

GUÍAS OPERATIVAS PARA LOS CEIC

Evaluación de Ensayos Clínicos

GUÍAS OPERATIVAS PARA LOS CEIC

Evaluación de Ensayos Clínicos

COORDINADORA

Dra. Inés Galende Domínguez

FUNDACIÓN ASTRAZENECA

Madrid, 2006

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito de los autores.

© 2006 ERGON

C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 84-8473-520-6

Depósito Legal: M-42546-2006

Impreso en España

Autores

José Enrique Alés Martínez

Médico especialista en Oncología. Coordinador del Programa de Investigación Clínica. CEIC Hospital Rúber Internacional y vocal del CEIC-R. Hospital Rúber Internacional, Madrid.

Iciar Alfonso Farnós

Médica especialista en Farmacología Clínica. Secretaria del CEIC de Euskadi. Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

Josep Maria Arnau de Bolós

Médico especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Institut Català de Farmacología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Juan Berenguer Berenguer

Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Antonio Fuertes García

Médico especialista en Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Inés Galende Domínguez

Médica especialista en Farmacología Clínica. Magíster en Bioética (UCM). Madrid.

Juan García Pulg

Médico especialista en Medicina Interna. Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Jesús Íñigo Martínez

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid.

Francisco Javier López Longo

Médico especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Beatriz Mahillo Durán

Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA/SEIMC. Madrid.

Federico Montalvo Jääskelaine

Licenciado en Derecho. ASJUSA letramed. Vocal del CEIC Regional (CEIC-R). Madrid.

Luis Miguel Rullope Urloste

Médico especialista en Nefrología. Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.

Dolores Vigil Escribano

Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad. Presidenta del CEIC Área 1. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Índice

Presentación	9
Introducción	11

Sección I Guías operativas para los CEIC: Aspectos generales

1. Consideraciones metodológicas	15
2. Consideraciones éticas	29
3. Consideraciones legales	45

Sección II Guías para la evaluación de ensayos clínicos en algunas patologías

4. Hipertensión arterial	63
5. Insuficiencia cardíaca	75
6. SIDA.....	87
7. Artritis reumatoide	105

Sección III Guías para la evaluación de ensayos clínicos en algunos grupos de fármacos, patologías y poblaciones

8. Oncología	117
9. Psiquiatría	143
10. Pediatría	167

Sección IV Algoritmos

1. Algoritmos para la evaluación de los aspectos metodológicos: ensayos clínicos con fines exploratorios y confirmatorios	181
2. Algoritmos para la evaluación de los aspectos éticos: análisis por principios y utilización de placebo en los ensayos clínicos ..	183
3. Lista guía para la evaluación de los aspectos legales en los ensayos clínicos con medicamentos	186
4. Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en hipertensión arterial	187
5. Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca	188
6. Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en SIDA	189
7. Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en artritis reumatoide	190
8. Algoritmos para la evaluación de ensayos clínicos en oncología	191
9. Algoritmos para la evaluación de ensayos clínicos en psiquiatría	193
10. Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en pediatría....	196

Sección V Anexos

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178, 27 de julio de 2006.....	199
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 33, 7 de febrero de 2004	263

Presentación

Africa Mediavilla

Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

La investigación clínica con medicamentos requiere, para garantizar su calidad científica, reunir una serie de requisitos entre los que se debe destacar la imprescindible formación de los investigadores.

En el caso de los Ensayos Clínicos, la falta de independencia de los investigadores que, con frecuencia desarrolla una parte de los mismos desconociendo el fin real de sus objetivos, supone una dificultad añadida, que puede influir de forma negativa en el resultado final, lo que necesariamente hay que vincular al hecho de que la financiación de los EC continúe siendo eminentemente privada.

La legislación sobre EC ha sido actualizada recientemente (RD 223/2004) con el fin de adaptarla a la normativa europea. La preocupación de las Instituciones, en este sentido existe, y los investigadores deben actualizar sus conocimientos. Sin embargo, la Administración debe tomar conciencia de la necesidad de soportar el gasto para que la investigación clínica con medicamentos se desarrolle sobre los aspectos

de mayor interés científico- sanitario de cada momento.

