

Novedades introducidas por el nuevo Real Decreto legislativo 1090/2015 de ensayos clínicos con medicamentos en España

News introduced by the new Real Legislative Decree 1090/2015 of clinical trials with medicines in Spain

Laura Sanz Ceballos¹, Mónica Ferrit Martín², Patricia María Puga Guil³, Ángel Ramírez-Navarro¹.

1. Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

2. Servicio de Inspección y Coordinación de Farmacia de Albacete.

3. Odontóloga Atención Primaria SAS. Distrito Jaén Sur.

Artículo revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

Laura Sanz Ceballos
Unidad de Radiofarmacia. Servicio de
Medicina Nuclear.
Complejo Hospitalario Universitario de
Granada.
Avenida de las Fuerzas Armadas, nº 2.
18014 Granada
+34-679181850
lauscedona@gmail.com

Financiación Fundings

Sin Financiación

Conflicto de interés Competing interest

Sin conflictos de intereses

Received: 20.11.2016

Accepted: 27.11.2016

RESUMEN

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v57i4.5563>

Introducción: La participación de España en ensayos clínicos es una prueba fehaciente de su desarrollo en I+D en el sector salud y de intentar seguir a la vanguardia en cuanto a investigación médica se refiere.

El nuevo reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (Reglamento UE 536/2014, de 16 de abril) deroga la legislación hasta ahora vigente (Directiva 2001/20/CE, de 4 de abril) obligando a modificar el Real Decreto español (RD 223/2004, de 16 de febrero), desarrollando aquellos aspectos que se dejan en mano de la legislación nacional.

Objetivo: Analizar las principales modificaciones introducidas por el nuevo RD en investigación clínica (RD 1090/2015, de 4 de diciembre) que regula los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro español de ensayos clínicos y compararlas respecto a la normativa anterior.

Material y Métodos: Se revisaron los RD 1090/2015, de 4 de diciembre y 223/2004, de 16 de febrero y se compararon las diferencias más destacables entre ambas normativas.

Resultados: El nuevo desarrollo normativo introduce novedades importantes. Se abre la opción para la unificación del análisis de las solicitudes, de manera que junto con la autorización del ensayo clínico emitida por la AEMPS, únicamente haga falta que un CEIm acreditado emita su dictamen positivo que será vinculante. Regula nuevas definiciones, como la de ensayo clínico de bajo nivel de intervención, sujeto a normas menos rigurosas. Diferencia entre Comité de ética de la investigación (CEI) y CEIm, estableciendo los requisitos adicionales para pasar de ser CEI a CEIm. Define investigación clínica sin ánimo comercial (en la que el promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual sin participación de la industria farmacéutica). Abre la opción de contratar un ensayo clínico previamente a su autorización. Define las indemnizaciones por daños y cómo se lleva a cabo la evaluación de los ensayos clínicos. Incorpora la figura del representante legalmente designado para sujetos incapaces y menores. Estipula las condiciones en situaciones de urgencia, embarazadas y periodos de lactancia así como del consentimiento informado. La principal novedad es el expediente único del ensayo clínico con dos partes, una de documentación para la Unión Europea (parte I) y otra de documentación nacional (parte II). Todos los datos tienen que ser enviados a una base de datos y un portal web de la Unión Europea de acceso público.

Conclusiones: La nueva normativa propone dar un importante impulso a la investigación clínica en España con medicamentos, simplificando las trabas administrativas y agilizando la realización de estudios multicéntricos simultáneos en toda Europa. Mejora la delimitación de responsabilidades de los agentes que participan, aumenta la seguridad de los sujetos del ensayo, y a la vez, incrementa la eficiencia en los procesos de evaluación y comunicación implicados.

Palabras clave: Ensayos clínicos; medicamentos; estudios multicéntricos; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Real Decreto 1090/2015; Comités de Ética.

ABSTRACT

Introduction: The participation of Spain in clinical trials is a reliable proof of its development in I+D in the health sector and of trying to follow at the vanguard of medical research.

