sus teléfonos móviles, o bien, a través de dispositivos electrónicos que combinan datos biométricos junto con sello de tiempo que permiten determinar el momento de la firma. Lamentablemente, no se puede concluir con las escasas informaciones encontradas que el consentimiento informado electrónico sea válido. Es cierto que, en España, cualquier ciudadano puede tener su certificación digital para proporcionar su firma en un formato electrónico<sup>598</sup>, pero a pesar de esto, no se han encontrado referencias a este certificado digital que lo validen para dar su consentimiento con relación a su salud debido a que tampoco se encuentra legislada la telemedicina, y sería en los casos en los que se contemplaría el uso del certificado digital. De hecho, el Código de Deontología Médica<sup>599</sup> en su versión de julio de 2011 contemplaba:

*«El ejercicio clínico de la medicina mediante consultas exclusivamente por carta, teléfono, radio, prensa o internet es contrario a la deontología médica. La actuación correcta implicada ineludiblemente el contacto personal y directo entre el médico y el paciente.»*

Recientemente se ha publicado una nueva versión del Código de Deontología Médica en diciembre de 2022. La nueva versión introduce capítulos relacionados con temas tales como la seguridad del paciente, la telemedicina y tecnologías de la información y

---

<sup>597</sup>Vid. La información disponible en el siguiente enlace en línea de una empresa dedicada proporcionar el servicio del consentimiento informado en formato digital: <https://elconsentimiento.es/blog/2021/07/07/el-consentimiento-informado-en-telemedicina-protocolos-de-traslacion-de-la-informacion-entrega-y-firma/> . [Fecha de consulta: 2 de diciembre de 2022].

<sup>598</sup>Vid. Certificado digital: <https://www.fnmt.es/ceres> . [Fecha de consulta: 30 de noviembre de 2022].

<sup>599</sup>Vid. Artículo 26 de COMISIÓN CENTRAL DE DEONTOLOGÍA DE LA ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL, “Código de Deontología Médica” Organización Médica Colegial, julio 2011.e En línea: [https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/2022-03/codigo\\_deontologia\\_medica.pdf](https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/2022-03/codigo_deontologia_medica.pdf) . [Fecha de consulta: 11 de diciembre de 2022] y Artículos 80.2, 81.1,81.3, 82.1 de COMISIÓN CENTRAL DE DEONTOLOGÍA DE LA ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL, “Código de Deontología Médica” Organización Médica Colegial, diciembre 2022. En línea: [https://www.cgcom.es/sites/main/files/minisite/static/828cd1f8-2109-4fe3-acba-1a778abd89b7/codigo\\_deontologia/index.html](https://www.cgcom.es/sites/main/files/minisite/static/828cd1f8-2109-4fe3-acba-1a778abd89b7/codigo_deontologia/index.html) . [Fecha de consulta: 31 de marzo de 2023].

comunicación, o inteligencia artificial. Con relación a la telemedicina claramente cambia el concepto y abordaje de la telemedicina:

*«Se debe registrar en la historia clínica el medio de telemedicina por el que se ha realizado la consulta, así como el tratamiento médico pautado y recomendaciones dadas.»*

*«En el uso de la telemedicina y todas las modalidades de atención no presencial rigen los preceptos deontológicos de este Código acerca de la relación médico-paciente, la defensa de los derechos y la seguridad del paciente, así como el respeto y autonomía de los profesionales sanitarios.»*

*«Cuando el médico utilice la telemedicina, sus intervenciones deben estar presididas por base científica, profesionalidad, veracidad y prudencia, y siempre serán conformes al contenido de este Código.»*

*«El médico que utiliza la telemedicina y todas las modalidades de atención no presencial con fines asistenciales o docentes debe extremar las medidas destinadas a proteger la seguridad y la confidencialidad del paciente, poniendo especial atención en la configuración de la privacidad de dichos medios.»*

Podríamos concluir que no existe ningún tipo de legislación relacionada con el proceso de desarrollo y obtención del *e-consent*, así como tampoco se ha incluido ninguna alusión en el Código de Deontología Médica de diciembre 2022 al respecto. A pesar de ello podría ser evaluado por el comité de ética en un estudio que como parte del proceso de proporcionar la información al paciente, además de la proporcionada en papel con la información indicada en los Anexos VIIIA y VIIIB de la AEMPS, la existencia de materiales multimedia complementarios que ayudasen al paciente a comprender la información que se le ha dado por escrito, pero, a pesar de estos materiales, el consentimiento debería otorgarse en papel tal y como se ha revisado hasta el momento, siendo dichos materiales un mero soporte o ayuda para la obtención del consentimiento informado e información al paciente.

## **IV. CONCLUSIONES DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

El concepto de consentimiento informado ha estado, y está, en continua revisión y evolución desde la Grecia clásica en la que se asentaron las bases de la ética médica. El carácter paternalista del médico en la época hipocrática pasó a un segundo plano, poniendo al paciente en el centro de la situación, haciéndole responsable de la toma de decisiones referentes a su salud y a pesar de este cambio, se ha conservado hasta la actualidad el principio básico de no maleficencia por parte del responsable médico encargado de llevar a cabo los diferentes procedimientos médicos sobre el paciente. No obstante, a lo largo de la historia han existido una serie de situaciones en las que se violaron los derechos y libertades del ser humano con investigaciones no consentidas por ellos. Este tipo de situaciones condujeron al desarrollo de diferentes estrategias que permitieron afianzar que todas aquellas experimentaciones con seres humanos se hicieran con dignidad.

Desde un punto de vista nacional, España desarrolló en sus diferentes normativas la evolución del consentimiento informado, hasta que en la actualidad nos encontramos con una normativa consolidada y dirigida al paciente. Desde el punto de vista de la investigación clínica y el consentimiento informado, podemos comprobar que la elaboración de guías claras y definidas como las existentes en la actualidad nos conducen a tener una buena base de partida para la elaboración de un consentimiento informado de ensayo clínico que permite, en cierta medida, la estandarización del mismo en todos los promotores de ensayos clínicos, así como una evaluación común por los comités de ética encargados de ello. Cabe destacar que estas normas o guías son de ayuda en la elaboración de un consentimiento informado, no todas las situaciones son previsibles como por ejemplo conflictos geopolíticos que podrían afectar a compañías de presencia internacional o la pandemia del COVID-19. La pandemia alteró todos los estratos sociales y económicos, afectando en especial a la investigación clínica y el proceso de obtención del consentimiento informado desde la perspectiva de este trabajo.

El consentimiento informado es clave para avalar que los datos obtenidos de la investigación se alcanzaron respetando los estándares éticos descritos en este trabajo. Empero, no nos encontramos al final del camino, si no en un punto intermedio, y al igual que en el pasado se aprendió de los errores cometidos con investigaciones no consentidas

en seres humanos; recientemente hemos aprendido, *gracias* a la pandemia de COVID-19, que a pesar de vivir en un momento en el que las nuevas tecnologías ya formaban parte de nuestra vida cotidiana, no se les estaba obteniendo el máximo rendimiento que se debería. El desarrollo de un marco normativo de telemedicina y consentimiento informado electrónico o *e-consent* permitiría agilizar las rutinas en los centros sanitarios y mejorar el aprovechamiento de los recursos, siempre que se realice en un ambiente correcto, seguro, legislado y con las máximas garantías.

## CAPÍTULO 5. PROYECTO *iFox*

### I. Introducción

A lo largo de este trabajo se ha realizado una revisión de la historia y la evolución de la investigación clínica a nivel mundial y como ha afectado al régimen jurídico español. En esta introducción del último capítulo del trabajo se pretende realizar una revisión de los últimos cambios normativos en la UE y en España para comprender la motivación y el desarrollo del proyecto *iFox* en la afiliada española de la compañía biofarmacéutica AbbVie<sup>600</sup>.

#### 1. Normativa y contexto actual en España.

La regulación de los ensayos clínicos con medicamentos previa a la publicación del actual R536/2014 fue objeto de algunas críticas y análisis públicos que se centraron en la complejidad del procedimiento de autorización del ensayo tal y como se ha tratado en anteriores capítulos. La nueva normativa, el R536/2014, planteó cambios que pretendían simplificar los procedimientos de evaluación de los ensayos clínicos sin restar garantías de calidad o seguridad a los participantes en los ensayos clínicos.

El nuevo Reglamento estableció procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en toda Europa instando a que los estados miembros cooperasen en la evaluación mediante una posición única y común, dejando que los aspectos de carácter intrínsecamente nacional fuesen evaluados por parte de cada Estado miembro, y por este motivo, cada estado emitiría la autorización, la evaluación de los aspectos éticos y el consentimiento informado o, entre otros, los mecanismos de compensación.

En el caso de España, la normativa nacional requirió de una revisión ante esta nueva situación, con el objetivo de adaptarse rápidamente a la nueva regulación europea, y continuar manteniendo su posición competitiva con relación a la investigación clínica frente al resto de Estados miembros, y otras regiones del planeta. Por estos motivos, en España, se aprobó el RD1090/2015. Entre todos los cambios introducidos por la

---

<sup>600</sup>*Vid.* Más información sobre AbbVie en línea: <https://www.abbvie.es/>.

normativa, dos de ellos supusieron un cambio en la organización de la gestión y aprobación de ensayos clínicos en España:

1. El cese de los Comités Éticos de Investigación Clínica para constituir los Comités de Ética de la Investigación, así como de la creación de una Autoridad Nacional de Comités de Ética de la Investigación.

La autorización para los ensayos clínicos con medicamentos y la supervisión del funcionamiento de estos *nuevos* Comités de Ética quedó en manos, de acuerdo con el RD1090/2015, de la AEMPS. Además, se establecieron los requisitos adicionales que deben cumplir los Comités de Ética de la Investigación para poder ser acreditados<sup>601</sup> como Comités de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm<sup>602</sup>).

2. Mediante el RD1090/2015 se pudo desarrollar el artículo 62 de la RDL1/2015 con relación al registro nacional público y libre de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano como una medida necesaria para la transparencia mediante la creación del REec.

En línea con lo descrito en los capítulos previos, el RD1090/2015 buscó adaptar la legislación española al futuro de la realización de ensayos clínicos en la UE, mediante el R536/2014. Esta nueva normativa tuvo como objetivo impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos en España, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados para consolidar la confianza de la sociedad en la investigación y favorecer su progreso.

---

<sup>601</sup>*Cfr.* Con el documento de «Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm», en línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf>.

<sup>602</sup>*Vid.* Directorio de los CEIm acreditados en España, en línea: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica\\_ceim/directorio-de-los-ceim-acreditados-en-espana/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_ceim/directorio-de-los-ceim-acreditados-en-espana/).

## 2. Registro Español de estudios clínicos (REec)

El REec es una base de datos pública de la AEMPS, de uso libre y gratuito para todo usuario, cuyo objetivo es servir de fuente de información primaria en materia de estudios clínicos con medicamentos<sup>603</sup>.

El REec contiene la información de todos los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España desde el 1 de enero de 2013<sup>604</sup>, para el diseño de este registro, se ajustaron sus contenidos a los estándares fijados en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud<sup>605</sup>. La información que se ofrece en el REec es similar a la de otros registros de ensayos clínicos e incluye los datos generales del formulario de solicitud de los estudios, así como las fechas sobre el avance de los ensayos que son enviadas por parte de los promotores de ensayos clínicos a la AEMPS. A diferencia de otros registros, también se incluye un resumen de la justificación del ensayo en lenguaje lego e información sobre los centros participantes, así como de su estado con relación al reclutamiento de participantes.

El REec sirve como fuente de información relevante a cualquier persona interesada en los estudios clínicos con medicamentos como por ejemplo pacientes, profesionales sanitarios, investigadores, hospitales, entidades gestoras de la investigación y/o administraciones públicas. Para cumplir con su función y, sobre todo, para que la información sea útil, es indispensable que los promotores mantengan actualizados los datos de sus estudios. Algunos ejemplos de utilidades<sup>606</sup> del REec son:

- Garantizar que las decisiones relacionadas con la salud y cuidados médicos se toman con el aval de datos científicos públicos y, por tanto, reconocidos

---

<sup>603</sup>La base legal de esta base de datos públicos se encuentra en el artículo 62.1 del RDL1/2015 y en los artículos 47 y 48 del RD1090/2015. *Cfr.* Con la información en línea disponible del REec: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html> .

<sup>604</sup>Con relación a los estudios observacionales con medicamentos desde 2021 se comenzaron a publicar de manera obligatoria los estudios de seguimiento prospectivo, y de manera voluntaria el resto de los estudios observacionales con medicamentos.

<sup>605</sup>*Vid.* El registro ISRCTN, en línea: <https://www.isrctn.com/page/spanish>.

<sup>606</sup>*Cfr.* con la información disponible en línea del REec: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html> .

- Garantizar que se ponen a disposición de la sociedad datos y resultados tanto positivos como negativos de los estudios clínicos realizados.
- Proporcionar a los sujetos participantes en dichos estudios información de calidad.
- Evitar estudios repetitivos o no aceptables, especialmente en niños, ancianos y otras poblaciones vulnerables, potencialmente desfavorecidas o con dificultades para poder tomar una decisión por sí mismos.
- Detectar aspectos científicos poco investigados y ayudar a cubrir esas carencias.
- Facilitar la participación en estudios clínicos recién autorizados o en marcha y poder así alcanzar resultados fiables.

Las nuevas normativas<sup>607</sup> persiguieron el aumento de la eficiencia y disminución de la burocracia en la evaluación de los ensayos clínicos, así como el aumento de la transparencia y disponibilidad de los datos referentes a ensayos clínicos en España gracias al REec.

### **3. Farmaindustria y AbbVie.**

#### **A. Farmaindustria:**

La Industria Farmacéutica es un sector estratégico para la sociedad, tanto por la naturaleza de su actividad, basada en su compromiso con la salud, como por su aportación empresarial y económica. El sector farmacéutico cuenta con una de las mayores tasas de productividad de toda la industria española; constituye una fuente de empleo cualificado, estable y diverso, además de ser altamente competitivo a nivel internacional, con cerca de 12.800 millones de euros al año de exportación; e intensivo en I+D<sup>608</sup>. Gracias a su labor de investigación, desarrollo, producción y comercialización proporcionan a la sociedad uno de los bienes que más contribuye al bienestar y a la salud de la población: el medicamento<sup>609</sup>.

---

<sup>607</sup>El R536/2014 y el RD1090/2015.

<sup>608</sup>Más de 1.150 millones de euros de inversión al año; el 20% de todo el sector industrial.

<sup>609</sup>*Cfr.* Con la información pública en línea de Farmaindustria: <https://www.farmaindustria.es/web/quienes-somos/>.

Farmaindustria es la Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica establecida en España en 1963, la cual se encarga de agrupar a la mayoría de los laboratorios farmacéuticos innovadores<sup>610</sup> establecidos en nuestro país representando a un total de 137 laboratorios farmacéuticos<sup>611</sup> innovadores ante la sociedad y ante sus Administraciones Públicas, colaborando con las mismas con el fin de favorecer la apuesta del sector por la I+D.

LABORATORIOS POR GRUPOS			
Nacionales: 44		Internacionales: 93	
		Americanos	Europeos
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>17</b>	<b>76</b>
<b>Grandes</b>	<b>5</b>		<b>Alemania 7</b>
<b>Pymes</b> <small>(Medianos y Pequeños)</small>	<b>39</b>		<b>Francia 10</b>
			<b>Mixto 34</b>
			<b>Reino Unido 16</b>
			<b>Suiza 9</b>

Figura 17. Distribución de los laboratorios farmacéuticos innovadores asociados a Farmaindustria (tomado de la información en línea de Farmaindustria).

En la actualidad, España tiene todos los medios necesarios para convertirse en uno de los líderes<sup>612</sup> en investigación clínica de acuerdo a los factores de éxito<sup>613</sup> ofrecidos por el

<sup>610</sup>Los laboratorios farmacéuticos en España son los responsables de la totalidad de las ventas de medicamentos de prescripción bajo patente en España.

<sup>611</sup>Fecha de consulta: 29 de junio de 2020. En línea: <https://www.farmaindustria.es/web/asociados/>.

<sup>612</sup>Vid. «España tiene el potencial para convertirse en uno de los países líderes en investigación de medicamentos», Farmaindustria, 2021, en línea: <https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2021/09/08/espana-tiene-el-potencial-para-convertirse-en-uno-de-los-paises-lideres-en-investigacion-de-medicamentos/>.