La Fundación AstraZéneca lleva años colaborando de forma activa en la formación de los investigadores a través de reuniones y publicaciones periódicas, dirigidas muy especialmente a los miembros de los Comités Éticos de Investigación, por entender que son ellos precisamente los que deben contar con un mayor conocimiento de los aspectos metodológicos, éticos y legales que garanticen la calidad de los resultados obtenidos.

El libro que ahora presentamos, ha sido realizado con la participación de excelentes profesionales, médicos de diferentes especialidades en su mayoría, y entre ellos, prestigiosos especialistas en Farmacología Clínica. En él se abordan aspectos eminentemente prácticos, para la evaluación de los aspectos generales de los EC, pero además se concretan capítulos que sin duda favorecerán una mayor calidad en la investigación en grupos de población de los que existen pocos

datos, como ocurre en el caso de los niños, o que, por sus especiales características, presentan mayores dificultades de realización y análisis.

Doy las gracias a la Fundación AstraZéne-
ca por esta iniciativa y por sus continuos
esfuerzos para favorecer una mayor cali-
dad en la investigación.

Introducción

Inés Galende Domínguez

Coordinadora de las “Guías Operativas para los CEIC”

Los Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC) son el primer eslabón en el procedimiento administrativo de autorización de un ensayo clínico con medicamentos en nuestro entorno.

Aunque previamente un investigador debe estar comprometido en llevar a cabo tal ensayo clínico, hay muchos elementos no sólo *científico-técnicos* –si se pueden llamar así– de un protocolo, que al médico-investigador de un área determinada se le escapan. Por otro lado, el posible conflicto de intereses entre médico-asistencial responsable de un paciente (con la obligación moral de ofrecerle la mejor alternativa terapéutica) y el médico-investigador (que pretende obtener un conocimiento generalizable) hacen necesaria la evaluación independiente por parte de un grupo multidisciplinar de personas (nuestros CEIC).

Los CEIC están constituidos por profesionales sanitarios, principalmente médicos asistenciales, aunque también forman parte de ellos personas de otros ámbitos (licenciados en Derecho y otros profesionales).

En la actualidad, no existe ninguna obligación o requisito respecto a la formación específica en investigación biomédica -ni para los profesionales sanitarios, ni para los ajenos a las profesiones sanitarias-, para formar parte de un CEIC. Los procedimientos para la evaluación de los aspectos metodológicos, y sobretodo los éticos y legales, son muy dispares y en ocasiones inexistentes. Este hecho, asociado a algunos otros como las peculiaridades de las instituciones en las que se ubican los CEIC, su ámbito de actuación o su adscripción jerárquica a diferentes estructuras sanitarias, hace que las evaluaciones de un mismo protocolo por parte de varios CEIC sean –al menos– diferentes.

Este libro pretende ser una “Guía Operativa para los CEIC”, tal y como su título indica, desde varias perspectivas distintas: Aspectos generales -metodológicos, éticos y legales- comunes a todos los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos (sección I); ejemplos concretos en algunas patologías cardiovasculares, infecciosas o reumatológicas (sección II), por otro lado

las más frecuentemente presentes en los protocolos de ensayos clínicos que se realizan en nuestro país; y en diferentes grupos de fármacos, patologías y poblaciones (sección III).

Además, tiene el valor añadido, para cada uno de los capítulos anteriores, que cada autor ha realizado un ejercicio de síntesis que se ha plasmado en una propuesta de algoritmo, que facilita la evaluación final de un protocolo según las recomendaciones que diferentes organismos e instituciones han publicado.

Como se puede comprobar, la perspectiva del evaluador, en nuestro caso los autores de los diferentes capítulos, no es homogénea; como no es -ni debe ser- homogéneo el procedimiento de evaluación de un protocolo por distintos CEIC; no obstante, todos los capítulos son coherentes en los criterios de evaluación, aunque se enfoquen desde diferentes puntos de vista.

Mi agradecimiento y mi felicitación a los autores, todos ellos de reconocido prestigio en su área profesional. Creo que han sabido transmitir lo que ha sido, y sigue siendo, su labor de evaluación en los CEIC.