The new Regulation of the European Parliament and of the Council on Clinical Trials on medicines for human use (EU Regulation 536/2014, 16th April) derogates the legislation currently in force (Directive 2001/20/EC, 4th April) and it obliges to modify the Spanish Royal Decree (RD 223/2004, 16th February) to develop those aspects that are left in the hands of national legislation.

Objectives: To analyze the main changes introduced by the new RD in clinical research (RD 1090/2015, 4th December), which regulates clinical trials with medicines, the Committees on Ethics of Research with Medicines (CERm) and the Spanish Registry of Clinical Trials and to compare them with the previous legislation.

Material and methods: RD 1090/2015, 4th December was analyzed against RD 223/2004, 16th February, and the most important differences between the two regulations were compared.

Results: The new regulatory development introduces important innovations. It opens the option for the unification of the analysis of the applications, so that, together with the authorization of the clinical trial issued by the SAMHP, it is only necessary that an accredited CERm emits its positive opinion that it will be binding. It regulates new definitions, such as the low-level clinical trial, subject to less stringent standards. It differentiates between Research Ethics Committee (REC) and CERm, establishing additional requirements to move from being REC to CERm. It defines non-commercial clinical research (in which the sponsor is a university, hospital, public scientific organization, non-profit organization, patient organization or individual researcher without involvement of the pharmaceutical industry). It opens the option to contract a clinical trial prior to its authorization. It defines compensation for damages and how the evaluation of clinical trials is conducted. It incorporates the figure of the legally designated representative for incapable and minor subjects. It stipulates the conditions in situations of urgency, pregnant and periods of lactation as well as informed consent. The main novelty is the single dossier of the two-part clinical trial, one for European Union (Part I) and another one for National Documentation (Part II). All data must be sent to a database and a European public access web portal.

Conclusions: The new regulation proposes to give an important impulse to the clinical research in Spain with medicines, simplifying the administrative obstacles and speeding up the realization of multicentric studies simultaneously in all Europe. It improves the delimitation of the responsibilities of the agents involved, it increases the safety of the test subjects, and at the same time, it increases the efficiency in the evaluation and communication processes involved.

Keywords: Clinical trials; medicines; multicenter studies; Spanish Agency for Medicines and Health Products (SAMHP); Royal Decree 1090/2015; Ethics Committees.

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos (EC) constituyen la herramienta fundamental para la valoración de la eficacia terapéutica y de la seguridad clínica de los medicamentos en investigación¹. Su importancia y uso ha ido en aumento, dado el avance tan significativo en nuevos fármacos en los últimos años, en todos los campos, incluido el ámbito de los radiofármacos en Radiofarmacia y Medicina Nuclear.

El RD Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en su Título III (Garantías de la Investigación de los medicamentos de uso humano y sus garantías) define EC como «toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos de investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia»². Esta definición es similar a la del Real Decreto (RD) 223/2004³ de 6 de febrero, que regula los EC con medicamentos en España.

Sin embargo, los procesos excesivamente complejos y burocratizados y la fragmentación de las autorizaciones entre las distintas autoridades a nivel europeo e interno, seguían siendo los principales lastres⁴.

El nuevo RD 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los EC con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos, introduce modificaciones sustanciales en la legislación nacional con el objetivo de hacer posible la aplicación del nuevo Reglamento 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Sus pilares serán la simplificación de procedimientos, el acortamiento de plazos, la exigencia de transparencia de los resultados, el establecimiento de un marco armonizado de autorización con un sistema único de evaluación y el establecimiento de mecanismos de cooperación transfronteriza permitiendo la participación de pacientes en EC de otros Estados, especialmente interesante en la investigación clínica de medicamentos huérfanos para el tratamiento de patologías poco frecuentes⁴.

Dicho Reglamento viene a sustituir a la Directiva 2001/20/CE y obliga a modificar el RD 223/2004, de 6 de febrero, para desarrollar aquellos aspectos que se dejan en manos de la legislación nacional. Su entrada en vigor estaba prevista a partir de mayo de 2016. Actualiza normativamente también los Comités de Ética de la Investigación con Medi-

camentos y el Registro español de estudios clínicos, compuesto por EC como por estudios postautorización observacionales con medicamentos de uso humano⁵.