<sup>613</sup>En la 30ª publicación de *BDMetrics* se arrojaron datos tales como que en el año 2019 la inversión en I+D fue 1.212 millones euros, de los cuales, el 60% fueron destinados a

análisis de la base de datos *BDMetrics* dentro del Proyecto BEST, los datos obtenidos permiten conocer que la investigación clínica en España se encuentra en crecimiento tal y como se ha expuesto a lo largo de este trabajo, y por este motivo, se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para mantener esta tendencia de la última década a través de mejoras en los procedimientos de evaluación y disminución en la burocracia gracias a las normativas ya mencionadas tanto a nivel nacional como europeo, así como en la mejora de los procesos dentro de los centros de investigación y las compañías que ayuden a conservar o mejorar la posición actual de España en este tipo de investigación. Por estos mismos motivos, con la finalidad de mejorar procesos que contribuyan al éxito de la investigación clínica en España, en el marco de este trabajo, se ha llevado a cabo un proyecto de colaboración con la compañía biofarmacéutica AbbVie España S.LU. en el departamento de *Clinical Site Management* de la afiliada española.

#### B. AbbVie:

AbbVie es una compañía biofarmacéutica fundada en 2013 tras la escisión de Abbott con presencia en más de 70 países y 48.000 empleados de todo el mundo centrada en el desarrollo y comercialización en más de 175 países de tratamientos innovadores que aporten beneficios para los pacientes gracias a sus 14 centros de producción y 8 centros I+D<sup>614</sup>. Desde 2013, los empleados de AbbVie, trabajan constantemente para garantizar que los tratamientos lleguen a los pacientes de forma segura, eficaz y con la más alta calidad. AbbVie colabora con más de 220 empresas de biotecnología, universidades, ONG y organizaciones gubernamentales a nivel mundial para la promoción de la ciencia con tratamientos innovadores con el fin de abordar algunos de los problemas de salud más graves. En 2019, AbbVie invirtió más de 4.500 millones de euros en I+D y quedó posicionada, en el *ranking* IDEA Pharma, como segunda compañía farmacéutica por su capacidad de crear innovación.

---

Investigación Clínica superándose así su máximo histórico, con un incremento medio anual acumulativo de aproximadamente un 5% en los últimos 10 años. En línea:  
<https://www.medicamentos-innovadores.org/servlet/medicamentosinnovadores/HistoricoInformesBest.html>.

<sup>614</sup>*Cfr.* Con la información recogida en línea:  
[https://www.abbvie.es/content/dam/abbvie-dotcom/es/documents/np\\_generales/NC\\_AT\\_Y\\_MC\\_Folleto-Corporativo-Nuestro-impacto-2019.pdf?gatrack=NC\\_AT\\_Y\\_MC\\_Folleto-Corporativo-Nuestro-impacto-2019.pdf](https://www.abbvie.es/content/dam/abbvie-dotcom/es/documents/np_generales/NC_AT_Y_MC_Folleto-Corporativo-Nuestro-impacto-2019.pdf?gatrack=NC_AT_Y_MC_Folleto-Corporativo-Nuestro-impacto-2019.pdf).

AbbVie está especializada en el tratamiento de algunas de las enfermedades, tales como, la hepatitis C, la leucemia linfocítica crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, la hidradenitis supurativa, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Parkinson. Los tratamientos de AbbVie mejoraron la vida de más de 26 millones de personas en el mundo cada año a nivel mundial, y en el caso de España, en el año 2019, más de 47.500 pacientes recibieron un tratamiento de AbbVie.

Desde el punto de la Investigación Clínica, AbbVie tiene una sólida cartera de moléculas en investigación, ya que el 72% de los medicamentos esta cartera de moléculas en investigación se considera de primera clase. En 2019, los ensayos clínicos de AbbVie se desarrollaron en más de 10.000 centros, superando los 64.000 pacientes participantes, en un total de 61 países cumpliendo con las leyes y regulaciones que aplican a nivel global y local, y actúan de forma coherente, con honestidad, imparcialidad e integridad.<sup>615</sup>

#### **4. Proceso de evaluación de ensayos clínicos en España por RD1090/2015:**

En los capítulos previos se ha revisado el proceso de evaluación de un ensayo clínico. A modo recordatorio, para que se produzca el inicio de un ensayo clínico con medicamentos en un centro investigador será necesario obtener un dictamen favorable del CEIm<sup>616</sup> evaluador de dicho estudio, la autorización de la AEMPS y firma del contrato entre el promotor del ensayo clínico y el centro en el que se llevará a cabo la investigación.

La resolución de autorización por parte de la AEMPS a los ensayos clínicos con medicamentos se obtendrá tras una evaluación científica de la parte I y parte II. La AEMPS será la responsable de establecer los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información con los CEIm quedando recogidos en el memorando de colaboración<sup>617</sup>. El memorando de colaboración recoge que es responsabilidad de cada Estado miembro la decisión de quién debe participar en la

---

<sup>615</sup> *Vid.* Nota al pie número 600.

<sup>616</sup> Siendo este de carácter único y vinculante a todo el territorio nacional

<sup>617</sup> *Cfr.* Con El Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos se publicó el 5 de julio de 2016, y hasta la fecha, solo ha existido una única versión fechada en 21 de julio de 2016, en línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf?x77856>

evaluación de un ensayo clínico<sup>618</sup>, y por este motivo, la AEMPS asignó la responsabilidad de evaluación de la Parte II a los CEIm en el RD1090/2015<sup>619</sup>. El Memorando de Colaboración estableció los roles y responsabilidades de los ensayos clínicos, otorgando:

- A la AEMPS la responsabilidad de ser el punto nacional de contacto<sup>620</sup>.
- Al Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS de mantener la comunicación con los CEIm.
- A los CEIm la responsabilidad de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales del ensayo, así como de realizar seguimiento y valoración de las notificaciones que se producirán desde el inicio hasta el informe final del ensayo, y emitir dictamen cuando sea necesario.
- Al grupo de coordinación de ensayos clínicos (en adelante, GCEC) la responsabilidad de evaluar ensayos clínicos con medicamentos, elaborar el borrador de este memorando junto con el seguimiento de aplicación de este y elaborar las propuestas de modificación. Los miembros del GCEC son: el/la jefe/a de Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, el/la jefe/a de la Unidad de Ensayos Clínicos de la AEMPS y un representante de cada uno de los CEIm acreditados. De este modo, la evaluación de los ensayos clínicos quedó dividida en Parte I y Parte II. Los documentos que corresponden a cada una de las partes aparecen listados en la tabla de la figura 18.

---

<sup>618</sup>*Vid.* Artículo 8 de R536/2014.

<sup>619</sup>*Vid.* Artículo 18 del RD0190/2015.

<sup>620</sup>*Vid.* Artículo 83 del R536/2014.

PARTE I (AEMPS & CEIm)	PARTE I (AEMPS)	PARTE II (CEIm)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carta de presentación</li> <li>• Formulario de solicitud</li> <li>• Autorización del promotor al solicitante (si aplica)</li> <li>• Resumen del protocolo</li> <li>• Protocolo</li> <li>• Manual del Investigador o Ficha técnica</li> <li>• Asesoramiento científico y Plan de Investigación pediátrica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorización del promotor del ensayo clínico previo o fabricante del producto en caso de referencia cruzada a un PEI</li> <li>• Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación o medicamento auxiliar (si aplica)</li> <li>• Expediente del medicamento en investigación / no investigado</li> <li>• Etiquetado del medicamento</li> <li>• Pago de la tasa a la AEMPS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentos en relación a los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de sujetos.</li> <li>• Documentos de Hoja de Información y Consentimiento Informado</li> <li>• Documento de Idoneidad de Investigadores</li> <li>• Documentos a aportar en cada centro (CV del Investigador Principal e Idoneidad de las Instalaciones)</li> <li>• Póliza de seguro</li> <li>• Memoria Económica</li> <li>• Prueba del pago de la tasa del CEIm, si aplica.</li> </ul>

Figura 18. Listado de documentación y organismo evaluador para Parte I y Parte II.  
(elaboración propia)

La evaluación de la parte I está destinada a datos sobre calidad, no clínicos, farmacológicos y toxicológicos, así como datos clínicos mientras que la parte II enfocada a la evaluación del cumplimiento de los requisitos del consentimiento informado, las compensaciones a los sujetos e investigadores, estrategias de reclutamiento, protección de los datos personales, idoneidad de los equipos que realizarán el ensayo clínico así como de las instalaciones en las que se realizarán, indemnización por daños y perjuicios y cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo.

Alcanzado este punto en el que el marco teórico de la cuestión nos ha conducido a la conclusión de que en la evaluación de un ensayo clínico por el RD1090/2015 los roles y responsabilidades quedaron definidos por la AEMPS, en el memorando de colaboración (figura 18), cabe destacar que en las evaluaciones iniciales de un ensayo clínico por el CEIm, solo el 22,9%<sup>621</sup> de las evaluaciones emiten un dictamen positivo sin aclaraciones;

<sup>621</sup>Vid. 30ª Publicación de BDmetrics. En línea: <https://www.medicamentos-innovadores.org/servlet/medicamentosinnovadores/HistoricoInformesBest.html>.

este dato nos sugiere que hay un nicho de mejora en el que se podría trabajar, si se espera cumplir los objetivos establecidos por el RD1090/2015, con relación a la disminución de la burocracia y los tiempos de evaluación de un ensayo clínico. En línea con esta idea, los promotores de ensayo clínico también son responsables de ello, ya que pueden contribuir al éxito de las normativas actuales tanto en España como en la Unión Europea. Los promotores de ensayo clínico deben perseguir una mejora de sus procesos de control en el tipo de aclaraciones recibidas, para evitar aclaraciones reiterativas que podrían afectar a los tiempos de obtención del dictamen inicial por parte del CEIm. Si los promotores de ensayo clínico fueran conscientes de los tipos de aclaraciones recibidas, y establecieran mecanismos de mejora para evitar la recepción de aclaraciones recurrentes, podría aumentarse el número de estudios aprobados sin aclaraciones, y, por consiguiente, una disminución de la carga burocrática en los CEIm, así como una potencial reducción en los tiempos de evaluación la obtención de la autorización inicial de un ensayo clínico en España.

El aumento del número de estudios con un dictamen inicial sin aclaraciones y la disminución de la carga burocrática que conlleva la gestión de las aclaraciones ayudaría a seguir posicionando a España en un mejor lugar del que ya nos encontramos en términos de competitividad respecto a otros países de la Unión Europea.

## **II. Desarrollo del proyecto *iFox***

En la afiliada española de AbbVie se desarrolló el proyecto *iFox* con el fin de contribuir a la disminución de la burocracia y tiempos de evaluación. En el proyecto *iFox* se realizó un análisis de todas las aclaraciones recibidas y se creó una base de datos en el departamento de *Clinical Site Management* de AbbVie España con todas las aclaraciones recibidas por parte de los CEIm con relación a la evaluación de la parte II de todos los ensayos clínicos con medicamentos evaluados bajo el RD1090/2015 con la finalidad de:

- Obtener una base de datos para todas las aclaraciones recibidas en la afiliada española por parte de los CEIm.

- Elaborar una herramienta que permitiese dar respuestas consistentes a las aclaraciones a los diferentes CEIm junto con un incremento de la eficiencia dentro de la compañía.
- Mejorar el control de las aclaraciones recibidas por parte de los CEIm a la parte II.
- Mejorar la comunicación entre las diferentes unidades dentro de la compañía encargadas de la puesta en marcha y desarrollo de ensayos clínicos.

Para el desarrollo de la base de datos, se realizó una revisión de todos los ensayos clínicos que habían sido evaluados por un CEIm bajo el RD1090/2015 desde la entrada en vigor, el 13 de enero de 2016, hasta el 5 de marzo de 2022<sup>622</sup>. El proyecto con la compañía biofarmacéutica AbbVie se dividió en diferentes etapas:

- Etapa 1: Planteamiento del proyecto y definición del tamaño muestral.
- Etapa 2: Creación del registro modelo para la base de datos *iFox*
- Etapa 3: Evaluación e inclusión en el registro de las aclaraciones recibidas tanto en presentación inicial como modificaciones sustanciales.
- Etapa 4: Desarrollo de un cuadro de mandos (*en adelante, dashboard*).

### **1. Etapa 1: Planteamiento del proyecto y definición del tamaño muestral.**

En la etapa inicial del proyecto se decidió dar nombre al proyecto bajo el nombre de «*Proyecto iFox*», y se utilizó el REec para definir el número de estudios a ser analizados e incluidos en el proyecto *iFox*, siendo dicho número, todos los estudios aprobados por la AEMPS para AbbVie. A modo de recordatorio, el REec, contiene la información de todos los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España desde el 1 de enero de 2013. En concreto para la compañía farmacéutica AbbVie, el número de estudios incluidos era de un total de 161 resultados hasta el 5 de marzo de 2022.

Inicialmente, en el planteamiento del proyecto *iFox* y definición del tamaño muestral, se revisó la posibilidad de hacer un análisis de los 161 estudios de AbbVie (Figura 19) que se encontraban incluidos en el REec, pero parte de estos estudios habían sido evaluados o comenzado a ser evaluados por la normativa anterior, el RD223/2004. Con la llegada del RD 1090/2015 finalizó la necesidad de que para recibir la autorización inicial en

---

<sup>622</sup>Fecha límite para la revisión de toda la información disponible y lanzamiento de la base de datos dentro de la compañía como parte de esta tesis doctoral para la obtención de la mención industrial.

España un ensayo clínico multicéntrico, el comité de ética e investigación de cada centro sanitario participante tuviese que emitir un informe favorable, para que posteriormente el comité de ética de referencia emitiese su dictamen general en nombre de todos los comités de ética de los centros participantes en el estudio. Gracias al RD1090/2015, con el fin de disminuir la burocracia, se estableció que únicamente un CEIm acreditado por la AEMPS, emitiría su dictamen positivo, siendo este, único y vinculante a todos los centros participantes en el estudio.<sup>623</sup>

El nuevo modelo de evaluación simplificó el proceso para la autorización de ensayos clínicos y el número de aclaraciones por parte de los comités a los promotores de ensayos clínicos. El RD1090/2015 se aplicó a todas las solicitudes de autorización de un ensayo clínico y a las solicitudes de modificaciones sustanciales o notificaciones referentes a los ensayos clínicos autorizados que estuviesen a partir del 13 de enero de 2016.

Debido a que los 161 estudios no habían sido evaluados en su totalidad bajo el RD1090/2015, el tamaño muestral se vio disminuido para el desarrollo de *iFox*.

---

<sup>623</sup> Cfr. Artículo 12.2.a. de RD1090/2015.

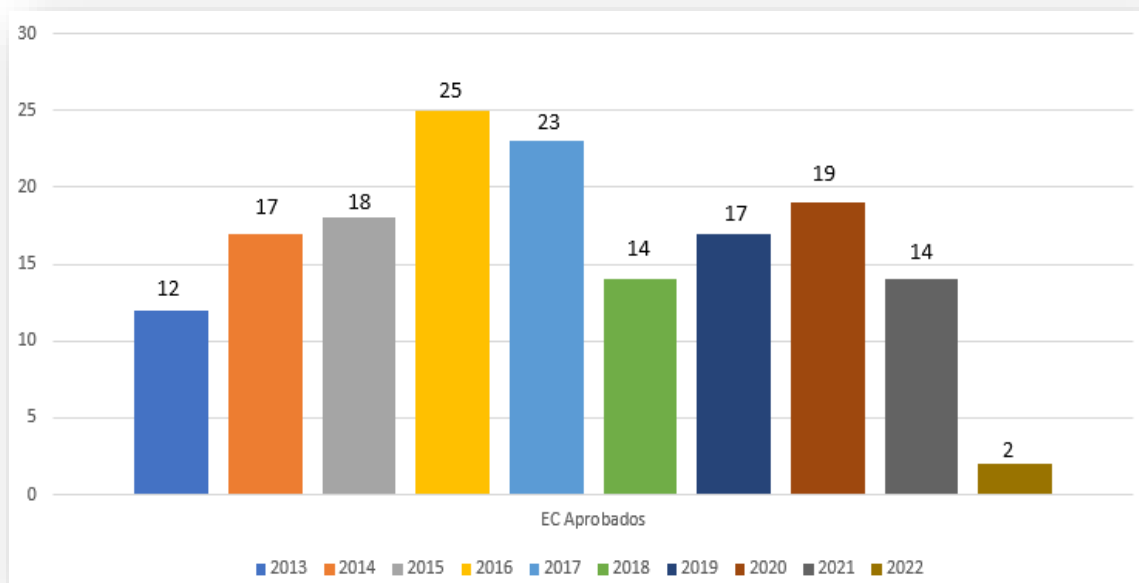


Figura 19. Distribución del número de ensayos clínicos aprobados por la AEMPS a AbbVie frente al año de aprobación (elaboración propia).