No quiero olvidarme ni de Manuel Martín ni de Carmen González, Director y Coordinadora de la Fundación AstraZeneca, que desde su creación han apoyado con múltiples iniciativas la labor y el trabajo de los CEIC de toda España. Algunos ejemplos son las reuniones anuales de los CEIC (2003-2006) o la base de datos GIDEC que actualmente es el soporte informático utilizado por casi la mitad de los 130 CEIC acreditados.

Finalmente, y para terminar esta breve introducción, expresar mi deseo de que estas Guías cumplan el objetivo para el que fueron pensadas: poner a disposición de todos los miembros de los CEIC una información actualizada y contrastada -matizada además por la experiencia de los autores-, que esperamos sea de utilidad.

SECCIÓN I

Guías operativas para los CEIC: Aspectos generales

Consideraciones metodológicas 1

Jesús Iñigo Martínez

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid.

1. Introducción
2. Consideraciones sobre el plan de desarrollo de un tratamiento
 - 2.1. Estudios preclínicos
 - 2.2. Fases del desarrollo clínico
3. Diseño del ensayo clínico
 - 3.1. Tipos de diseño
 - 3.2. Selección de los participantes en el ensayo clínico
 - 3.3. Selección del grupo control
 - 3.4. Tipos de comparación
 - 3.5. Tamaño de la muestra
 - 3.6. Evaluación de la respuesta: variable principal del estudio
 - 3.7. Métodos para minimizar o evaluar la existencia de riesgos
4. Realización, análisis y difusión de los resultados
5. Bibliografía

1. Introducción

Los ensayos clínicos deben ser diseñados, llevados a la práctica y analizados de acuerdo a principios científicos sólidamente establecidos¹. El objetivo primario debe estar enunciado de forma clara y explícita. Además, una vez realizado el estudio, sus resultados deben ser difundidos de forma adecuada.

Los ensayos pueden clasificarse en función del momento del desarrollo clínico en que se realizan (siguiendo la clásica clasificación en fases I a IV), o por sus objetivos, tal y como se muestra en la tabla 1. En todo caso, la lógica que subyace a la realización seriada de distintos estudios con un mismo tratamiento es que los resultados de los estudios de las fases más precoces deben influir en la planificación de los ensayos realizados con posterioridad.

Tabla 1. Una aproximación a la clasificación de los ensayos clínicos según sus objetivos.

Tipo de estudio	Objetivo	Ejemplos de estudios
<i>Farmacología en humanos</i>	- Evaluación de tolerabilidad. - Descripción de farmacocinética y farmacodinamia. - Exploración del metabolismo del fármaco e interacciones. - Estimación de actividad.	- Estudios de farmacocinética y farmacodinamia con dosis únicas o múltiples. - Estudios de interacción entre fármacos.
<i>Terapéutico exploratorio</i>	- Exploración de uso en la indicación buscada. - Estimación de dosificación para uso en estudios posteriores. - Aportar las bases para el diseño de estudios confirmatorios (métodos, variables principales).	- Ensayos iniciales y de corta duración en poblaciones bien definidas, utilizando variables de resultado farmacológicas o variables clínicas intermedias. - Estudios exploratorios del efecto dosis-respuesta.
<i>Terapéutico confirmatorio</i>	- Demostrar/confirmar eficacia. - Establecer el perfil de seguridad. - Aportar una base adecuada para la valoración del balance riesgo-beneficio. - Establecer la relación dosis-respuesta.	- Estudios controlados para establecer eficacia. - Estudios aleatorizados y paralelos de dosis-respuesta. - Estudios de seguridad clínica. - Estudios con variables resultado de morbilidad o mortalidad. - Grandes estudios de diseño pragmático. - Estudios comparativos de dos o más terapias.
<i>Uso terapéutico</i>	- Afinar el conocimiento del balance riesgo-beneficio en población general o en poblaciones especiales. - Identificar reacciones adversas poco frecuentes. - Precisar las recomendaciones de dosificación.	- Estudios de comparación de la efectividad de dos o más terapias. - Estudios con variables resultado de morbilidad o mortalidad. - Grandes estudios de diseño pragmático. - Estudios de valoración de nuevas variables resultado. - Estudios farmacoeconómicos.

Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) tienen la responsabilidad de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y

legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos^{2,3} y para poder cumplir su función relativa a la valoración de los aspectos

metodológicos deben estar compuestos por personas conocedoras de los aspectos referidos al diseño del ensayo, su realización, su análisis y la difusión de sus resultados.

2. Consideraciones sobre el plan de desarrollo de un tratamiento

2.1. Estudios preclínicos

En su diseño y en su relación temporal con los ensayos clínicos deben tenerse en consideración los siguientes hechos:

- a) La **duración del tratamiento** y la exposición total propuesta para cada individuo.
- b) Las características especiales del **fármaco** (larga vida media, productos biotecnológicos) y su **vía de administración**.
- c) La **enfermedad** diana.
- d) La **población** objetivo y la posibilidad de su uso en poblaciones especiales (por ejemplo niños, mujeres en edad fértil o ancianos).

Respecto a los estudios preclínicos de seguridad, hay que tener en cuenta que la dosis utilizada en los primeros estudios en seres humanos debe determinarse tras una cuidadosa valoración de las características farmacocinéticas, farmacológicas y toxicológicas observadas en las fases previas.

2.2. Fases del desarrollo clínico

El desarrollo clínico de un fármaco suele describirse como la sucesión de estudios realizados en cuatro fases temporales (fases I-IV). Este concepto de fases es una descripción y no implica un conjunto de requerimientos ni la necesidad de un orden fijo en los diversos estudios. Aunque existe una correlación entre la clasificación por objetivos del estudio y la clasificación por fases, es preferible usar la primera ya que un mismo tipo de estudio puede realizarse en diversas fases (i.e. los estudios de farmacología en humanos, aunque suelen realizarse en la fase I, pueden realizarse también en cualquiera de las siguientes).

2.2.1. Fase I (tipo de estudio más frecuente: farmacología en humanos)

La fase I empieza con la primera administración de un nuevo fármaco en investigación a seres humanos.

Los estudios en esta fase de desarrollo suelen tener objetivos no terapéuticos y pueden realizarse en voluntarios sanos o en ciertos tipos de pacientes (i.e. personas con hipertensión leve). Los fármacos con elevada toxicidad (i.e. citotóxicos) suelen estudiarse en pacientes.

El diseño suele ser sin asignación aleatoria del tratamiento y sin enmascaramiento, y se compara en un mismo sujeto la situación basal y tras la administración del fármaco.

Los estudios de fase I suelen valorar uno o varios de los siguientes aspectos:

a) Estimación inicial de la tolerabilidad y la seguridad.

Las primeras administraciones a seres humanos de un nuevo fármaco en investigación suelen dirigirse a evaluar la tolerabilidad en el rango de dosis que se considera pueda ser necesario en el uso clínico posterior. También debe determinarse la naturaleza de las reacciones adversas que se produzcan.

b) Farmacocinética.

La caracterización inicial de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción es uno de los objetivos básicos de los estudios de fase I, aunque este proceso debe seguir a lo largo de todo el plan de desarrollo.

Los estudios de farmacocinética son particularmente importantes para valorar el aclaramiento del fármaco, prever su posible acumulación y sus interacciones con otros fármacos. Debe obtenerse información en poblaciones con alteraciones en procesos de eliminación (disfunción renal o hepática), en ancianos, niños, en mujeres y en subgrupos étnicos.

La farmacocinética puede valorarse de forma separada o como una parte de otros estudios de eficacia, seguridad y tolerabilidad.

c) Evaluación farmacodinámica.

En función de la enfermedad y de la variable analizada, los estudios farma-

codinámicos y los estudios que relacionan los niveles sanguíneos con la respuesta (estudios de farmacocinética / farmacodinamia), pueden realizarse en voluntarios sanos o en pacientes con la enfermedad diana.

d) Valoración inicial de la actividad farmacológica.

En la fase I pueden realizarse estudios en los que la valoración preliminar de la actividad o el potencial terapéutico del fármaco sean objetivos secundarios. Esto es posible en esta etapa precoz del desarrollo de un fármaco cuando su actividad sea fácilmente medible tras una corta exposición.