A partir de este momento, el RD 1090/2015, de 4 de diciembre, viene a definir EC, como: «Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado. 2º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico. 3º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.»⁵

No se considerará EC con medicamentos la administración de un medicamento en investigación a pacientes individuales, en el ámbito de la práctica médica y con el único propósito fundamental de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente (que seguirá lo amparado en el RD 1015/2009, de 19 de junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

Por todo ello, el **objetivo** principal de este trabajo, es analizar las modificaciones más importantes introducidas por la aplicación de este nuevo RD 1090/2015 para regular EC con medicamentos, los CEIm y el Registro español de EC y compararlas frente a la normativa de aplicación anterior (RD 223/2004, de 6 de febrero), dado que España participa aproximadamente en el 18% de los EC llevados a cabo en la Unión Europea⁶, siendo la mayoría multicéntricos y multinacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las principales diferencias que presenta el nuevo RD 1090/2015 frente al RD anterior, el 223/2004, vigente en España hasta este momento. Así mismo se revisó el Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la realización de EC en España⁷, que informa sobre los aspectos prácticos que conllevaría la aplicación del RD 1090/2015.

RESULTADOS

El RD 1090/2015, de 4 de diciembre, aplica a todas las solicitudes de autorización de un EC y a las solicitudes de modificaciones sustanciales o notificaciones referentes a los EC autorizados que estén en marcha o para los que todavía no se haya presentado el informe de resultados realizadas a partir del 13 de enero de 2016. El RD 223/2004 únicamente seguirá siendo de aplicación a las solicitudes presentadas al Comité de Ética de Investigación (CEI) o a la AEMPS antes de esta fecha, y que se encuentren pendientes de resolución

por parte de la AEMPS. También a los ensayos para los que se haya enviado una solicitud de evaluación por el procedimiento VHP antes del 13 de enero de 2016⁷.

El documento anexo que la AEMPS ha publicado para completar el RD 1090/2015 titulado «Documento de instrucciones para la realización de un EC en España»⁷ se encarga de proporcionar explicaciones sobre las solicitudes de autorizaciones y comunicaciones de EC que deben presentarse, facilitando un esquema explicativo del calendario de solicitud de autorización de un EC y de modificación.

Las principales diferencias legislativas apreciables son:

Unificación del análisis de las solicitudes:

Deja de ser necesario que para que se autorice en España un EC multicéntrico, el CEI de cada centro sanitario participante tenga que hacer un informe favorable, para que luego el CEI de referencia diese su dictamen. Ahora junto con la autorización del EC emitida por la AEMPS, únicamente hace falta que un CEIm acreditado emita su dictamen positivo, que será único y vinculante (art. 17.2a), simplificando el proceso de tramitación de solicitudes de autorización. Caduca a los 2 años si no se recluta a ningún sujeto y es obligatorio publicar resultados al año de la fecha de finalización del mismo.

La AEMPS en su página web facilitará el registro de EC con medicamentos de uso humano, a través de una base de datos de uso libre y gratuito, para que sirva de fuente de información en materia de estudios clínicos a cualquier ciudadano. Se produce así una centralización del régimen en la AEMPS, que requerirá un importante esfuerzo de colaboración, coordinación e intercambio de información entre los distintos actores, Agencia, Comités, autoridades competentes de las Comunidades Autónomas, que la norma se encarga de prever a lo largo de su articulado⁴.

Nuevas definiciones.