Basándonos en la distribución recogida en la figura 19, y de acuerdo con la figura 20, de los 161 estudios, la decisión de qué estudios debían ser analizados e incluidos en la base de datos *iFox* fue:

- Estudios que fueron autorizados antes del 12 de enero de 2016 no fueron incluidos en la base de datos *iFox* por no haber sido evaluados bajo los criterios marcados por el RD1090/2015 (*Vid.* figura 20, Estudios no RD1090/2015).
- Los estudios clasificados como “No *iFox*” (figura 20), son 5. Podrían haberse clasificado dentro de los estudios en *iFox*. No obstante, dichos estudios no fueron manejados directamente por personal de AbbVie, si no por empresas subcontratadas para ello. En el momento del desarrollo del proyecto no se tenía toda la información al respecto para poder ser incluidos en la base de datos, y por ello fueron excluidos del análisis.

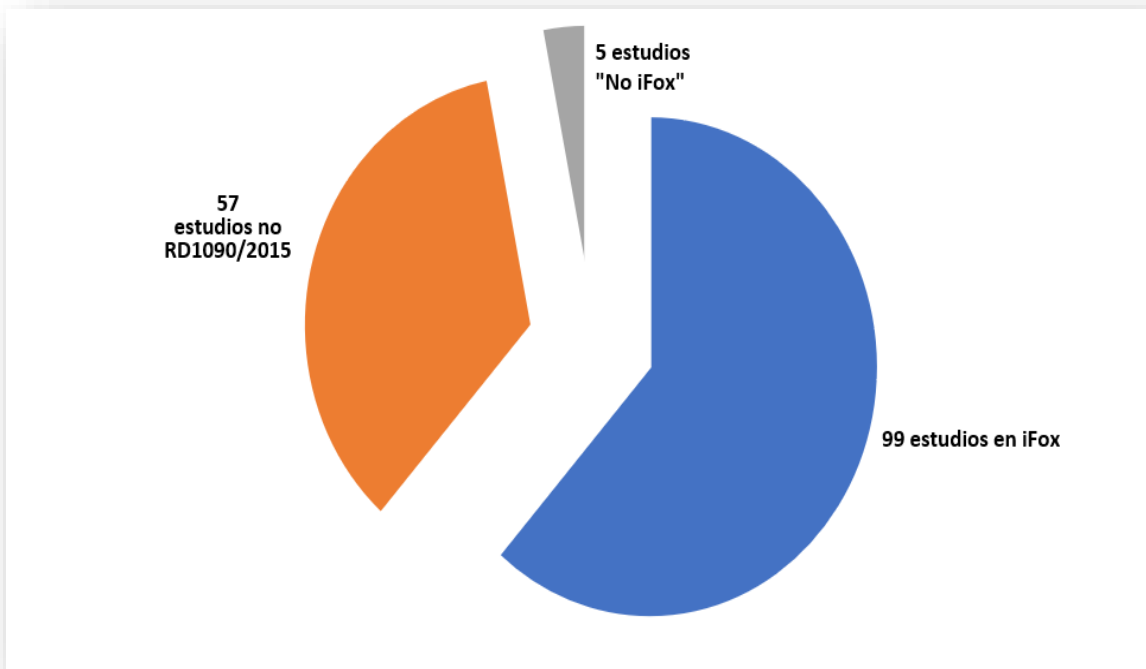


Figura 20. Distribución de los 161 estudios (elaboración propia).

La etapa 1 de “*planteamiento del proyecto y definición del tamaño muestral*” quedó finalizada en el momento en el que se definió el tamaño muestral de este proyecto, con un total de 99 ensayos clínicos de carácter internacional y multicéntrico.

## **2. Etapa 2: Creación del registro modelo para la base de datos.**

Una vez definido el tamaño muestral de estudios para la inclusión en la base de datos *iFox*, se trabajó en la segunda etapa del proyecto que consistió en la creación de la plantilla para generar el registro maestro de todos los datos que se incluirían en la base de datos *iFox* en un futuro.

La plantilla para el registro se compuso de dos hojas de Excel diferentes (figura 21 y figura 22). La finalidad de la primera de ellas (figura 21) fue la generación de un registro de todas las aclaraciones recibidas con las siguientes clasificaciones:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Study Number	Molecule	Therapeutic Area	Ethic Committee	Submission #	Quarter & Year CA/EC approval letter	EC Submission date	EC Approval date	Affected document	Clarification Type	Clarification Subtype	EC clarification	SSU Response

Figura 21. Plantilla de registro maestro (elaboración propia).

- Código del protocolo de estudio del promotor (columna A).
- Nombre de la molécula en investigación (columna B).
- Área terapéutica (columna C).
- Comité de ética (CEIm) (columna D): El listado de CEIm añadido en esta columna corresponde al listado de CEIm acreditados por la AEMPS en el mes de diciembre de 2021.
- Número de envío (columna E): La clasificación en esta columna que se puede escoger es inicial si es la primera presentación del estudio al CEIm o bien número consecutivos del 2 al 99 para otros tipos de presentaciones sustanciales realizadas.
- Trimestre y año en el que se recibió la aprobación (columna F).
- Fecha de envío al comité (columna G) y Fecha de aprobación del comité (columna H): Para cada uno de los estudios se incluirá la fecha de la presentación al CEIm y en qué fecha se recibió el dictamen por parte del CEIm a la presentación inicial o modificación sustancial.
- Documento afectado (columna I): En esta columna se incluyó un desplegable con los diferentes documentos que son susceptibles de ser presentados a un CEIm de acuerdo con el anexo I de la AEMPS<sup>624</sup>. Las diferentes opciones que se incluyeron en esta columna fueron: material de reclutamiento, hoja de información y consentimiento informado, idoneidad de los investigadores, idoneidad de las instalaciones, *Curriculum Vitae*/Certificado de Buenas Prácticas Clínicas, certificado de la póliza del seguro, memoria económica, tasa del comité de ética, sinopsis del protocolo en castellano.

<sup>624</sup>Vid. Documento del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM. En línea: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf>

- Tipo de aclaración (columna J) y Sub-tipo de aclaración (columna K): Basado en el listado anteriormente mencionado, el tipo de aclaración y subtipo de aclaraciones permiten clasificar aún más el motivo de la aclaración. Por ejemplo:

Columna I	Hoja de información y consentimiento informado
Columna J	Hoja de información y consentimiento informado <b>PRINCIPAL</b>
Columna K	Hoja de información y consentimiento informado <b>PRINCIPAL</b> _XXX <sup>625</sup>

Tabla 4. Ejemplo de cómo clasificar los documentos en iFox

- Aclaración recibida del CEIm (columna L): La finalidad de esta columna es la inclusión de la aclaración recibida.
- Respuesta proporcionada al CEIm (columna M): La finalidad de esta columna es la inclusión de la respuesta dada al CEIm.

Las categorías incluidas en la segunda hoja que se elaboró para ser incluida en la plantilla del registro maestro, de todos los datos que se incluirían en la base de datos iFox, pueden ser revisadas en la figura 22. Esta hoja se diseñó con la finalidad de crear un registro de los estudios que habían recibido una autorización inicial sin aclaraciones por parte del CEIm.:

	A	B	C	D	E	F	G
1	Study Number	Molecule	Therapeutic Area	Ethic Committee	Quarter & Year CA/EC approval	EC Submission date	EC Approval date

Figura 22. Plantilla de registro maestro (elaboración propia).

- Código de protocolo de estudio del promotor (columna A).

<sup>625</sup>“\_XXX” permite conocer la parte afectada del documento como por ejemplo el texto legal o el texto relativo a la información del estudio.

- Nombre de la molécula en investigación (columna B).
- Área terapéutica (columna C).
- Comité de ética (CEIm) (columna D): El listado de CEIm añadido en esta columna corresponde al listado de CEIm acreditados por la AEMPS en el mes de diciembre de 2021.
- Trimestre y año en el que se recibió la aprobación (columna E).
- Fecha de envío al comité (columna F) y Fecha de aprobación del comité (columna G): Para cada uno de los estudios se incluirá la fecha de la presentación al CEIm y en qué fecha se recibió el dictamen por parte del CEIm a la presentación inicial o modificación sustancial.

### **3. Etapa 3: Evaluación e inclusión en el registro de las aclaraciones recibidas tanto en presentación inicial como modificaciones sustanciales.**

Una vez que se alcanzó el objetivo de la etapa 2, y se definió el modelo de la plantilla para el registro maestro, se procedió a analizar y completar con los 99 estudios de AbbVie elegidos como muestra de este proyecto en la etapa 1.

Por motivos de confidencialidad no se mencionará en esta tesis doctoral el número de estudios que recibieron aclaraciones por parte del CEIm a su evaluación inicial o posteriores presentaciones con cambios sustanciales que requirieron evaluación. Por el mismo motivo, no se mencionará el número total de aclaraciones que se recibieron por parte del CEIm, por lo que se considera que la base total del número de aclaraciones recibidas fue un 100%. Partiendo de un 100% de aclaraciones recibidas, no todas fueron incluidas en la base de datos *iFox* debido a:

- Alrededor del 25% de aclaraciones recibidas por parte del CEIm no requirieron ninguna acción por parte AbbVie en el documento que la estaba recibiendo ya que pudieron ser resueltas proporcionando una explicación al CEIm o bien no se han considerado de ayuda o soporte para ser incluidas en la base de datos *iFox*.
- El porcentaje de aclaraciones incluidas en *iFox* fue de aproximadamente un 75%. Estas aclaraciones requirieron acciones por parte de AbbVie y modificaciones en el documento afectado para poder resolver esta aclaración al CEIm.

Tras la inclusión de datos y la obtención de estas primeras métricas en el departamento de *Clinical Site Management* en la afiliada española de AbbVie desde la implementación del RD1090/2015 el 16 de enero de 2016, se pudo comenzar con la última etapa de este proyecto.

#### **4. Etapa 4: Desarrollo de un cuadro de mandos**

La inteligencia empresarial (en inglés, *Business Intelligence* o BI) ayuda a las organizaciones a analizar datos históricos y actuales, permitiendo extraer conocimientos útiles de una manera rápida para la toma de decisiones estratégicas<sup>626</sup>. Las herramientas de inteligencia empresarial hacen que esto sea posible gracias al procesamiento de grandes conjuntos de datos en varios orígenes y mostrar las conclusiones en formatos visuales fáciles de comprender y compartir en los llamados cuadro de mandos o *dashboard*. Por este motivo, una vez alcanzado el final de la etapa 3, se decidió incluir todos los datos obtenidos en una herramienta de inteligencia empresarial para que el acceso e interpretación de los datos fuese más rápido y visual para los usuarios.

La aplicación informática que se escogió para el desarrollo del *dashboard* fue *Power BI* de Microsoft<sup>627</sup>. *Power BI* es una herramienta predictiva, inteligente y de gran apoyo, capaz de traducir los datos en gráficas, paneles o informes tal y como otros sistemas de inteligencia empresarial que pueden ser compartidos dentro de la organización para llevar a cabo toma decisiones acertadas a corto, medio y largo plazo para la compañía con relación al manejo de las aclaraciones recibidas de los CEIm a la parte II.

El acceso a los datos puede ser desde diferentes fuentes tales como una tabla Excel, Salesforce, Dynamic CRM, Google Analytics, etc. facilitando tener toda la información en una única visualización. Para el desarrollo de este proyecto, en las etapas anteriores se ha explicado que la aplicación elegida para la recogida de los datos fue Microsoft Excel dado que una de las mayores ventajas de *Power BI* es exactamente su integración con

---

<sup>626</sup>Cfr. J. DEL BARRIO, «Capítulo 14: Nuevas tecnologías aplicas a la investigación con ensayos clínicos», C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), «Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías», Merck, 2017, Sin paginación.

<sup>627</sup>Vid. Para más información la información en línea:  
<https://powerbi.microsoft.com/es-es/>.

Excel, pues los datos se pueden exportar y conectar con los paneles de *Power BI* en tiempo real.

Una vez tomada la decisión de que *Power BI* sería la herramienta elegida para el desarrollo de *iFox*, se comenzó a trabajar en el tratamiento de los datos y búsqueda de la mejor forma de poder realizar análisis por los miembros de la compañía.

#### a) *iFox*

La estructura de *iFox*, así como las diferentes funcionalidades de cada página y el motivo por el que se desarrolló se revisarán a lo largo de esta parte final del trabajo. Para comenzar, la estructura definida para las páginas de *iFox*<sup>628</sup> fue la siguiente:

1. ¡Selecciona tu mejor CEIm! (figura 23)
2. ¡Prepara tu presentación! (figura 24)
3. ¿Ya respondida? (figura 25)
4. Mejoras (figura 26)
5. Métricas trimestrales. (figura 27)

#### 1) *iFox: ¡Selecciona tu mejor CEIm!*

La primera página de *iFox* llamada «*¡Selecciona tu mejor CEIm!*», (en la figura 23, «Select your best EC!») fue diseñada con la finalidad de poder encontrar el CEIm más apropiado para un nuevo estudio basado en situaciones experiencias previas, tales como si ya el CEIm había trabajado con una molécula de *AbbVie* o el área terapéutica del nuevo estudio, ya que la similitud en algunos aspectos de los documentos pertenecientes a la parte II podrían ayudar al CEIm a comprender y mejorar los procesos y la forma de trabajo de *AbbVie*.

---

<sup>628</sup>Hay secciones de las imágenes que por motivos de confidencialidad se han ocultado para la redacción del presente capítulo. La información confidencial aparecerá tapada con cuadros de color naranja en los que se indica el tipo de información que se encuentra dentro del sistema real en la compañía.

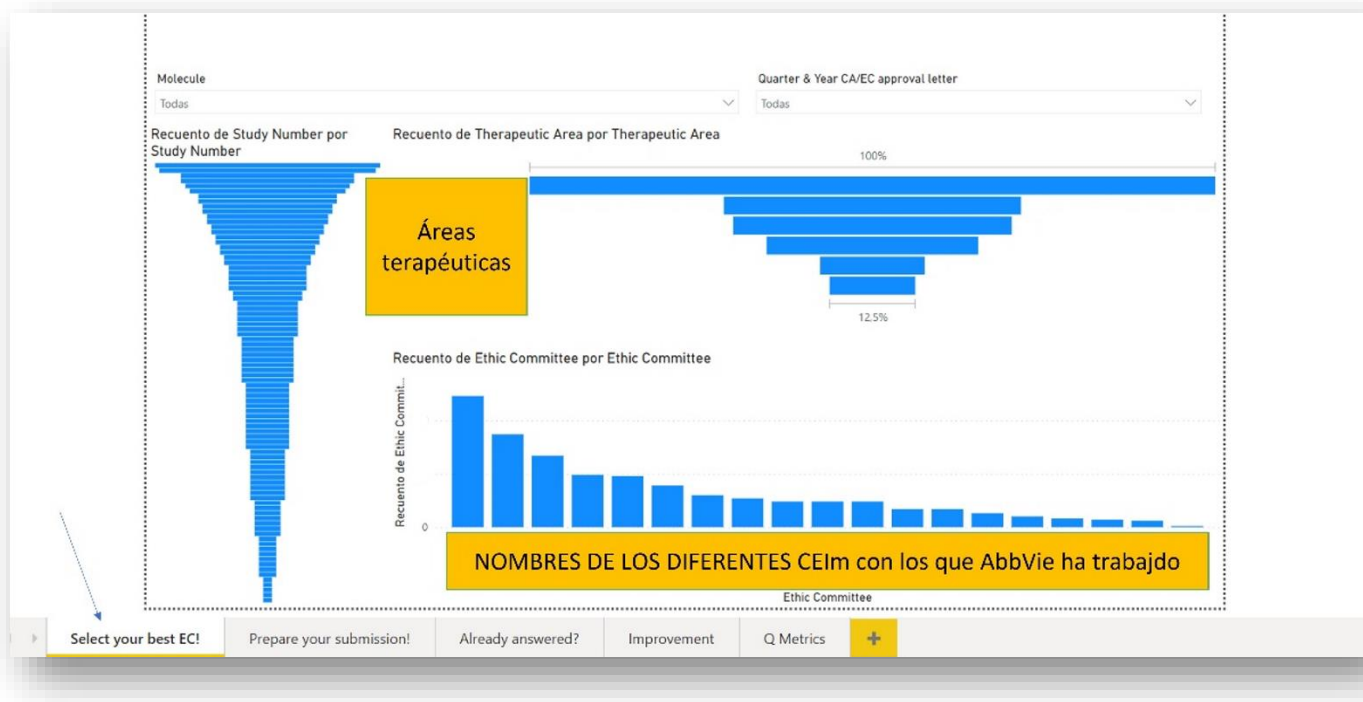


Figura 23. Vista de iFox para la página “¡Selecciona tu mejor CEIm!”

## 2) iFox: ¡Prepara tu presentación!

La segunda página de *iFox* «¡Prepara tu presentación!» (en la figura 24, «Prepare your submission!») perseguía mediante su diseño proporcionar al usuario, tras haber realizado el análisis de la página 1 de *iFox*, una revisión de las aclaraciones recibidas del CEIm seleccionado para estudios previos.