2.2.2. Fase II (tipo de estudio más frecuente: terapéutico exploratorio)

Se suele considerar que la fase II comienza cuando se diseñan estudios en los que el objetivo principal es explorar la eficacia terapéutica en pacientes.

Los primeros estudios exploratorios pueden tener distintos diseños, incluyendo controles concurrentes o únicamente comparaciones frente al estado basal. Los siguientes ya deben ser aleatorizados, con controles concurrentes y dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en una indicación terapéutica concreta. Se suelen incluir pacientes que cumplen criterios de selección muy concretos y estas poblaciones homogéneas son estrictamente monitorizadas.

Un objetivo importante de esta fase es determinar la(s) dosis y el régimen posológico que se usará en la fase III. Pueden usarse inicialmente diseños de escalada de dosis y después diseños dosis respuesta con grupos paralelos (que también pueden realizarse en la fase III). Las dosis utilizadas en la fase II suelen ser menores que las dosis más altas usadas en la fase I.

Otros objetivos de los ensayos clínicos realizados en esta fase pueden ser la evaluación de variables de resultado, regímenes terapéuticos (incluyendo medicación concomitante) y diversas poblaciones diana (con enfermedad leve versus enfermedad grave).

2.2.3. Fase III (tipo de estudio más frecuente: terapéutico confirmatorio)

Esta fase comienza cuando se inician los estudios en los que el objetivo principal es demostrar o confirmar un efecto terapéutico.

Los estudios de esta fase se diseñan para confirmar los datos preliminares acumulados que parecen mostrar que un fármaco es eficaz y seguro en una indicación concreta y una población especificada. El objetivo también es suministrar una base sólida para obtener la autorización de comercialización y completar la información necesaria para aportar unas adecuadas instrucciones de uso del fármaco.

Otros objetivos adicionales son avanzar en el conocimiento de la relación dosis-respuesta, explorar el uso en poblaciones más amplias, en diferentes estadios de la enfermedad o en combinación con otros fármacos. Si está previsto administrar el fármaco durante largos periodos de tiempo, estos estudios de larga exposición suelen realizarse en esta fase aunque pudieran iniciarse en la fase II.

2.2.4. Fase IV (diversos tipos de estudios sobre uso terapéutico)

La fase IV se inicia tras la aprobación del fármaco por las autoridades reguladoras.

Los estudios de fase IV son todos los estudios relacionados con el uso óptimo del fármaco en la indicación aprobada.

Pueden tener cualquier tipo de diseño siempre que tengan unos objetivos científicos válidos.

2.2.5. Desarrollo de nuevas aplicaciones de un fármaco

Tras la aprobación inicial, el desarrollo del fármaco puede seguir con estudios de indicaciones nuevas o modificadas, nuevos regímenes terapéuticos, nuevas rutas de administración o nuevas poblaciones diana. Si se desarrolla una nueva dosis, una nueva formulación o una nueva combinación de fármacos, pueden ser necesarios estudios farmacológicos adicionales y un nuevo plan de desarrollo del producto en investigación.

3. Diseño del ensayo clínico

3.1. Tipos de diseño⁴

3.3.1. Grupos paralelos

Es el diseño más frecuente para ensayos confirmatorios. En este tipo de estudios los participantes se distribuyen aleatoriamente a uno de los dos o más brazos de tratamiento. Cada brazo recibe un tratamiento distinto que puede consistir en el tratamiento experimental a una o más dosis, y uno o más tratamientos control, tales como placebo o tratamiento activo.

3.3.2. Diseño cruzado

En este tipo de estudios no se asignan tratamientos distintos sino secuencias de dos o más tratamientos, de forma que cada sujeto actúa como control y recibe cada uno de los tratamientos en un orden establecido.

La enfermedad diana debe ser crónica y estable. Además deben existir periodos de lavado entre tratamientos distintos para evitar que se pueda atribuir a un tratamiento un efecto que en realidad se deba a la influencia residual del tratamiento administrado previamente.

3.3.3. Diseño factorial

Dos o más tratamientos se evalúan simultáneamente utilizando varias combinaciones. En el caso de un diseño factorial de dos tratamientos, se asigna aleatoriamente a recibir el tratamiento A, el B, el A y el B o ninguno de los dos.