Ensayo clínico de bajo nivel de intervención (art. 2j). «Será aquel ensayo que cumpla las condiciones siguientes: a) que los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, estén autorizados; b) que los medicamentos se utilizan en conformidad de los términos de autorización o se basen en pruebas y esté respaldado por datos científicos publicados; c) que los procedimientos de diagnóstico o seguimiento entrañen un riesgo mínimo comparado con la práctica clínica habitual». Esta categoría de ensayo era inexistente hasta ahora y aporta una ventaja fundamental, ya que está regida por normas menos rigurosas de monitorización, requisitos sobre el contenido del archivo maestro y trazabilidad de los medicamentos en investigación, condicionado siempre a la existencia de un seguro de responsabilidad civil o garantía

financiera equivalente del centro sanitario donde se realice el ensayo y capaz de sufragar los posibles daños derivados del ensayo.

Comité de ética de la investigación (CEI) y comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm). Distingue entre ambos, estableciendo los requisitos adicionales que deberán cumplir los CEI que quieran ser acreditados como CEIm. Esta acreditación la darán las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas y se coordinarán por el comité técnico de inspección de la AEMPS. Se exigen requisitos mínimos de secretaría técnica, de composición y normas de funcionamiento. Hay una participación activa de los pacientes o representantes de asociaciones de pacientes en las decisiones de estos comités y también es un aspecto novedoso, su inclusión en los mismos.

Desarrolla los conceptos «*medicamento auxiliar*» («medicamento utilizado para las necesidades de un EC tal y como se describe en el protocolo, pero no como medicamento en investigación») y «*paralización temporal de un EC*» («interrupción no prevista en el protocolo de la realización de un EC por el promotor, que tiene la intención de reanudarlo»).

Copromotores. Se abre la posibilidad de albergar más de un promotor por ensayo, con responsabilidad compartida. Solo uno de ellos será el interlocutor con las autoridades sanitarias.

Investigación clínica sin ánimo comercial (art. 2e). Aspecto novedoso, entendiéndola como aquella investigación que se desarrolla por investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios que reúne todas las características siguientes: a) El promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual. b) La propiedad de los datos de la investigación pertenece al promotor desde el primer momento del estudio. c) No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial. d) El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor. e) Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto. De esta manera flexibiliza la tramitación de la autorización correspondiente, no teniendo obligación de contratar un seguro o garantía financiera al momento de presentar la solicitud de la autorización del ensayo.

Figura del Investigador clínico contratado.

A pesar de que su redacción es un tanto ambigua, hace referencia a que un sujeto en un ensayo sea tratado por el mismo investigador como paciente en la práctica clínica ordinaria, delimitando las responsabilidades y obligaciones que se establecen al contratar un seguro para cada caso (art.9.6).

Posibilidad de contratación de un EC previamente a su autorización.

El promotor y el centro donde se vaya a llevar a cabo el ensayo pueden formalizar el contrato, incluso antes de que les haya sido autorizado y sin tener el dictamen favorable del CEIm, con el consecuente ahorro de tiempo para ponerlo en marcha.

Indemnizaciones por daños.

Una de las novedades introducidas era la posibilidad de no tener siempre contratado un seguro, pero el nivel de responsabilidades y coberturas aumenta cuando sí se exige. No hace falta presentar el seguro en la solicitud de EC si es sin ánimo comercial, aunque a posteriori puede ser un requisito. La salvedad serían los de bajo nivel de intervención, salvo que estos últimos, estén cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual, colectivo o de garantía financiera del centro. Si el EC se desarrolla en un centro sanitario público y el promotor es el investigador principal, se podrán adoptar medidas para facilitar la garantía de los riesgos. El seguro cubrirá daños, perjuicios y responsabilidades de promotor, investigador, colaboradores y centro, con un importe mínimo de 250.000 por sujeto y 2.500.000 €/año como prima máxima. Tras un año de la finalización del ensayo en un sujeto, todos los daños que afecten a su salud serán considerados como consecuencia del mismo, como norma general.

Evaluación de ensayos clínicos.

Son necesarios para autorizar un ensayo: la resolución de autorización de la AEMPS, el dictamen favorable de un CEIm y la conformidad de un centro mediante contrato, salvo las excepciones ya comentadas.

Los procedimientos consecutivamente son: presentación de la solicitud (a través de un portal web común europeo), validación, evaluación, y emisión de la autorización.