El diseño de la segunda página, tras la selección del CEIm en el desplegable, permitía visualizar los tres tipos de gráficas interactivas que se muestran en la figura 24, mostrando al instante toda la información disponible del CEIm seleccionado:

1. El tipo de documento que había recibido más aclaraciones, por parte del CEIm, en los estudios que había evaluado (Gráfica llamada *Affected document*).
2. Los diferentes estudios que dicho CEIm había evaluado de AbbVie (Gráfica llamada *Study Number*).
3. Las moléculas con las que se ha trabajado con este CEIm (Gráfica llamada *Molecule*).

Los filtros o variables que se pueden seleccionar en esta misma página son el tipo y subtipo de aclaración, el año y el trimestre en el que se recibió el dictamen positivo para

permitir al usuario entender los motivos y en qué periodo temporal ocurrieron. Por último, debajo de estos filtros que incluyen los diferentes documentos que son susceptibles de ser presentados a un CEIm como parte II, la información que se puede encontrar en *iFox*:

- Columna 1 o número de presentación: Indicando en el momento en el que se recibe la aclaración, si bien en la evaluación inicial o el número de modificación sustancial en la que ocurrió.
- Columna 2 o aclaración recibida: Muestra la aclaración recibida del CEIm.
- Columna 3 o respuesta proporcionada: Muestra la respuesta proporcionada al CEIm por parte de AbbVie.

Con esta página y su diseño se buscó encontrar un mecanismo de ayuda a los usuarios de *iFox* encargados de preparar presentaciones de ensayos clínicos, ya fueran iniciales o sustanciales a un CEIm, con la finalidad de ayudar a evitar aclaraciones recibidas en el pasado y que podrían ser evitadas para un nuevo estudio.

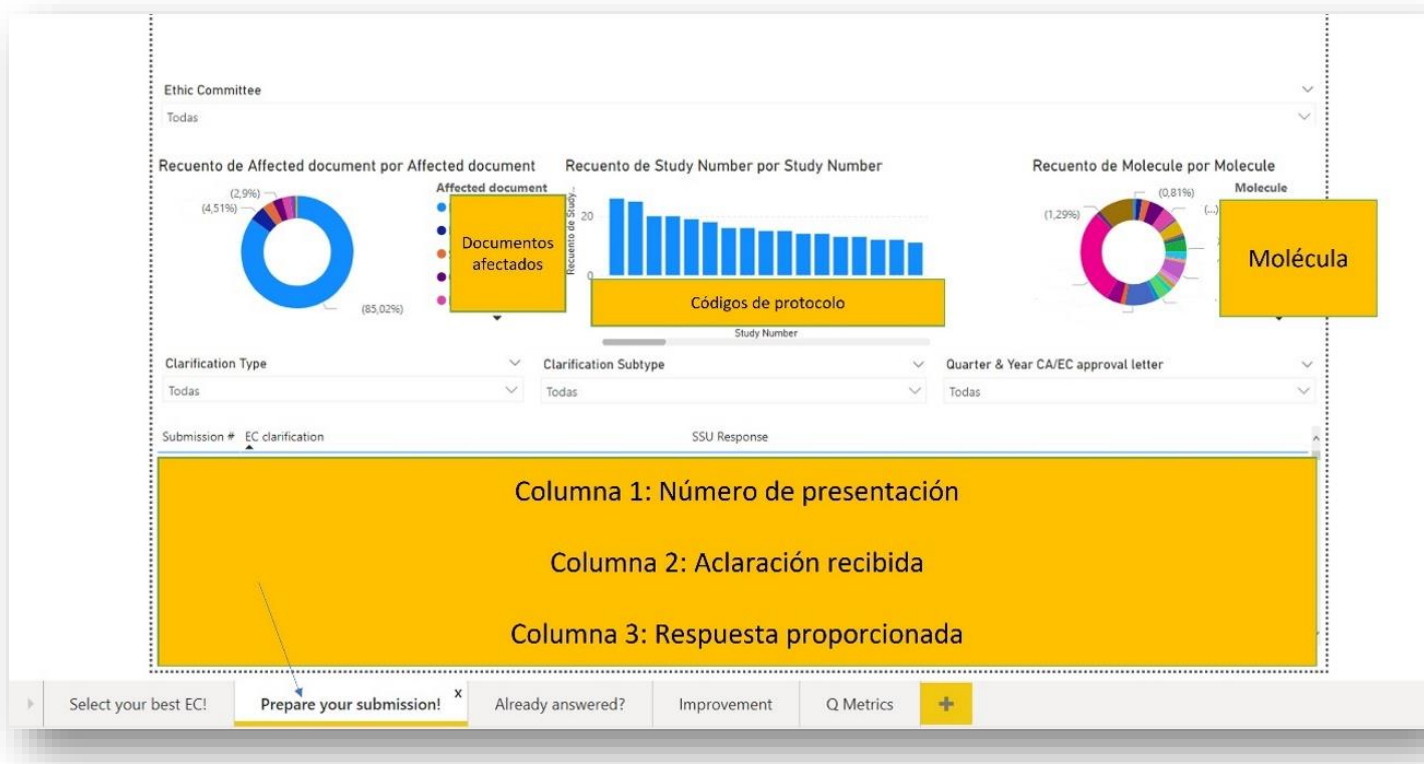


Figura 24. Vista de iFox para la página “¡Prepara tu presentación!”

### 3) *iFox*: ¿Ya respondida?

En la tercera página de *iFox* titulada como «¿Ya respondida?», (en la figura 25, «Already answered?») se incluyó un primer filtro que permitía al usuario situarse en un trimestre de un año en concreto y, genera de modo automático, un listado de documentos que fueron afectados en dicho periodo. En el listado de documentos, gracias al diseño de *iFox*, se hizo posible seleccionar el documento de interés del usuario para consultar en la tabla de la derecha el código de estudio, la aclaración recibida y la respuesta proporcionada al CEIm.

La página «¿Ya respondida?» fue diseñada con la finalidad de proporcionar información de las aclaraciones ya resueltas en el pasado, para que el usuario pudiese consultarlas y responderlas del mismo modo que se hizo en el pasado, manteniéndose de este modo la consistencia ante aclaraciones similares por parte de los CEIm.

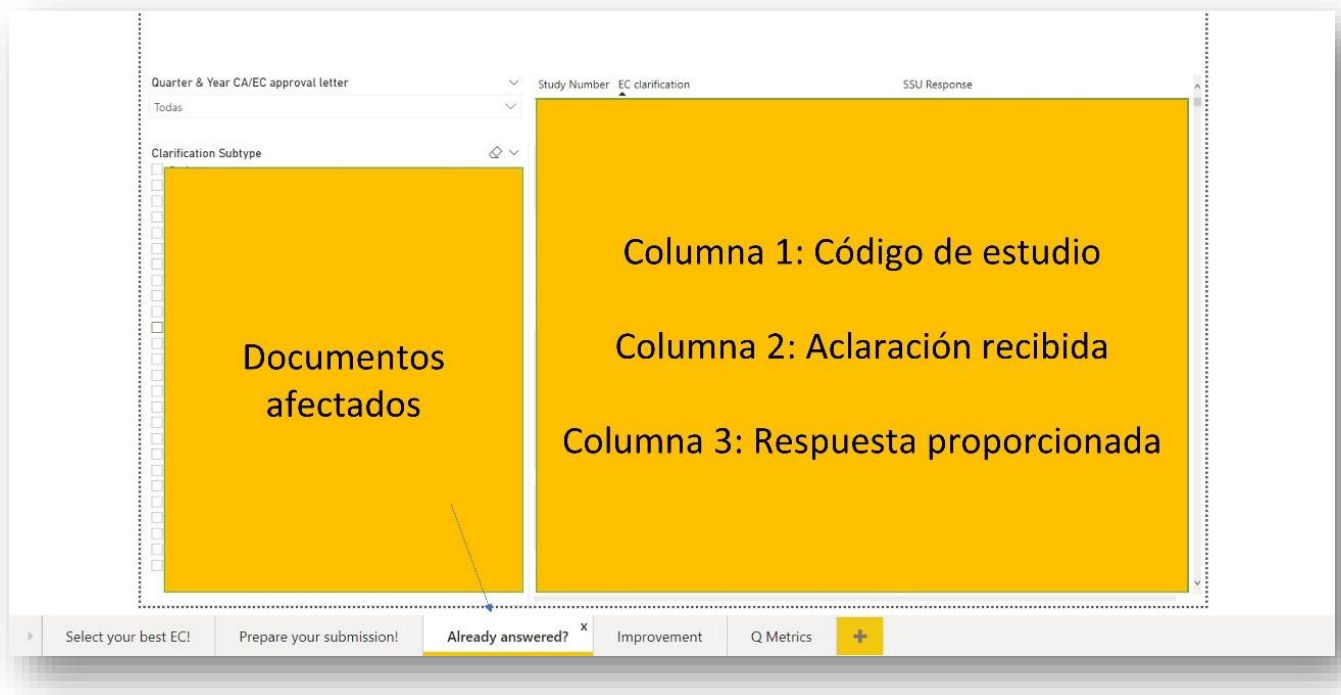


Figura 25. Vista de *iFox* para la página “¿Ya respondida?”

#### 4) *iFox: Mejoras.*

Por último, las dos últimas páginas han sido diseñadas para mejorar y controlar los procesos internos.

La página llamada «Mejoras», (en la figura 26, «Improvement»), es similar en formato al de la «¿Ya respondida?», con la diferencia de que se incluyó un filtro para el trimestre y el año. Con esta página se pretendía, a través de *iFox*, detectar áreas de mejora en la elaboración de los documentos destinados a la parte II.

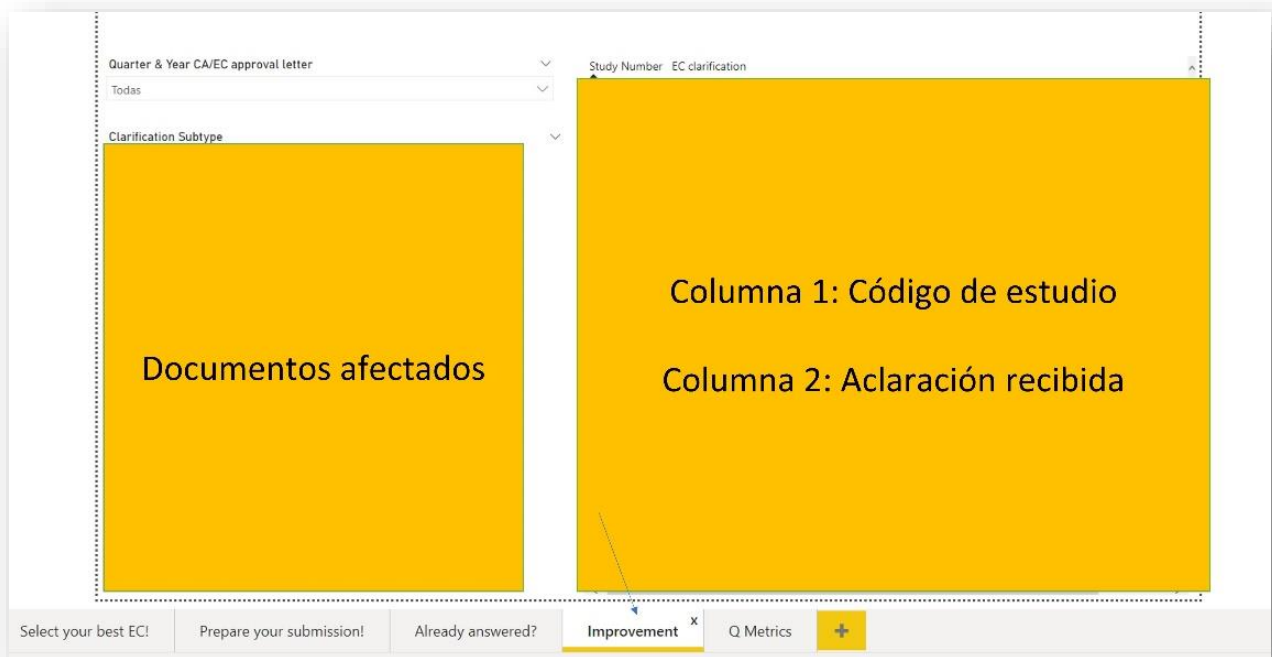


Figura 26. Vista de iFox para la página “Mejoras”.

#### 5) *iFox: Métricas trimestrales.*

Esta última página, (en la figura 27, «Q Metrics») se desarrolló con la finalidad de permitir a los gerentes de la compañía la obtención de métricas en tiempo real. Para ello, en la última página de *iFox*, las diferentes gráficas incluidas son:

- Gráfica 1 “Quarter and Year CA/EC approval letter”: Selección del trimestre y año deseados a revisar.
- Gráfica 2 “Study number”: Se mostraban todos los estudios presentados en el trimestre y año seleccionados en la gráfica 1. La barra mostraba el número total

de aclaraciones recibidas para ese estudio en concreto en el trimestre del año seleccionado.

- Gráfica 3 “Clarifications subtype”: Cuando el usuario seleccionaba un estudio de la gráfica número 2, en esta gráfica número 3 aparecían los documentos que habían recibido una aclaración.
- Gráfica 4 “Studies approved without queries”: En la izquierda de la gráfica se incluyó un filtro de trimestre y año, seleccionando el periodo que el usuario deseaba visualizar se mostraría en la gráfica, en modo de tabla, el código de estudio y el área terapéutica al que pertenecía. Esta gráfica mostraba el número de estudios para ese trimestre que habían sido presentados por primera vez y no habían recibido aclaraciones por parte del CEIm.

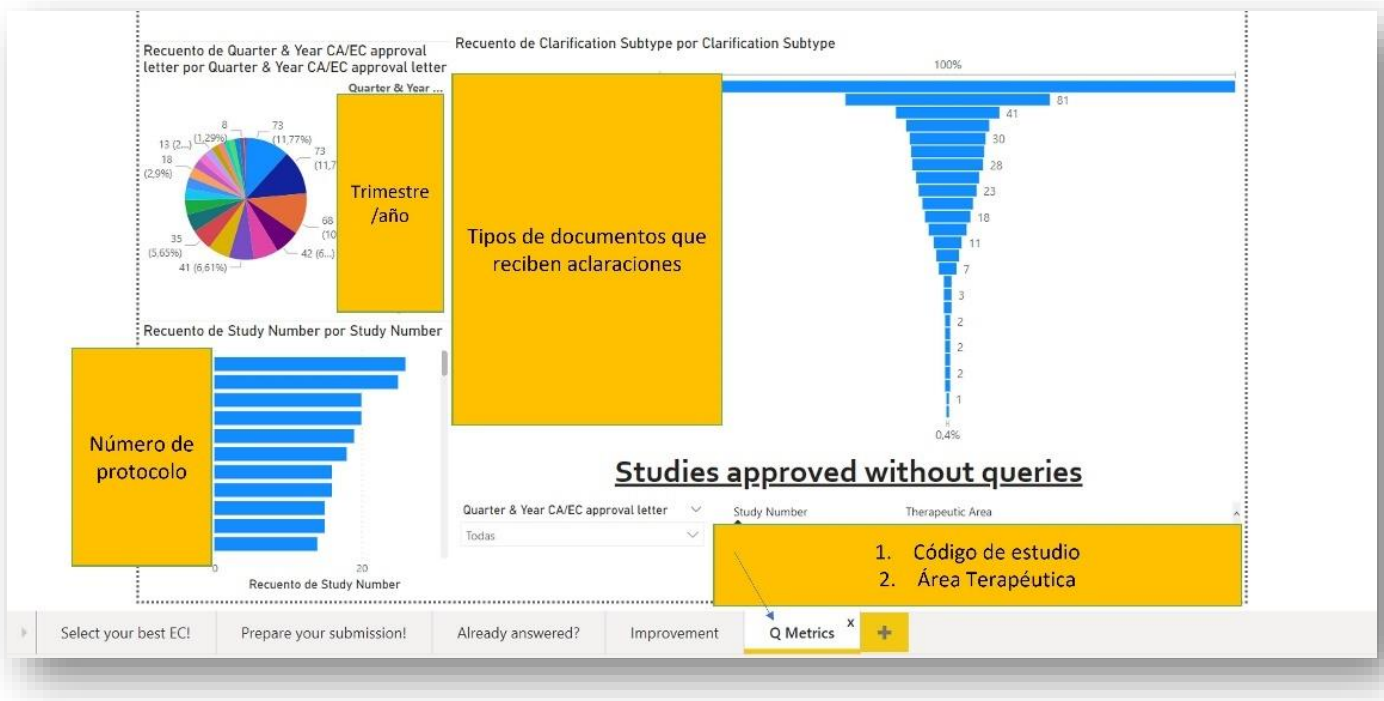


Figura 27. Vista de iFox para la página “Métricas Trimestrales” (elaboración propia).