Suele utilizarse para analizar la interacción entre dos tratamientos o para establecer las características de la dosis-respuesta del uso simultáneo de dos fármacos con eficacia demostrada previamente.

3.2. Selección de los participantes en el ensayo clínico

La fase de desarrollo del fármaco y la enfermedad en estudio deben guiar la selección de los participantes en el estudio, que pueden ser voluntarios sanos o pacientes con la patología diana.

Para elegir la población de estudio deben definirse unos criterios de inclusión y unos criterios de exclusión. Si el objetivo del estudio es terapéutico exploratorio o confirmatorio pueden elegirse criterios de selección estrictos para asegurar que las condiciones son lo más experimentales posibles y disponer de grupos en comparación muy

⁴ El Real Decreto 223/2004 establece que, salvo prueba en contrario, los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

homogéneos. En estas condiciones los resultados del ensayo sólo serán extrapolables a poblaciones muy específicas. Por el contrario, podrán elegirse criterios de selección más laxos en ensayos de carácter pragmático, en los que se intenta que las condiciones del ensayo sean más cercanas a la práctica clínica habitual y por tanto los resultados sean generalizables a una población más amplia.

Como principio general una persona no debe participar de forma concurrente en más de un ensayo clínico. En el caso de que una persona finalice su participación en un ensayo y cumpla los criterios de selección en un ensayo posterior deberá existir un periodo de tiempo razonable entre un ensayo y otro para salvaguardar la seguridad del participante* y evitar que los resultados se deban a un efecto de arrastre del efecto del tratamiento del ensayo previo.

En los criterios de selección es fundamental determinar las características socio-demográficas de los participantes para tener en consideración la entrada en el estudio de poblaciones de especial interés (p. ej. pacientes pediátricos, mujeres en edad fértil, o ancianos).

3.3. Elección del grupo control

La elección del grupo control es un aspecto fundamental del diseño de un ensayo clínico ya que esta decisión condiciona las inferencias que pueden derivar de los resul-

tados del ensayo, el tipo de personas a incluir y su reclutamiento, la credibilidad pública y científica de los resultados, la aceptabilidad de estos resultados por las autoridades reguladoras y muchas otras características del estudio⁵. Por lo tanto, la valoración de la elección del grupo control es un aspecto clave en la evaluación ética y metodológica del ensayo con un gran peso en la decisión de un CEIC.

La elección del grupo control debe considerarse en función del objetivo del estudio (búsqueda de dosis, eficacia) y en el contexto de las terapias disponibles en la práctica clínica.

3.3.1. *Objetivo de la existencia del grupo control*

La existencia de grupos control en los ensayos clínicos tiene un fin básico: permitir discriminar entre el efecto del tratamiento experimental y el efecto causado por otros factores tales como la historia natural de la enfermedad, las expectativas del investigador o del paciente, u otros tratamientos. La experiencia del grupo control nos cuenta lo que hubiera sucedido a los pacientes si no hubieran recibido el tratamiento experimental o si hubieran recibido un tratamiento distinto de probada efectividad.

Un grupo control concurrente es aquél que procede de la misma población que el grupo que recibe el tratamiento experimental, está sujeto a unos procedimientos simila-

res a los de éste grupo (definidos en el protocolo del ensayo) y recibe estas intervenciones en el mismo periodo de tiempo.

El grupo experimental y el control deben ser similares con respecto a todas las variables que puedan modificar el efecto de interés, excepto en el tratamiento en estudio. Para lograr esto y minimizar la presencia de sesgos se utilizan dos técnicas básicas en el desarrollo de un ensayo clínico: la asignación aleatoria del tratamiento y el enmascaramiento de las intervenciones.

3.3.2. Tipos de controles

Los cinco grupos control más comunes son:

a) Grupo control concurrente que recibe placebo:

En un ensayo clínico controlado con placebo, se asigna aleatoriamente a los participantes un tratamiento experimental o un tratamiento de idéntico aspecto pero que no contiene principios con actividad farmacológica y se compara el efecto entre un grupo y otro. Dentro de esta descripción general son posibles distintos tipos de diseño: paralelo, cruzado, y con dosis fijas o titulación de dosis en el grupo experimental.