Se hará un expediente único del EC según marca el reglamento 534/2014, con dos partes: documentación para la Unión Europea (parte I), que la validará la AEMPS y la documentación nacional referente a la parte II, la validará el CEIm asignado. La parte I incluirá el análisis de la pertinencia del ensayo clínico así como de su diseño, los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, la

justificación de la posología y los riesgos e inconvenientes previsibles así como el estudio de posibles riesgos adicionales de los procedimientos complementarios⁴. La parte II estará formada por el examen de la idoneidad del investigador así como de las instalaciones en las que se realizará en ensayo, la información escrita para los sujetos, el cumplimiento de los requisitos relativos a la indemnización por daños y perjuicios y las previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo⁴. Los datos serán enviados a una base de datos y portal web de la Unión Europea de acceso público, siendo el plazo para la validación de 10 días desde la presentación. El plazo de evaluación de ambas partes es como máximo de 45 días desde la fecha de validación. El nuevo RD distribuye las responsabilidades de evaluación entre AEMPS y los CEIm a través de un «memorando de colaboración».

Nuevo modelo de contrato único de EC para toda España.

Se firmará con todos los centros y se remitirá al CEIm. Estará consensuado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y las distintas comunidades autónomas. Uno de los problemas será el margen que pueda existir de negociación con este modelo único en casos especiales, aunque en principio mejoran los ensayos independientes. De esta manera se establece una autorización centralizada para Europa, con un nivel de competencia y eficacia más alta entre centros.

Incorporación de la figura del representante legalmente designado

Incorporación de la figura del representante legalmente designado para sujetos incapaces y menores.

Estipulación de nuevas condiciones en varias situaciones

Estipulación de nuevas condiciones en situaciones de urgencia, embarazadas y periodos de lactancia, así como en el consentimiento informado, siendo constantes las remisiones a la normativa europea de EC o a la interna de general aplicación, en concreto con remisión a los arts 30 y ss. del Reglamento comunitario⁴.

CONCLUSIONES

La legislación en investigación clínica pretende dar un avance significativo en materia de investigación con medicamentos en España introduciendo importantes modificaciones a la normativa aplicable a los EC hasta el momento. Profundiza en la transparencia, agilizando la realización de estudios multicéntricos simultáneos en toda Europa, con utilidad de los resultados y aumentando la seguridad de los sujetos del ensayo.

El RD 1090/2015 simplifica los trámites administrativos, registro y portal único de ensayos clínicos, generalizando las comunicaciones electrónicas. Establece los requisitos adicionales que deben cumplir los Comités de Ética de la Investigación para poder ser acreditados como Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos, incrementa la eficiencia en los procesos de comunicación y evaluación y mejora la delimitación de las responsabilidades de todos los agentes implicados dentro del nuevo marco regulatorio comunitario.

REFERENCIAS

1. Fernández de Uzquiano E, Lavilla Uriol P, Álvarez-Sala WR. Funcionamiento del Comité de Ética del hospital antes y después de la entrada en vigor del Nuevo Real decreto 223/2004 de Ensayos clínicos con Medicamentos. *Revista Clínica Española*. 2005; 205 (10):493-495.
2. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. 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. [Internet]; [citado el 1 abril 2016]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343
3. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. [Internet]; [citado el 1 abril 2016]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316
4. Garrido Cuenca, N M. La Modificación del marco normativo de los ensayos clínicos. Publicaciones jurídicas. (www.uclm.es/centro/cesco). Publicado el 15 enero de 2016. [Internet]; [citado el 20 diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.uclm.es/centro/cesco/pdf/trabajos/35/40.pdf>
5. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. 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. [Internet]; [citado el 1 abril 2016]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082
6. Lupicínio, Internacional Law firm. Entra en vigor el nuevo Real Decreto sobre Ensayos Clínicos. [Internet]; [citado el 20 noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.lupicinio.com/entra-en-vigor-el-nuevo-real-decreto-sobre-ensayos-clinicos/>
7. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. [Internet]; [citado el 20 noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>