### III. Resultados del proyecto *iFox*

El proyecto *iFox* fue desarrollado a lo largo del año 2021 y 2022 en el departamento de *Clinical Site Management* de la compañía biofarmacéutica AbbVie en su afiliada española.

La fecha en la que se marcó el final del mencionado análisis de datos retrospectivo, y el diseño en Power BI de *iFox*, fue el 5 de marzo de 2022. Desde la fecha indicada en adelante, todos los empleados del departamento de *Clinical Site Management* encargados de la presentación de ensayos clínicos en España fueron entrenados en la nueva herramienta, e incluida en sus procesos de trabajo con el mismo objetivo que tenía el proyecto *iFox* en sus inicios:

- La disminución en el número de aclaraciones recibidas por parte de los CEIm durante la evaluación de la documentación de Parte II.
- Aumentar el número de ensayos clínicos aprobados sin aclaraciones y/o la reducción de aclaraciones reiterativas recibidas por parte de los CEIm.
- Contribuir a conseguir los propósitos con los que fue elaborado el RD1090/2015, con relación a la reducción de los tiempos de evaluación y los diferentes trámites burocráticos.

Tal y como se ha reseñado a lo largo del presente trabajo, la investigación clínica en España se encuentra en uno de los mejores momentos de su historia. Los centros investigadores, la administración pública y los promotores de ensayos clínicos tienen la responsabilidad de contribuir al desarrollo de un entorno idóneo que permita seguir creciendo a la investigación clínica. Gracias al proyecto *iFox*, desde la afiliada española de AbbVie, se pretende generar un aumento en la calidad de los documentos y procesos durante la presentación de sus ensayos clínicos, contribuyendo a que el RD1090/2015 pueda conseguir su objetivo en cuanto a la aceleración de los tiempos y la disminución de la burocracia. Por motivos de confidencialidad no se pueden exponer los resultados obtenidos gracias al desarrollo del proyecto *iFox* desde su implementación el 5 de marzo de 2022 hasta el 12 de enero de 2023<sup>629</sup>. A pesar de ello, las conclusiones generales obtenidas durante diferentes revisiones y presentaciones a diferentes roles dentro de la compañía fueron satisfactorias. *iFox* recibió una buena acogida dentro de la compañía y

---

<sup>629</sup>El 12 de enero de 2023 fue la fecha en la que se finalizó la redacción de este capítulo para la inclusión en la tesis doctoral con la finalidad de la obtención de la mención industrial.

se pretende seguir trabajando en su mejora e implementación como una herramienta predictiva para la presentación de ensayos clínicos dentro de la compañía.



Figura 28. Logo diseñado para el proyecto iFox y página de bienvenida del *dashboard*.

## CONCLUSIONES

**Primera.** - La salud es un concepto muy amplio, el cual es difícil de medir y describir en una sola definición por los motivos expuestos en el presente trabajo. Del mismo modo, el concepto salud está íntimamente relacionado con el medicamento, y, por tanto, han de ser considerados y analizados en conjunto, siendo la base de todo ello, el artículo 43 de la Constitución Española, y el derecho a la protección de la salud.

**Segunda.** – La investigación clínica es clave en la vida del medicamento. Sin la existencia de la investigación clínica las guías farmacoterapéuticas estarían condenadas a la obsolescencia, y, además, a la pérdida de nuevos posibles arsenales terapéuticos eficaces y seguros para enfermedades que podrían no tener ninguna alternativa terapéutica los pacientes que las sufren.

**Tercera.** - El marco jurídico que regula la investigación clínica y la farmacovigilancia en España permite obtener indicaciones para medicamentos seguros y eficaces, de los cuales, se desconocían dichas propiedades, o estaban socialmente reprobados como es el caso de la Talidomida.

**Cuarta.** – El desarrollo de las diferentes normas del medicamento en España pueden ser clasificadas para su estudio en las tres generaciones del medicamento, e incluso, de una cuarta generación emergente de estas normas de acuerdo a los trabajos publicados por DEL CASTILLO Y ENRÍQUEZ-FERNÁNDEZ. No obstante, al margen de las diferentes etimologías que puedan atribuirse a toda la normativa relacionada con la vida del medicamento, los organismos legisladores persiguen en todo momento la evidencia de eficacia y seguridad obtenida en un entorno de investigación clínica, así como el seguimiento de la seguridad posautorización, y comercialización, en manos de los consumidores- *los pacientes*-.

**Quinta.** – España es una gran potencia en el desarrollo de la investigación clínica de acuerdo a las diferentes fuentes y datos analizados como parte de esta tesis doctoral. De acuerdo a fuente utilizadas en este trabajo se está comenzado a reflexionar sobre la necesidad de la descentralización de los ensayos clínicos a otras zonas del país, ya que en la actualidad se desarrolla principalmente en las grandes ciudades de España. La idea de la descentración se debe al potencial de los centros sanitarios en otras regiones, así como al riesgo de exclusión de cierta parte de la población española. La quimera de la descentralización de la investigación clínica, a todas las regiones españolas, cobraría más sentido si se considera que estos fármacos podrían ser las posibles opciones terapéuticas del futuro. Este hecho es de elevado interés y reflexión, así como responsabilidad común, que todos los organismos participantes en el desarrollo de la investigación clínica, elaboren los mecanismos necesarios para permitir el acceso a todos los españoles a participar en estudios de investigación clínica.

**Sexta.** – De acuerdo a las fuentes revisadas en este trabajo, la historia de la investigación clínica puede ser vista desde diferentes puntos de vista totalmente diferenciados entre sí. En primer lugar, la *proto-investigación* clínica de PARÉ o LIND, entre otros, fue un tipo de investigación que permitió el desarrollo del conocimiento y el saber de un modo *ético*<sup>630</sup>. Por otro lado, se han evaluado en este trabajo diferentes sucesos históricos, ausentes de ética, relacionados con investigación en seres humanos. De este segundo tipo de investigación clínica ningún dato o conocimiento obtenido de ellos tiene valor científico, dado el uso de los seres humanos como una mera mercancía. A pesar de estos desastres relacionados con la investigación clínica, el conocimiento de la historia nos permite evitar que se vuelvan a cometer este tipo de situaciones. Sírvase de ejemplo que en los últimos cuarenta años, los organismos legisladores y las normativas elaboradas por los mismos persiguen la protección de la salud, y, en materia de investigación clínica, se persigue, encarecidamente, la protección del sujeto y la transparencia ante la sociedad de toda la investigación que se está llevando a cabo con la participación de seres humanos.

---

<sup>630</sup> Ético reseñando que ningún procedimiento o situación médica llevada a cabo estuvo en contra de los derechos humanos o el modo de tratarles ya que se hizo en aras del propio beneficio del paciente y los medios de la época. No obstante, este concepto de ético hay que tomarlo con ciertas distancias con relación a lo que se consideraría ético en la investigación clínica actual.

**Séptima.** – Las normas de Buena Práctica Clínica y su última versión -R2- fueron elaboradas debido al aumento de la complejidad y coste de los ensayos clínicos, además del desarrollo de tecnologías y procesos de gestión de riesgos. A pesar de esto, la versión R2, fue publicada en el año 2016, preparando el entorno a la llegada de las tecnologías en el ensayo clínico. No obstante, por el propio desarrollo de las tecnologías en la sociedad, así como de todas las adaptaciones de seguridad por la pandemia de COVID-19, podría estar en el punto de mira la versión R2 para una nueva revisión por asuntos tales como el abordaje de la telemedicina o el consentimiento informado en soporte electrónico en el ámbito de la investigación clínica.

**Octava.** – Las herramientas normativas en el régimen jurídico español son *relativamente* actuales, ya que el primer registro que se conoce es la ORD.1963, y hasta la llegada del RD944/1978 no podríamos considerar que se tuvo una norma bien definida y con los componentes necesarios para el desarrollo de una investigación clínica aceptable.

La llegada de la LGS supuso el inicio de la presentación de los datos de ensayos clínicos para la solicitud de la autorización de comercialización. Gracias a la LGS se comenzó a gestar un ambiente más enriquecedor en investigación clínica, y junto al RD561/1993, se inició una nueva era, la cual persiste hasta la actualidad. En la UE se comenzó a perseguir la estandarización de los procesos, primero con el RD561/1993 (transponiendo la D91/507/CEE), posteriormente con el RD223/2004 (transponiendo la D2001/20/CE), y en la actualidad, el RD1090/2015 (incluyendo el R536/2014) persiguiéndose además de la estandarización de los procesos regulatorios, la disminución de la burocracia y el aumento de la transparencia a los ciudadanos.

A modo comparativo, el periodo español de 1963 a 1986 podría ser definido como la primera generación de normas de investigación clínica española o el *periodo pre-europeo* ya que son medidas nacionales, y desde un punto de vista crítico, poco útiles o proteccionistas con los sujetos participantes en ensayo clínico. Por otro lado, con la llegada de la LGS y las posteriores normas de la UE podría considerarse el nacimiento de una segunda generación de normas de investigación clínica, que podríamos denominar como el *periodo europeo o periodo de la estandarización*. En este nuevo periodo se persigue avanzar en la UE como una zona geográfica única frente al resto de las grandes

regiones en el mundo. Estas dos generaciones de medicamentos claramente podrían ser englobadas en alguna de las generaciones de normas del medicamento que han sido analizadas en este trabajo. A pesar de esto, es importante diferenciarlas parcialmente, porque, aunque son normas relacionadas con la vida del medicamento, desde un punto de vista simplificador y solo centrados en la investigación clínica, esta proposición de dos generaciones del medicamento podría ayudar a entender las claras diferencias que existen en la historia del marco jurídico español de la investigación clínica.

**Novena.** – La norma básica que se encarga de la regulación de la investigación clínica en la actualidad es el R536/2014 en la Unión Europea, y en España el RD1090/2015, con sus pertinentes modificaciones. No obstante, la expansión del conocimiento y la existencia de los diferentes productos necesarios a ser investigados– y sus normativas específicas- genera la necesidad de comprender un marco normativo más amplio. Los productos de los cuales hay que tener conocimiento y han sido revisados en este trabajo son los productos sanitarios, los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, las terapias avanzadas y/o los organismos modificados genéticamente, así como la investigación clínica para medicamentos de uso veterinario. Los mecanismos de evaluación para la investigación clínica con productos sanitarios y productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* están siendo desarrollados en la actualidad en la Unión Europea, y los próximos años serán elevadamente interesantes al respecto. Con relación a los organismos modificados genéticamente son un foco de interés y desarrollo, de los cuáles se espera, que, por parte de los organismos legisladores, se produzca una puesta a punto de las estrategias de evaluación y procesos a seguir para ser competitivos en este aspecto desde la Unión Europea. Por último, la investigación con medicamentos veterinarios no es el objetivo de este trabajo, pero es significativo remarcar que la investigación realizada en animales, o lo medicamentos administrados en ellos, pueden afectar a la salud de los ciudadanos como consumidores de las carnes de dichos animales o productos derivados de ellos.

**Decima** – La pandemia de Sars-COV-2 fue un desastre sanitario global. La pandemia puso en jaque a los gobiernos, y a todos los intervinientes en investigación clínica. El desarrollo de tratamientos frente a la enfermedad y vacunas que ayudasen a frenar la

transmisión fue una prioridad en todo el mundo. Desde la perspectiva de esta tesis doctoral habría que reseñar:

- La rápida adaptación de los ensayos clínicos en marcha mediante las guías emitidas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, y la Agencia Europea del Medicamento, para los promotores de ensayos clínicos con la finalidad de garantizar la continuidad de los pacientes en tratamiento con un fármaco experimental.
- La apertura a nuevas vertientes en la investigación clínica como la monitorización remota de los datos. Este cambio supondrá un cambio de paradigma en la realización y comprensión de la investigación clínica actual.

**Decimoprimer.** -Los ensayos clínicos realizados en España de acuerdo a las fuentes en este trabajo son promovidos mayoritariamente por la industria farmacéutica, el 78% del total, de los cuales el 94% son de carácter internacional. Tal y como se ha indicado a lo largo del trabajo, los ensayos clínicos buscan evidenciar la seguridad y eficacia del fármaco en investigación, ya que dichos datos serán utilizados para la solicitud de autorización de comercialización en las diferentes regiones.

La seguridad es un factor determinante, y en los casos en los que el fármaco sea una mezcla de administración parenteral un incorrecto manejo del fármaco o su preparación podría causar eventos en el paciente que podrían ser atribuidos a la falta de seguridad del fármaco y no a un error en el manejo o preparación de la mezcla de administración parenteral.

Las compañías farmacéuticas seleccionarán centros, en los que se llevará a cabo su ensayo clínico, en los que se asegure que el personal y los procedimientos en el manejo de las mezclas de administración parenteral son los adecuados para los fármacos en investigación. Se perseguirá disminuir todas aquellas situaciones que puedan afectar al perfil de seguridad del fármaco en investigación y los resultados finales. A pesar del trabajo a realizar por las compañías farmacéuticas para seleccionar centros de calidad, no existe ningún convenio global o en la Unión Europea con relación a los procedimientos a seguir o instalaciones necesarias en un servicio de Farmacia en las preparaciones de mezclas de administración parenteral. Por este motivo, las compañías farmacéuticas con presencia internacional, necesitan en sus equipos de investigación clínica, personal con

conocimiento médico-científico junto con conocimientos normativos en esta materia. Esta conclusión se ve amparada no solo por la revisión de las fuentes bibliográficas añadidas al trabajo, sino también por el análisis realizado en el Registro Español de estudios clínicos y todos los datos que avalan la cantidad de ensayos clínicos que entre sus categorías incluía una mezcla de administración parenteral en el momento en el que se realizó el trabajo.

**Decimosegunda.** - La evolución del consentimiento informado en la práctica médica ha evolucionado desde las primeras evidencias en la antigüedad, en la que el paciente era un mero observador y sobre el médico recaía toda la responsabilidad, a una evolución histórica en la que el paciente es el centro y principal responsable en la atención médica; ya que sin su consentimiento no debe realizarse ninguna práctica médica o investigación sobre su cuerpo – *principio de autonomía* -. Los errores del pasado revisados en este trabajo con la experimentación en seres humano sin su consentimiento o un consentimiento coaccionado, a pesar de la fatalidad, nos han permitido desarrollar las estrategias y normativas actuales con relación al consentimiento informado. No obstante, las situaciones cada vez son más complejas en investigación clínica, tales como medicina dirigida al tipo de genética, o a una amplia diversidad de diferentes tratamientos, generan la necesidad de que no solo el paciente consienta libremente, ejerciendo su derecho de autonomía, si no que entienda el propósito de la investigación, tanto presente - *y de forma directa en su propio cuerpo*-, como el uso futuro de las muestras biológicas que podrían quedar almacenadas al final de la investigación. El reto de asegurarse que el paciente comprende en su totalidad el propósito de la investigación no solo recae en el sanitario encargado de explicar y recabar el consentimiento informado, sino también la elaboración, por parte del promotor, y del comité evaluador, una buena hoja de información al paciente. La hoja de información al paciente será el soporte para la explicación oral por parte del investigador, y más tarde comprensible por parte del paciente.<sup>631</sup>

---

<sup>631</sup>Tal y Como se ha revisado en este trabajo, el consentimiento informado debe ser recabado por escrito en el ensayo clínico.

Por último, podría ser de interés el desarrollo de vídeos explicativos o materiales más visuales como anexos a la hoja de información al paciente que ayudarían al investigador durante su explicación, y al paciente en su propia reflexión como se indicaba en el párrafo anterior. La realidad actual es que vivimos en una era tecnológica y mucha de la información que se nos transmite es de forma visual. Es de interés reflexionar en este hecho para recabar el consentimiento informado, ya que hacer uso de las herramientas disponibles en la era en la que vivimos, haría más ético, transparente y fácil el proceso de la obtención del consentimiento informado del paciente en investigación clínica.

**Decimotercera.** La normativa actual en materia de consentimiento informado en España es la L41/2002, la cual está en línea con el principio de autonomía del paciente que reseñábamos en la conclusión previa. No obstante, en investigación clínica, la normativa que hay que consultar en paralelo es el RD1090/2015, que además de estar alineado con la L41/2002, se centra en situaciones específicas del ensayo clínico junto con el Anexo VIII A «*Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado*» y Anexo VIII B «*Párrafos a incluir en el consentimiento informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos*». El abordaje por parte del RD1090/2015 junto con los anexos mencionados es correcto. No obstante, la pandemia de Sars-COV-2 tal vez nos ha llevado al siguiente punto de partida en la investigación clínica y esperamos que, en un futuro, no lejano, el *e-consent* pueda ser una realidad, y de ser necesarios, que se realicen los ajustes normativos o emisión de directrices claras por parte del legislador en el consentimiento del futuro.