Estos ensayos casi siempre tienen un enmascaramiento tipo “doble ciego” y su objetivo es controlar el “efecto de mejora” asociado al simple hecho de saber que se está tomando un fármaco (efecto placebo). Otras ventajas de este tipo de grupo control es que facilitan el

enmascaramiento de las intervenciones y aportan la máxima capacidad para distinguir qué efectos adversos se deben al tratamiento experimental y cuáles son el resultado de la patología de base, de otras enfermedades intercurrentes o de la medicación concomitante.

No todo estudio en el que se utiliza placebo es un ensayo controlado con placebo. En estudios controlados con tratamiento activo puede usarse un placebo del tratamiento experimental y del control (doble enmascaramiento) para lograr que los implicados en el estudio desconozcan cuál es el tratamiento asignado. En este caso, la comparación del efecto del tratamiento se realiza entre el tratamiento experimental y el control activo.

Un tipo especial de ensayos clínicos controlados con placebo es el denominado ensayo aleatorizado de retirada, utilizado en patología psiquiátrica y en deshabituación tabáquica. En este diseño los pacientes reciben el tratamiento experimental durante un periodo de 6 a 12 semanas, sin grupo control y sin enmascaramiento. Tras esta primera fase se asigna aleatoriamente el tratamiento experimental o placebo a los pacientes respondedores, durante un periodo de tiempo de hasta 6 meses.

b) Grupo control concurrente que no recibe tratamiento:

En los ensayos clínicos con este grupo control la aleatorización consiste en asignar tratamiento experimental o no asig-

narlo. Por lo tanto, no existe posibilidad de enmascarar la intervención.

El uso de grupo control que no recibe tratamiento no significa que el paciente del ensayo clínico no reciba ningún tratamiento sino que puede recibir una terapia basal estándar y además el tratamiento experimental (o sólo la terapia basal si se le asigna al grupo de no tratamiento). La pauta basal puede estar especificada en el protocolo o puede dejarse a la elección del investigador. Estas mismas consideraciones referidas a añadir un tratamiento experimental a una pauta basal común para todos los participantes en un ensayo, puede aplicarse al uso de placebo en el grupo control.

c) Grupo control concurrente con diferentes dosis de tratamiento:

En ensayos aleatorizados para evaluar el efecto dosis-respuesta, cada grupo recibe una dosis prefijada del tratamiento experimental. La dosis estudiada en cada grupo puede administrarse como dosis fija desde el principio o puede alcanzarse tras un ascenso gradual, pero en todo caso la comparación se realiza entre los grupos a la dosis final. Suelen ser estudios doble ciego.

Puede incluirse un grupo placebo (dosis cero) y/o un control activo. Otras posibilidades dentro de este tipo de grupo control son los ensayos en los que se asigna tratamiento con dos o más regímenes posológicos distintos del fármaco experimental.

d) Grupo control concurrente con tratamiento activo:

En este caso se asigna aleatoriamente el tratamiento experimental o un control activo. Suelen ser ensayos doble ciego pero en ocasiones es imposible mantener el enmascaramiento de las intervenciones por el uso de regímenes posológicos muy distintos, diferentes vías de administración o diferentes toxicidades. Los ensayos con grupo control activo pueden tener dos objetivos distintos con respecto a la valoración de eficacia: (1) demostrar que el tratamiento experimental es tan bueno como el tratamiento existente, de probada efectividad, o (2) demostrar eficacia mostrando la superioridad del tratamiento experimental. También puede usarse este grupo control para comparar la eficacia y seguridad de dos tratamientos.

e) Grupo control externo:

Se compara un grupo de sujetos que reciben el tratamiento experimental con otro grupo de sujetos ajeno al estudio. El grupo control externo puede ser un grupo tratado previamente (control histórico) o un grupo tratado en el mismo periodo que el experimental y en la misma institución (fuera del contexto del ensayo) o en otros centros.