**Decimocuarta.** - La complejidad de la investigación clínica es creciente dada la existencia de los diferentes ensayos clínicos que puede llevarse a cabo como se ha desarrollado en este trabajo (ensayos clínicos con medicamentos, productos sanitarios con medicamentos, productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, terapias avanzadas, organismos modificados genéticamente y/o medicamentos de uso veterinario), además de las diferentes situaciones especiales, como son, las personas con la capacidad modificada o los pacientes menores de edad. Ya sea bien, por los diferentes tipos de ensayo clínico y/o por el tipo de población, el volumen de datos relacionados con la evaluación, así como de las aclaraciones recibidas, debe ser consecuentemente gestionada y evaluada por los promotores de ensayos clínicos por los siguientes motivos:

- La correcta gestión de toda esta información es elevadamente valiosa. Una correcta evaluación e interpretación de los datos permitirá obtener indicadores de calidad y/o áreas de mejora en sus procesos.
- Un buen manejo de los datos por parte de los promotores de los ensayos clínico permitirá rápidos ajustes en sus procesos, permitiéndose así que el R536/2014 logre sus objetivos con relación a la aceleración de los tiempos de evaluación y disminución de la burocracia.

Por ello, los promotores de ensayos clínicos, deben realizar todos los esfuerzos necesarios, para contribuir al éxito del R536/2014 y el RD1090/2015.

**Decimoquinta.** -Al hilo con la conclusión previa, es importante tener un buen control y gestión de toda la información disponible. Se ha demostrado, que, tras el desarrollo del proyecto *iFox* en esta tesis doctoral para la obtención de la mención industrial, la inversión de tiempo en el análisis y la estandarización de los datos ha permitido la obtención de una base de datos con todo el histórico de las aclaraciones recibidas por parte de los comités.

El análisis de grandes volúmenes de datos es la realidad de todas las compañías en la actualidad, dado que estos datos no solo permiten ordenar y conocer la historia hasta el momento en el que los datos se han introducido, si no que permiten a la compañía tener una visión predictiva gracias a las herramientas de inteligencia empresarial, que sin ellas no sería posible llevarla a cabo.

**Decimosexta.** - En esta tesis doctoral con mención industrial se ha reseñado que los especialistas en investigación clínica, además de necesitar conocimientos sanitarios para el desarrollo de su trabajo, también deben conocer la legislación local o regional vigente para garantizar la realización de investigación clínica de calidad. No obstante, ya no solo en investigación clínica o en la industria farmacéutica, en todas las industrias cada vez se demandan roles más especializados, sumando entre otra más, habilidades tecnológicas y analíticas. Esta tesis doctoral es un ejemplo de ello, ya que en el proyecto de mención industrial se aúnan conocimientos de investigación clínica, legislación, creación y desarrollo de un proyecto con una herramienta de inteligencia empresarial.

**Decimoséptima.** – Se ha reseñado a lo largo de trabajo la importancia de la investigación clínica en España por ser una potencia en la Unión Europea en este sector. No obstante, por noticias recientes en el sector, la inversión en España en medicamentos innovadores está prácticamente a la cola de otros estados miembros. Sería conveniente realizar un estudio de los motivos y los riesgos que podrían entrañar haber tratado a pacientes con dichos medicamentos en ensayos clínicos, y una vez comercializados, no dar la opción de recibirlos fuera de la investigación clínica, así como la posición de inferioridad respecto a otros ciudadanos de la UE que son tratados con dichos fármacos.

**Decimoctava.** – La investigación clínica está prácticamente en sus comienzos, y la literatura al respecto no es excesivamente prolija. Esta tesis doctoral pretende revisar el marco jurídico de la investigación clínica en España y el proceso de estandarización con las normativas de la Unión Europea. La plena aplicación del R536/2014 comenzó el pasado 31 de enero de 2023, lo cual supone que todas las nuevas autorizaciones de ensayos clínicos en algún Estado miembro de la Unión Europea irán por esta vía de evaluación, así como todos los ensayos clínicos que estén en marcha en los próximos años deberán ser transferidos a la nueva regulación, para ser evaluados en el portal CTIS las diferentes modificaciones sustanciales que ocurran. Nos encontramos en un momento temporal realmente interesante para la investigación clínica y la redimensión de ésta en la Unión Europea a través de la nueva regulación.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Calendario de evaluación para una solicitud inicial realizada a través del portal ECM. ....	62
Figura 2. Calendario de evaluación para una modificación sustancial realizada a través del portal ECM. ....	64
Figura 3. Comparativa cronológica de las normativas de la UE frente a las normativas de España.....	77
Figura 4. Diagrama de organización y reparto de funciones entre el CNB y el CIOMG.....	87
Figura 5. Tiempos y organismos intervinientes en la evaluación para la autorización del uso de un OMG. ....	90
Figura 6. Tipos de procedimientos regulatorios con OMG en el Espacio Económico Europeo. ....	92
Figura 7. Diagrama de la relación entre genómica, proteómica, metabolómica y bioinformática.....	93
Figura 8. Ensayos clínicos autorizados con OMG en España. Periodo 1998-2019. ....	94

Figura 9. Objetivos de cada una de las fases de un ensayo clínico.....	125
Figura 10. Distribución de los estudios incluidos en el REec. Periodo: 1 de enero de 2013 a 31 de agosto de 2021 (elaboración propia).....	130
Figura 11. Distribución de estudios internacionales frente a nacionales que contienen un posible comparador que requiere preparación en una unidad de MAP (elaboración propia).....	131
Figura 12. Distribución de estudios que tienen entre sus objetivos de estudio eficacia/o seguridad con un posible comparador que requiere preparación en una unidad de MAP (elaboración propia). ....	132
Figura 13. Historia de la ética y la investigación con seres humanos. ....	139
Figura 14. Anexo I de la ORD-1982.....	165
Figura 15. Anexo II de la ORD.1982.....	166
Figura 16. Fragmento extraído del Anexo XII, informe sobre las medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19 (versión 29 de junio de 2020).....	195
Figura 17. Distribución de los laboratorios farmacéuticos innovadores asociados a Farmaindustria (tomado de la información en línea de Farmaindustria). ....	206

Figura 18. Listado de documentación y organismo evaluador para Parte I y Parte II. (elaboración propia) .....	210
Figura 19. Distribución del número de ensayos clínicos aprobados por la AEMPS a AbbVie frente al año de aprobación (elaboración propia).....	214
Figura 20. Distribución de los 161 estudios (elaboración propia) .....	215
Figura 21. Plantilla de registro maestro (elaboración propia).....	216
Figura 22. Plantilla de registro maestro (elaboración propia).....	217
Figura 23. Vista de iFox para la página “¡Selecciona tu mejor CEIm!” ..	221
Figura 24. Vista de iFox para la página “¡Prepara tu presentación!” .....	222
Figura 25. Vista de iFox para la página “¿Ya respondida?” .....	223
Figura 26. Vista de iFox para la página “Mejoras” .....	224
Figura 27. Vista de iFox para la página “Métricas Trimestrales” (elaboración propia) .....	225
Figura 28. Logo diseñado para el proyecto iFox y página de bienvenida del <i>dashboard</i> .....	227

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla resumen de las diferentes normativas relacionadas con la investigación clínica que han existido en el régimen jurídico español (elaboración propia). .....	- 42 -
Tabla 2. Tabla descriptiva indicando las novedades introducidas por la ORD.1982 (elaboración propia).....	50
Tabla 3. Información necesaria a incluir en la hoja de información al paciente bajo el RD1090/2015 (elaboración propia). .....	176
Tabla 4. Ejemplo de cómo clasificar los documentos en iFox .....	217

# BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES NORMATIVAS

## I. FUENTES NORMATIVAS

- *Constitución Española*. BOE número 311, de 29 de diciembre de 1978
- *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. BOE número 177, de 25 de julio de 2015
- *Real Decreto 1006/2010, de 5 de agosto, por el que se regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas por la Talidomida en España durante el periodo de 1960-1965*. BOE número 190, de 6 de agosto de 2010.
- *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento*. BOE número 306, de 22 de diciembre de 1990.
- *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. BOE número 178, de 27 de julio de 2006.
- *Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad*. BOE número 102, de 29 de abril de 1986.
- *Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*. BOE número 267, de 7 de noviembre de 2007.
- *Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos*. BOE número 307, de 24 de diciembre de 2015.
- *Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales*. BOE número 294, de 6 de diciembre de 2018.

- *Orden de 12 de agosto de 1963*. BOE número 248, de 16 de octubre de 1963.
- *Real Decreto 944/1978, 14 de abril, por el que se regularon los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados oficinales*. BOE número 108, 6 de mayo de 1978.
- *Orden 3 de agosto de 1982, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humano*. BOE número 192, 12 de agosto de 1982.
- *Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos*. BOE número 114, de 13 de mayo de 1993.
- *Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social*. BOE número 313, de 31 de diciembre de 2002.
- *Convenio de Oviedo*. BOE número 251, de 20 de octubre de 1999.
- *Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano*. BOE número 38, de 13 de febrero de 2007.
- *Ley 26/2011, de 1 de agosto, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad*. BOE número 184, de 2 de agosto de 2011.
- *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica*. BOE número 159, de 3 de julio de 2007.
- *Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios*. BOE número 268, de 16 de octubre.
- *Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios*. BOE número 69 de 21 de marzo de 2023.
- *Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico “in vitro”*. BOE número 235, de 30 de septiembre de 2000.

- *Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.* BOE número 144, de 14 de junio de 2014.
- *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 número 100, de 26 de abril de 2003.
- *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 número 27, de 31 de enero 2004.
- *Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.* BOE número 312, de 29 de diciembre de 2021.
- *Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.* BOE número 285, de 27 de noviembre de 1992.
- *Real Decreto 370/2021, de 25 de mayo, por el que se establecen disposiciones específicas para la aplicación en España del Reglamento (UE) 2019/4 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, relativo a la fabricación, la comercialización y el uso de piensos medicamentosos, por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 183/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo y se deroga la Directiva 90/167/CEE del Consejo, y de otras normas de la Unión Europea en materia de piensos y medicamentos, y se modifican diversos reales decretos en materia de ganadería.* BOE número 136, de 8 de junio de 2021.
- *Ley Orgánica 4/1981, de 1 de junio, de los estados de alarma, excepción y sitio.* BOE número 134, de 5 de junio de 1981.

- *Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.* BOE número 68, de 15 de marzo de 2020.
- *Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.* BOE número 85, de 17 de marzo de 2020.
- *Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.* BOE número 163, de 10 de junio de 2020.
- *Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.* BOE número 98, de 24 de abril de 2012.
- *Orden de 7 julio 1972, del Ministerio de Trabajo, por el que se aprueba el Reglamento de régimen, gobierno y servicio de las instituciones sanitarias.* BOE número 172, de 19 de julio de 1972.
- *Real Decreto 2082/1978, de 25 de agosto, de Normas provisionales de gobierno y administración de los hospitales y de garantías de los usuarios.* BOE número 209, de 1 de septiembre de 1978.
- *Ley 8/2000, de 30 de noviembre, de Ordenación Sanitaria de Castilla-La Mancha.* BOE número 50, de 27 de febrero de 2001.
- *Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública.* BOE número 102, de 29 de abril de 1986.
- *Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento Civil.* BOE número 15, de 17 de enero de 1996.

- *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.* BOE número 174, de 20 de julio de 2009.
- *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 número 290, de 2 de diciembre de 2011.
- *Real Decreto-ley 7/2020, por el que se adoptan medidas urgentes para responder al impacto económico del COVID-19.* BOE número 65, de 13 de marzo de 2020.
- *Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.* DOUE número 136, de 30 de abril de 2004.
- *Reglamento (CE) número 726/2004 del parlamento europeo y del consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.* DOUE número 136, de 30 de abril de 2004.
- *Reglamento (UE) N°536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.* DOUE número 158 de 27 de mayo de 2014.
- *Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).* DOUE número 119, de 4 de mayo de 2016.

- *Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.* DOUE, número 91, de 9 de abril de 2005.
- *Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) número 178/2002 y el Reglamento (CE) número 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo.* DOUE número 117 de 5 de abril de 2017
- *Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión.* DOUE número 117, de 5 de mayo de 2017.
- *Reglamento (CE) número 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) número 726/2004.* DOUE número 324, de 10 de diciembre de 2007.
- *Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE.* DOUE número 4, de 7 de enero de 2019.
- *Reglamento (UE) 2017/745 sobre los productos sanitarios en relación con las fechas de aplicación de algunas de sus disposiciones.* DOUE número 130, de 24 de abril de 2020.
- *Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas.* DOCE número 332, de 28 de noviembre de 1983.

- *Directiva 2001/20/CE, aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOCE, número 121, de 1 de mayo de 2001.*
- *Directiva 91/507/CEE de la Comisión de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxico farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos. DOCE, número 270, de 26 de septiembre de 1991.*
- *Reglamento (CE) número 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) número 726/2004. DOCE número 311, de 28 de noviembre de 2001.*

## II. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS Y DOCTRINA

- A. AZULA, Y TAPIERO, «Los principios bioéticos: ¿Se aplican en la situación de enfermedad terminal?» Anales de medicina interna, número 12, volumen 18, 2001, sin paginación.
- A. GARCÍA-ROJO DE CÓZAR «Ensayos clínicos con medicamentos estériles. Análisis del Registro Español de ensayos clínicos», Anales RANF, volumen 88, número 3, 2022, pp. 303-309.
- A. IDOATE, A. IDOPE, «Investigación y ensayos clínicos», J. BONAL, A. DOMÍNGUEZ-GIL, incluido en «Farmacia Hospitalaria», Editorial Médica Internacional, 3 edición, 2002.
- A. NOGUERA PEÑA «Régimen jurídico-administrativo y garantías sanitarias de los medicamentos biosimilares», 2021, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
- A. NOGUERA PEÑA, «Novedades en la normativa de ensayos clínicos con medicamentos con organismos modificados genéticamente», Panorama Actual del Medicamento, número 437, volumen 44, 2020, pp. 1075-1077.
- A. RODRÍGUEZ NÚÑEZ, J.M. MARTIÑÓN, «El consentimiento informado en pediatría. Aspectos prácticos» Cuadernos de bioética, 1995, p. 193.
- A.I. BERROCAL LANZAROT, «El consentimiento informado y capacidad del paciente para prestarlo válidamente en la nueva ley 41/2002, de 14 de noviembre», Anuario de Derechos Humanos, nueva época, volumen 5, 2004, p. 14
- A.M. WILCHES FLOREZ, «La propuesta bioética de Van Rensselaer Potter, cuatro décadas después», número 66, 2011.
- A. URRUELA, «La investigación biomédica y conductual en presiones. Clave para un cambio de marco normativo», Revista de bioética y derecho, número 52, 2021, pp. 5-27
- AGENCIA ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN DE DATOS: «Informe 073667/2018», sin fecha, fecha de consulta 22 de septiembre de 2022, consultado en línea: [Ref \(aepd.es\)](https://www.aepd.es)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: « España, escogida de nuevo para producir la vacuna contra la COVID-19», 2020 fecha de

consulta 15 de septiembre de 2020, consultado en línea: [España, escogida de nuevo para producir la vacuna contra la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](#)

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: « La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico de una vacuna española frente a la COVID-19», 2021, fecha de consulta 12 de agosto de 2021, consultado en línea: [: La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico de una vacuna española frente a la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «El Ministerio de Sanidad suspende a partir de mañana y durante las dos próximas semanas la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca», 2021, fecha de consulta 17 de marzo de 2021, consultado en línea: [El Ministerio de Sanidad suspende a partir de mañana y durante las dos próximas semanas la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxycloroquina», 2020, fecha de consulta 22 de junio de 2020, consultado en línea: [La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxycloroquina – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios .](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La AEMPS ha participado en 2 workshops internacionales para potencial el desarrollo de tratamientos y vacunas contra la COVID-19», 2020, fecha de consulta 6 de abril de 2020, consultado en línea: [La AEMPS ha participado en 2 workshops internacionales para potenciar el desarrollo de tratamientos y vacunas contra COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios .](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «Modificación del Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos con medicamentos para su adaptación a la convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad», 2011, fecha de consulta 6 de

septiembre de 2022, consultado en línea: [https://www.aemps.gob.es/informa/ni-sg-aemps\\_02-2011\\_rd223-2004/](https://www.aemps.gob.es/informa/ni-sg-aemps_02-2011_rd223-2004/).

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «Recomendaciones de la AEMPS para la gestión de medicamentos para el manejo de pacientes con enfermedades en fase terminal o paliativa en la situación sanitaria actual» 2020, fecha de consulta 4 de abril de 2020, consultado en línea: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-de-la-aemps-para-la-gestion-de-medicamentos-para-el-manejo-de-pacientes-con-enfermedades-en-fase-terminal-o-paliativa-en-la-situacion-sanitaria-actual/>.
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «Rovi y Moderna amplían a diez años su acuerdo para fabricar vacunas ARNm», 2022, fecha de consulta 22 de diciembre de 2022, consultado en línea: [Noticias vacuna Rovi | Rovi y Moderna amplían a diez años su acuerdo para fabricar vacunas de ARNm \(lainformacion.com\)](#).
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La AEMPS autoriza el CAR-T ARI-0001 del Hospital Clínic para pacientes con leucemia linfoblástica aguda», 2021, fecha de consulta 8 de diciembre de 2022, consultado en línea: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2021-medicamentosusohumano-3/la-aemps-autoriza-el-car-t-ari-0001-del-hospital-clinic-para-pacientes-con-leucemia-linfoblastica-aguda/>.
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: « Hoy comienza a aplicarse en la Unión Europea el nuevo Reglamento de productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*», 2022, fecha de consulta 26 de mayo de 2022, consultado en línea: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productossanitarios/2022-nuevo-Reglamento-de-productos-sanitarios-para-diagnostico-in-vitro/>.
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: « La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase III de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra », 2022, fecha de consulta 1 de febrero de 2022, consultado en línea: : [La](#)

[AEMPS autoriza el ensayo clínico fase III de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#)

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: « La EMA comienza la evaluación continua de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra», 2022, fecha de consulta, 4 de abril de 2022, consultado en línea: [La EMA comienza la evaluación continua de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: « La EMA inicia la evaluación de la segunda propuesta de vacuna contra la COVID-19», 2020, fecha de consulta 9 de octubre de 2020, consultado en línea: [La EMA inicia la evaluación de la segunda propuesta de vacuna contra la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: « La EMA recomienda la autorización de la primera vacuna frente a la COVID-19», 2020, fecha de consulta 27 de diciembre de 2020, consultado en línea: [La EMA recomienda la autorización de la primera vacuna frente a la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\).](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «Anexo VIII.A. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado», 2021, fecha de última consulta 26 de febrero de 2023, consultado en línea:  
<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8a-Ins-AEMPS-EC.pdf>
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «Anexo VIIIb. Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas», 2017, fecha de última consulta 26 de febrero de 2023, consultado en línea:  
<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8b-Ins-AEMPS-EC.pdf>

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España», 2022, fecha de última consulta 26 de febrero de 2023, consultado en línea:

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instruccion-es-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962>

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «España formará parte del proceso de producción de la vacuna contra la COVID-19 que desarrolla Moderna», 2020, fecha de consulta 10 de julio de 2020, consultado en línea:

[España formará parte del proceso de producción de la vacuna contra la COVID-19 que desarrolla Moderna – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Espana-formara-parte-del-proceso-de-produccion-de-la-vacuna-contra-la-COVID-19-que-desarrolla-Moderna-Agencia-Espanola-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios-aemps.gob.es)

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «España se suma a la compra centralizada de la CE de la vacuna de Astrazeneca», 2020, fecha de consulta 26 de agosto de 2020, consultado en línea:

[España se suma a la compra centralizada de la CE de la vacuna de Astrazeneca – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Espana-se-suma-a-la-compra-centralizada-de-la-CE-de-la-vacuna-de-Astrazeneca-Agencia-Espanola-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios-aemps.gob.es)

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase IIb de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra», 2021, fecha de consulta 18 de noviembre de 2021, consultado en línea:

[La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase IIb de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/La-AEMPS-autoriza-el-ensayo-clinico-fase-IIb-de-la-vacuna-frente-a-la-COVID-19-de-Hipra-Agencia-Espanola-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios-aemps.gob.es)

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico fase III para la vacuna contra la COVID-19 en España», 2020, fecha de consulta 20 de noviembre de 2020, consultado en línea:

[La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico fase III para la vacuna contra la COVID-19 en España – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/La-AEMPS-autoriza-el-primer-ensayo-clinico-fase-III-para-la-vacuna-contra-la-COVID-19-en-Espana-Agencia-Espanola-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios-aemps.gob.es)

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La AEMPS está trabajando en diferentes vías de investigación clínica para el tratamiento del COVID-19», 2020, fecha de consulta 18 de marzo de 2020, consultado en línea: [La AEMPS está trabajando en diferentes vías de investigación clínica para el tratamiento del COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La AEMPS informa sobre el procedimiento habitual para la importación de productos sanitarios», 2020, fecha de consulta 12 de junio de 2020, consultado en línea: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productossanitarios/2020-productossanitarios/la-aemps-informa-sobre-el-procedimiento-habitual-para-la-importacion-de-productos-sanitarios/>
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «La EMA aprueba la primera vacuna pediátrica frente a la COVID-19», 2021, fecha de consulta 26 de noviembre de 2021, consultado en línea: [La EMA aprueba la primera vacuna pediátrica frente a la COVID-19 – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](#)
- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS: «Comercialización de Talidomida: Programa de prevención de embarazo y sistema de acceso controlado», 2023, fecha de consulta 18 de febrero de 2023, consultado en línea: [Comercialización de talidomida: Programa de Prevención de Embarazo y Sistema de Acceso Controlado | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](#)
- A. BHATT «Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind», Revista perspective in clinical research, volumen 1, 2010, pp. 6-10.
- «Curso básico de derecho farmacéutico. 100 cuestiones esenciales» Asociación Española de Derecho Farmacéutico, Bayer Shering Pharma, edición 2008.

- A. CERVERA, M. SALDAÑA, «Investigación clínica y consentimiento informado en época de pandemia COVID-19. Una visión desde la ética de la investigación», *Medicina Clínica*, número 9, volumen 157, 2021, pp. E307-E308.
- C. AVENDAÑO SOLÁ, “Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España”, *Medicina Clínica*, vol. 133, número 11, 2009, pp. 425-426.
- C. BAES, «La justificación del intervencionismo administrativo en el sector del medicamento: Especial referencia a la autorización sanitaria», *Premios derecho y salud*, volumen 21 extraordinario, XIX congreso, 2010, pp.9-37.
- C. BAES, «El uso racional del medicamento. Fundamento de la intervención administrativa en el sector farmacéutico», 2010, Universidad de Granada, Granada.
- C. DEL CASTILLO, S. ENRÍQUEZ-FERNÁNDEZ, «Nuevo marco legal para la erradicación de los medicamentos falsificados: los nuevos dispositivos de seguridad», *Ars Pharma*, volumen 61, número 1, 2020, pp. 39-43.
- C. ECHAZARRETA SOLER, M. VINYALS CORNEY «Evolución de la regulación jurídica de la publicidad sobre medicamentos en España (2001-2011)», *Communication Pappers -Media Literacy & Gender Studies*, número 1, 2022, pp. 29-38.
- C. GÓMEZ-SALVAGO SÁNCHEZ, «La protección de la persona en el ámbito de la investigación biomédica. Principios de la regulación española», *Revista Bioderecho*, número 2, 2015, pp.16-18.
- C. LLUCH y F. RAMON, «El caso Moore y la prestación del consentimiento informado en investigación médica», *Derecho y Salud*, volumen 27, número 2, julio-diciembre, 2017, pp. 55-84.
- C. MARTÍNEZ NIETO (coordinadora), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías*, Merck, 2017.
- C. VAQUERO, L. DEL RÍO, E. SAN NORBERTO, «Ambrosio Paré. Aportaciones a la cirugía». *Revista Española de Intervenciones Quirúrgicas*. Volumen 21, número 2, 2018, pp. 67-70.

- CASA BLANCA: «Remarks by the president in apology for study done in Tuskegee», 1997, fecha de consulta 6 de noviembre de 2020, consultado en línea: <https://clintonwhitehouse4.archives.gov/textonly/New/Remarks/Fri/19970516-898.html> .
- COMISIÓN CENTRAL DE DEONTOLOGÍA DE LA ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL, “Código de Deontología Médica” Organización Médica Colegial, julio 2011. En línea: [https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/2022-03/codigo\\_deontologia\\_medica.pdf](https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/2022-03/codigo_deontologia_medica.pdf)
- COMISIÓN CENTRAL DE DEONTOLOGÍA DE LA ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL, “Código de Deontología Médica” Organización Médica Colegial, diciembre 2022. En línea: [https://www.cgcom.es/sites/main/files/minisite/static/828cd1f8-2109-4fe3-acba-1a778abd89b7/codigo\\_deontologia/index.html](https://www.cgcom.es/sites/main/files/minisite/static/828cd1f8-2109-4fe3-acba-1a778abd89b7/codigo_deontologia/index.html)
- D.A. FERNÁNDEZ PEYCHAUX, «El concepto de derecho de Locke», Universidad Complutense de Madrid. p.9, fecha de consulta 14 de diciembre de 2022, consultado en línea: <http://institucional.us.es/revistas/Araucaria/A%C3%B1o%2013%20%20N%C2%BA%2026%20%202011/El%20concepto%20de%20Derecho%20en%20Locke.pdf> .
- D. ARCY HART «A change in scientific approach: from alternation to randomised allocation in clinical trials in the 1940s», Revista BMJ, número 199, volumen 319, pp. 572-573.
- D. VARELA GONZÁLEZ, «El principio del daño en John Stuart Mill», 2021, Universidad de Valladolid, Valladolid.
- [EDITORIAL], «Es fundamental trabajar en ensayos clínicos descentralizados por el bien de los pacientes españoles independientemente de donde vivan», Farmaindustria, 2022, fecha de consulta 29 de abril de 2022, consultado en línea: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/es-fundamental-trabajar-en-ensayos-clinicos-descentralizados-por-el-bien-de-los-pacientes-espanoles-independientemente-de-donde-vivan/>

- [EDITORIAL], «El positivo impacto económico de los ensayos clínicos en las cuentas del sistema sanitario». Farmaindustria, 2019, fecha de consulta 2 de agosto de 2021, consultado en línea: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/el-positivo-impacto-economico-de-los-ensayos-clinicos-en-las-cuentas-del-sistema-sanitario/>
- [EDITORIAL], «4.427 nombres españoles contra la barbarie nazi en Mauthausen», El País, 2019, fecha de consulta 3 de enero de 2021, consultado en línea: [https://elpais.com/politica/2019/08/08/actualidad/1565283557\\_304513.html](https://elpais.com/politica/2019/08/08/actualidad/1565283557_304513.html)
- [EDITORIAL], «A brief jaunt through the history of clinical trials before the 20th Century», Efpia, 2016, fecha de consulta 5 de marzo de 2021, consultado en línea: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/160506-a-brief-jaunt-through-the-history-of-clinical-trials-before-the-20th-century/>
- [EDITORIAL], «Ambroise Paré, de aprendiz de cirujano a médico de cámara de cuatro reyes», National Geographic, 2022, fecha de consulta 10 de mayo de 2022, consultado en línea: [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/ambroise-pare-aprendiz-cirujano-a-medico-camara-cuatro-reyes-2\\_18484](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/ambroise-pare-aprendiz-cirujano-a-medico-camara-cuatro-reyes-2_18484)
- [EDITORIAL], «Araceli Hidalgo, de 96 años, primera vacunada de covid en España: “A ver si conseguimos que el virus se vaya”», El País, 2020, fecha de consulta 9 de enero de 2021, consultado en línea: [Araceli Hidalgo, de 96 años, primera vacunada de covid en España: “A ver si conseguimos que el virus se vaya” | Sociedad | EL PAÍS \(elpais.com\)](https://elpais.com/sociedad/2020/01/09/araceli-hidalgo-de-96-anos-primera-vacunada-de-covid-en-espana-a-ver-si-conseguimos-que-el-virus-se-vaya.html)
- [EDITORIAL], «Consulta aquí todos los ensayos clínicos que se están desarrollando sobre el coronavirus en España», Antena 3, 2020, fecha de consulta 12 de diciembre de 2022, consultado en línea: [https://www.antena3.com/noticias/salud/consulta-aqui-todos-ensayos-clinicos-que-estan-desarrollando-coronavirus-espana\\_202005245ecab1c074fa7b00013b52d2.html](https://www.antena3.com/noticias/salud/consulta-aqui-todos-ensayos-clinicos-que-estan-desarrollando-coronavirus-espana_202005245ecab1c074fa7b00013b52d2.html)
- [EDITORIAL], «Covid-19: cuánto tiempo se demoró en encontrar la vacuna para algunas enfermedades (y por qué este coronavirus es un caso histórico)», BBC

News Mundo, 2020, fecha de consulta 22 de diciembre de 2022, consultado en línea: [Covid-19: cuánto tiempo se demoró en encontrar la vacuna para algunas enfermedades \(y por qué este coronavirus es un caso histórico\) - BBC News Mundo.](#)

- [EDITORIAL], «Día internacional del ensayo clínico: Pacientes españoles ya se están tratando con los fármacos del futuro», Farmaindustria, 2021, fecha de consulta 10 de junio de 2021, consultado en línea:

<https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/dia-internacional-del-ensayo-clinico-pacientes-espanoles-ya-se-estan-tratando-con-los-farmacos-del-futuro/>

- [EDITORIAL], «EEUU reconoce que sometió a 600 personas a pruebas nucleares», El País, 1993, fecha de consulta 6 de febrero de 2022, consultado en línea: [EE UU reconoce que sometió a 600 personas a pruebas nucleares | Sociedad | EL PAÍS \(elpais.com\).](#)

- [EDITORIAL], «El complejo proceso de inventar una vacuna: desde el ratón hasta la fase III del ensayo clínico en humanos», Redacción Informativos Telecinco, 2020, fecha de consulta 12 de diciembre de 2022, consultado en línea: [https://www.telecinco.es/informativos/salud/proceso-creacion-vacuna\\_18\\_3045270130.html](https://www.telecinco.es/informativos/salud/proceso-creacion-vacuna_18_3045270130.html).

- [EDITORIAL], «España frena el gasto en fármacos innovadores por falta de presupuesto», El Economista, 2022, fecha de consulta 7 de diciembre de 2022, consultado en línea: <https://www.eleconomista.es/salud/amp/11884704/Espana-frena-el-gasto-en-farmacos-innovadores-por-falta-de-presupuesto>

- [EDITORIAL], «España se fija 2023 para la acción en el plan de ensayos clínicos europeo», Redacción Médica, 2022, fecha de consulta 16 de septiembre de 2022, consultado en línea:

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/espana-se-fija-2023-para-la-accion-en-el-plan-de-ensayos-clinicos-europeo-5525>.

- [EDITORIAL], «España, “más valiente” que la UE en la monitorización remota de sus ensayos», Redacción Médica, 2021, fecha de consulta 12 de mayo de 2021,

consultado en línea: [España, valiente en la monitorización remota de ensayos \(redaccionmedica.com\)](https://www.redaccionmedica.com).

- [EDITORIAL], «Europa Considera “segura” la vacuna COVID de Astrazeneca y avala su uso», Redacción Médica, 2021, fecha de consulta 18 de marzo de 2021, consultado en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/covid-astrazeneca-europa-retoma-vacunacion-2786>
- [EDITORIAL], «Europa pierde peso en la inversión I+D de nuevos medicamentos frente al empuje de EEU y China», Farmaindustria, 2022, fecha de consulta 14 de diciembre de 2022, consultado en línea: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/europa-pierde-peso-en-la-inversion-en-id-de-nuevos-medicamentos-frente-al-empuje-de-eeuu-y-china/>
- [EDITORIAL], «FDA approved first genetherapy for Hemophilia B», Biopharma Dive, 2022, fecha de consulta 2 de diciembre de 2022, consultado en línea: <https://www.biopharmadive.com/news/hemophilia-gene-therapy-fda-approval-hemgenix-csl-uniqure/636999/>
- [EDITORIAL], «Hospital accused on cancer study, live cells given to patients without their consent, director tell court: ALLEGATION IS DENIED; chronic disease institution defends action-value of test is praised» The New York Times, 1964, fecha de consulta 14 de abril de 2021, consultado en línea: <https://www.nytimes.com/1964/01/21/archives/hospital-accused-on-cancer-study-live-cells-given-to-patients.html>
- [EDITORIAL], «Innovación incremental de los medicamentos: mejoras que aportan grandes beneficios», Farmaindustria, 2021, fecha de consulta 10 de marzo de 2021, consultado en línea: [Innovación incremental de los medicamentos: mejoras que aportan grandes beneficios - FarmaIndustria](#)
- [EDITORIAL], «La farmacéutica que vendió la Talidomida reconoce que no estaba indicada para embarazadas», Radio Televisión Española, 2013, fecha de consulta de octubre de 2022, consultado en línea:

<https://www.rtve.es/noticias/20131014/farmaceutica-vendio-talidomida-reconoce-no-estaba-indicada-para-embarazadas/764280.shtml>

- [EDITORIAL], «La monitorización remota en ensayos clínicos ha venido para quedarse», Redacción Médica, 2020, fecha de consulta 23 de junio de 2020, consultado en línea: [Lecciones del Covid-19 en ensayos clínicos \(redaccionmedica.com\)](https://www.redaccionmedica.com/lecciones-del-covid-19-en-ensayos-clinicos).

- [EDITORIAL], «La nueva Ley de Uso Racional acelerará la aprobación de nuevos fármacos», Redacción Médica, 2022, fecha de consulta 7 de diciembre de 2022, consultado en línea:

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/la-nueva-ley-de-uso-racional-acelerara-la-aprobacion-de-nuevos-farmacos-5020>

- [EDITORIAL], «Los nuevos fármacos se asociaron a una reducción del 29% de muertes por cáncer en España en un solo año Farmaindustria, 2022, fecha de consulta 15 de noviembre de 2022, en línea:

<https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2022/11/11/los-nuevos-farmacos-se-asociaron-a-una-reduccion-del-29-de-muertes-por-cancer-en-espana-en-un-solo-ano/>

- [EDITORIAL], «Marcelino Bilbao, conejillo de Indias en Mauthausen», El País, 2014, fecha de consulta 26 de febrero de 201, consultado en línea:

[https://elpais.com/politica/2014/01/27/actualidad/1390855718\\_523754.html](https://elpais.com/politica/2014/01/27/actualidad/1390855718_523754.html)

- [EDITORIAL], «Por qué España destaca en investigación clínica», El País, 2020, fecha de consulta 12 de diciembre de 2022, consultado en línea: <https://elpais.com/sociedad/2020-11-27/por-que-espana-destaca-en-investigacion-clinica.html>.

- [EDITORIAL], «Tarjeta identificativa y uso marginal para la nueva Talidomida en mieloma», Redacción médica, 2023, fecha de consulta 18 de febrero de 2023, consultado en línea:

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/la-aemps-avala-el-uso-de-la-talidomida-en-pacientes-con-mieloma-6747>

- [EDITORIAL], «Tres años de CAR-T en España: las terapias que han transformado el pronóstico para los pacientes con linfoma», iSanidad, 2022, fecha de consulta 8 de diciembre de 2022, consultado en línea:

<https://isanidad.com/225817/tres-anos-de-car-t-en-espana-revolucion-en-el-pronostico-del-lymfoma/>

- [EDITORIAL], «US agency seeksto phase out animal testing», Nature, 2022, fecha de consulta 6 de noviembre de 2022, consultado en línea: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-03569-9>

- [EDITORIAL], «Por qué España está sin mascarillas cuando lo peor de la crisis no ha llegado», El País, 2020, fecha de consulta 12 de diciembre de 2022, consultado en línea:

<https://elpais.com/sociedad/2020-03-18/por-que-espana-esta-sin-mascarillas-cuando-lo-peor-de-la-crisis-no-ha-llegado.html>

- «El código de Núremberg: el amanecer de la bioética tras los crímenes del nazismo», Universidad Camilo José Cela, 2020, fecha de consulta 14 de agosto de 2021, consultado en línea:

<https://www.ucjc.edu/2020/04/el-codigo-de-nuremberg-el-amanecer-de-la-bioetica-tras-los-crmenes-del-nazismo/>

- E. COBO, «Papel ético del estadístico en la experimentación humana». *Qüestiió*, Volumen 23, 1999, pp. 155-165.
- E. COIERA, R. CLARKE, «e-Consent: The design and implementation of consumer consent mechanism in an electronic enviroment», *Journal of the American Medical Informatics Association*, número 2, volumen 11, 2004, pp. 129-140.

- E. EMANUEL «¿Qué hace que la investigación sea ética? Siete requisitos éticos», pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas, fecha de consulta 14 de diciembre de 2022, consultado en línea:  
[https://www.ehu.es/documents/2458096/2528821/EmanuelEz\\_7RequisitosEticos.pdf](https://www.ehu.es/documents/2458096/2528821/EmanuelEz_7RequisitosEticos.pdf).
- E. LAFFITTE, J. REVUZ «Thalidomide: an old drug with new clinical applications». Expert Opinion on Drug Safety. Volumen 3, 2004, pp. 47-56.
- E. MARTIN, «Placebo», Revista the Lancet, volumen 365, 2005, p. 1023.
- E. OSUNA CARRILLO DE ALBORNOZ, «El derecho a la información sanitaria en la Ley 41/2002», Cuadernos de bioética, volumen 17, 2016, p. 29.
- E. PAPASEIT, O. GARCIA-ALGAR, M. FARRÉ «Talidomida: Una historia inacabada». Anales de pediatría. Volumen. 78, número 5, 2013, pp. 283-287.
- E. RODELLAR, «En un momento como el actual es preciso adaptarse a un contexto cambiante. Los sectores sanitario y farmacéutico lo están haciendo con nota». El Global, 2020, fecha de consulta 12 de diciembre de 2021, consultado en línea:  
<https://faus-moliner.com/que-no-pare-la-investigacion/>.
- E. RODELLAR, «La nueva regulación de los ensayos clínicos en España: algunas cuestiones prácticas desde la perspectiva del promotor», ponencias Derecho y Salud, volumen 26 extraordinario, XXV congreso, 2016, pp. 40-47.
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY, «EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU», 2021, fecha de consulta 9 de enero de 2021, consultado en línea: [EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-for-authorisation-in-the-eu).
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY: «Darwin EU welcomes first data partners», 2022, fecha de consulta 9 de diciembre de 2022, consultado en línea:  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/darwin-eur-welcomes-first-data-partners>

- EUROPEAN MEDICINE AGENCY: «First COVID-19 treatment recommended for EU authorization», 2020, fecha de consulta 26 de junio de 2020, consultado en línea: [First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/first-covid-19-treatment-recommended-for-eu-authorization) .
- F. DE MONTALVO, «Consentimiento informado y prueba de la lex artis. La relevancia de la prueba de presunciones», Derecho y Salud, número 1, volumen 21, enero-junio, 2011, pp.75-84.
- F.J. PUERTO, A. GONZÁLEZ BUENO, «Compendio de historia de la farmacia y legislación farmacéutica», Editorial Síntesis, 2011.
- F.J. RODRÍGUEZ et al, “El menor de edad y el proceso de toma de decisiones en el ámbito sanitario”, Derecho y Salud, volumen 26, 2016, pp. 229-236.
- F.M. BOMBILLAR SÁENZ «Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea», 2010, Universidad de Granada, Granada.
- F.M. BOMBILLAR, «Tratamiento jurídico del consentimiento informado y la donación de muestras biológicas a un biobanco para investigación biomédica: los consentimientos en blanco», Derecho y Salud, número 1, volumen 27, enero-junio, 2017, pp.106-132.
- G.E. HOLT, B. SARMENTO, D. KETT, K.W. GOODMAN, «An unconscious patient with a DO NOT RESUSCITATE tattoo», The New England journal of medicine, volumen 377, 2017, pp. 2192-2193.
- I. GALENDE DOMÍNGUEZ, «Ética, medicamentos e innovación», Papeles de Economía Española, número 160, 2019, pp. 25-334.
- I. MILNE «Who was James Lind, and what exactly did he achieve» Journal of the royal society of medicine, volumen 105, 2012, pp. 503-508.
- I. PINEDO, «La problemática legal en el tratamiento del material biológico y los derechos de sus titulares: Investigación versus clínica. Cuestiones prácticas», Derecho y Salud, volumen 21, número 2, julio-diciembre, 2011, sin paginación.

- J. CANTERO, «El consentimiento informado del paciente menor de edad. Problemas derivados de un reconocimiento de su capacidad de obrar con distintas intensidades», Derecho y Salud, volumen 18, número 2, julio-diciembre, 2009, pp. 1-19.
- J. CANTERO, La autonomía del paciente: Del consentimiento informado al testamento vital, Bomarzo, 2005.
- J. FAUS, J. VIDA (directores). Tratado de Derecho Farmacéutico, Thomson Reuters Aranzadi, Pamplona, 2017.
- J. FAUS, «La sentencia del Tribunal Superior de Justicia de 19 de diciembre de 2013 confirma una sanción de 120.000 euros impuesta por la comunidad de Madrid», Faus Moliner, cápsula 150, 2014.
- J. FAUS, «Reforma de la normativa aplicable a medicamentos y productos sanitarios en España», Faus Moliner, cápsula número 228, 2022, fecha de consulta: 10 de octubre de 2022, en línea: <https://faus-moliner.com/reforma-de-la-normativa-aplicable-a-medicamentos-y-productos-sanitarios-en-espana/>
- J. SÁNCHEZ-CARO, F. ABELLÁN, «La historia clínica», Formación Salud 2000, 2000.
- J. SARRIÓN, “Cuestiones legales de los ensayos clínicos en menores a la luz de la nueva normativa europea”, Derecho y Salud, Volumen 26, congreso extraordinario XXV, 2016, pp. 255-262.
- J.A. SACRISTÁN, E. BOLAÑOS «Papel de los servicios de farmacia en la realización de ensayos clínicos: Punto de vista de la industria farmacéutica». Farmacia Hospitalaria, volumen 19 (6), 1995, pp. 364-367.
- J.L. BELTRÁN, «Reglamento general de protección de datos: Novedades. Adaptación de la normativa española. El proyecto de LOPD», Derecho y Salud, ponencias del XXVII congreso extraordinario, volumen 28, 2018, pp. 74-96.
- J.L. CIFUENTES PEREA, «De Constantí a Mauthausen: Un billete al infierno», Estudís de Constantí, volumen 26, 2020, pp. 161-211.

- J.L. PÉREZ TRIVIÑO, «Los juicios de Nuremberg», Editorial UOC, Barcelona
- J.M. DUBOIS, «Hepatitis Studies at the Willowbrook State School for Children», Bioethics Research Center, Washington University in Saint Louis, fecha de consulta 14 de noviembre de 2022, consultado en línea: <https://bioethicsresearch.org/resources/case-studies/hepatitis-studies-at-the-willowbrook-state-school-for-children/>
- L. GALLEGO BORGHINI, «La traducción inglés-español del consentimiento informado en investigación clínica», Cuadernos de la fundación Dr. Antoni Esteve, número 33, 2015, pp. 4-9.
- L. SANZ, M. FERRIT, P.M. PUGA, A. RAMÍREZ-NAVARRO. «Novedades introducidas por el nuevo Real Decreto legislativo 1090/2015 de ensayos clínicos con medicamentos en España». Ars Pharmaceutica, número 4, volumen 57, 2016, pp. 147-151.
- L.F. BARRIOS FLORES, «Responsabilidad por uso compasivo y off-label de medicamentos», XXIII Congreso Derecho y Salud, volumen 24, 2014, pp. 28-49.
- M. CORCOVOY, J.I. GALLEGO, «Consentimiento por representación», Cuadernos de la fundación Víctor Grifols i Lucas, Volumen 22, 2010, pp. 58-62.
- M. GASPAR CARREÑO, F. TORRICO MARTIN, L. NOVAJARQUE SALA, M. BATISTA CRUZ, P. RIBEIRO GONÇALVES, B. PORTA OLTRA, J.C. SÁNCHEZ SANTOS, «Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad». Farmacia Hospitalaria, número 6, volumen 38, 2014, sin paginación.
- M. MAÑES SEVILLA, «Modelos de excelencia de la unidad de ensayos clínicos del servicio de farmacia hospitalaria», 2018, Universidad Complutense de Madrid.
- M. RECUERO, «La investigación científica con datos personales genéticos y datos relativos a la salud: perspectiva europea ante el desafío globalizado», 2019.

- M.C. NÚÑEZ LOZANO, «El régimen jurídico del uso compasivo y del uso alternativo de medicamentos», Revista de Administración Pública, número 184, 2011, pp. 273-305.
- M.C. VIDAL CASERO, «La evolución de la reglamentación de los medicamentos desde la promulgación de la ley del medicamento en 1990. Periodo 1990-2000. Su problemática», volumen 8, número 2, julio-diciembre 2000, pp.95-110.
- M.E. ALEGRE PÉREZ «Los orígenes de la Real Botica y sus actuaciones al servicio de los Austrias». Revista Arbor, Volumen 665, 2001, pp. 239-265.
- M.J. ORTEGA, A. DOMÍNGUEZ GIL, «Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente», Farmacia Hospitalaria, Volumen 4, volumen 24, 200, pp. 258-266.
- M.P. GARCÍA DE YÉBENES TORRES «La real botica durante el reinado de Felipe V (1700-1756)», 1994, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
- M.R. BUHIGAS CARDÓ, J.M. SUÑE NEGRE, E. BEL PRIETO, «La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1944 y 1992. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos en la legislación oficial durante este periodo». Ars Pharmaceutica, Volumen 54, 2013, pp. 24-31.
- M.V. DIOS VIEITEZ, «Ensayos clínicos con medicamentos: Cuestiones jurídico-administrativas» Revista Jurídica de Navarra, número 17, 1994, pp. 37-58.
- MINISTERIO DE SANIDAD: «Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria», 2014, fecha de última consulta 23 de febrero de 2023, consultado en línea:  
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
- N. KRÖGER, J. GRIBBEN, C. CHABANNON, I. YAKOUB-AGHA, H. EINSELE, «The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook». Springer Nature Switzerland AG, 2022, pp. V-VI.

- O.F. CAMPOHERMOSO RODRÍGUEZ, R. SOLIZ EISELE, W. ZUÑIGA CUNO, «Hipócrates de Cos, Padre de la Medicina y de la Ética Médica», Cuadernos Hospital de Clínica, número 4, volumen 44, 2014, sin paginación.
- P. ATICK-ISERN, J. APARICIO-BLANCO «La frontera con los productos sanitarios en el actual marco legislativo español». Anales Real Academia Nacional de Farmacia, número 2, volumen 88, 2022, pp. 209-234.
- P.M. SANTOS, M.G.G. OLIVEIRA, L.A COSTA, L. NOBLAT, «La investigación clínica con medicamentos: Una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario», Farmacia Hospitalaria, Número 2, volumen 30, 2006, pp. 124-129.
- R. RODRÍGUEZ NOZAL «Desarrollo histórico de la industria farmacéutica en España con anterioridad a la transición». Anales RANF, volumen 87, número 2, 2021, pp. 323-330.
- S. ENRÍQUEZ-FERNÁNDEZ, «Régimen jurídico/administrativo de la dispensación de medicamentos», 2022, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
- S. FERRER GELABERT, «Del paternalismo a la autonomía, reflexiones», Médicos y pacientes, 2015, fecha de consulta 14 de enero de 2021, en línea: <https://www.medicosypacientes.com/articulo/dra-ferrer-gelabert-del-paternalismo-la-autonomia-reflexiones>
- S. ROMERO MALANDA, «El régimen jurídico de la obtención y utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica en el ordenamiento jurídico español». Estudios de Deusto, número 1, volumen 59, 2011, pp. 183-228.
- S.C. ANTOLÍN MARTÍNEZ, «Aspectos legislativos de los ensayos clínicos en la Comunidad Europea», 1993, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
- T. PAZ-ARES, B. COCINA, A.M. SABIOTE, «e-Health: regulación y desafíos legales». Podcast de Uría Menéndez, 2022, fecha de consulta 20 de diciembre de 2022, consultado en línea: <https://www.uria.com/es/publicaciones/7794-ehealth-regulacion-y-desafios-legales> .

- UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA, «españoles en Mauthausen», 2005, fecha de consulta 3 de enero de 2021, consultado en línea: <https://canal.uned.es/video/5a6f5eb5b1111f0b0a8b4677>
- V. GAVIDIA, M. TALAVERA: «La construcción del concepto de salud». Revista Didáctica de las ciencias experimentales y sociales, número 26, 2012, pp. 161-175.
- «Un nuevo marco legal para el desarrollo de la Investigación Biomédica en España», Faus & Moliner, cápsula 94, incluido en «100 cápsulas, Boletín de Información Jurídica», Adria e hijos, primera edición, 2008.
- V.J. KOPP, «Henry Knowles Beecher and the development of Informed Consent in Anesthesia Research», American Society of Anesthesiologists, Volumen 90, 1999, pp.1756-1765.
- X. CHANG-TAI, M. SHUNG-YONG, P. BO-RONG, «Drug therapy for ulcerative colitis» World Journal of Gastroenterology, volumen 16, 2004, pp. 2311-2317.

*«Que nadie se acerque jamás a ti sin que al irse se sienta  
un poco mejor y más feliz»*

Teresa de Calcuta