3.3.3. *Ensayos clínicos con más de un grupo control*

Puede ser muy útil utilizar más de un tipo de grupo control en un mismo ensayo clínico.

nico. Lo más frecuente es emplear un grupo controlado con placebo y otro con tratamiento activo. Puede ser útil que el grupo control que recibe placebo sea de menor tamaño que el que recibe tratamiento experimental o que el grupo de control activo.

Otra posibilidad es utilizar varias dosis fijas del tratamiento experimental y placebo. También se pueden usar varias dosis del tratamiento experimental y compararlas con varias dosis de control activo, con o sin placebo. Este diseño es útil para ensayos en los que quiere establecerse la potencia relativa de dos fármacos.

3.4. Tipos de comparación

3.4.1. Ensayos para mostrar superioridad

La manera más convincente de demostrar la eficacia de un tratamiento es estableciendo su superioridad frente a placebo (en un ensayo con grupo control placebo), mostrando la superioridad frente a un tratamiento activo o demostrando la existencia de una relación dosis-respuesta.

En caso de enfermedades graves en las que algún tratamiento ha demostrado su eficacia en ensayos para mostrar superioridad, un ensayo controlado con placebo puede considerarse no ético. En este caso puede ser necesario usar el tratamiento activo como grupo control.

3.4.2. Ensayos para mostrar equivalencia o no inferioridad

Un fármaco en investigación puede compararse con un tratamiento de referencia para demostrar la equivalencia (por ejemplo ensayos de bioequivalencia) o bien para mostrar que la eficacia del producto investigado no es menor que la del comparador activo.

En los ensayos de no inferioridad debe estar previsto en el protocolo el margen de no inferioridad (delta). Tras la realización del estudio se construye el intervalo de confianza bilateral al 95% de la diferencia entre el efecto del tratamiento experimental y el de referencia y sólo se podrá considerar que el tratamiento experimental no es inferior al de referencia cuando el intervalo de confianza completo esté situado en el lado positivo del margen de no inferioridad.

En este tipo de estudios también puede incorporar una comparación con placebo, de forma que pueda establecerse simultáneamente la superioridad frente a placebo y evaluar el grado de similitud de la eficacia y seguridad frente al control activo. Si no existe una rama control con placebo o no se utilizan diversas dosis del tratamiento experimental, el ensayo no contará con una medida de su validez interna.

3.4.3. Ensayos para mostrar una relación dosis-respuesta

Pueden tener diferentes objetivos, entre los que destacan la confirmación de efica-

cia; la investigación de la forma de la curva dosis-respuesta, la estimación de la dosis inicial más adecuada, la identificación de estrategias óptimas para el ajuste de dosis y la determinación de la dosis mínima eficaz y la dosis máxima permitida⁶.

El conocimiento de la forma de la curva dosis-respuesta y del promedio de dosis asociado a la aparición de efectos deseables e indeseables en un grupo poblacional, es el mejor camino para escoger la dosis de partida. Una dosis inicial relativamente alta puede estar recomendada para fármacos en los que exista una amplia separación entre las dosis asociadas a efectos deseables y las asociadas a efectos adversos, o en patologías agudas de rápida evolución que requieren una intervención efectiva y precoz.

Un diseño aceptado y ampliamente utilizado para obtener datos poblacionales promedio de la relación dosis-respuesta es el paralelo con tres o más niveles de dosis, uno de los cuales puede ser cero (placebo). En todo caso, deben explorarse también las posibles diferencias en la relación dosis-respuesta de subgrupos poblacionales clasificados por su edad, género o raza.

3.5. Tamaño de la muestra

El tamaño muestral en un ensayo clínico depende de la enfermedad en estudio, del objetivo buscado y de la variable principal escogida. La determinación estadística del

tamaño muestral debe basarse en la magnitud esperada del efecto del tratamiento, la variabilidad de los datos y la probabilidad (baja) de error previsto⁴.

3.6. Evaluación de la respuesta: variable principal del estudio

Las variables utilizadas en la evaluación de la respuesta al tratamiento deben definirse prospectivamente, aportando la descripción de los métodos de observación y cuantificación. Estos métodos deben ser objetivos, deben estar validados y deben cumplir los requisitos de validez, precisión y reproducibilidad.

La variable principal del estudio debe reflejar efectos clínicamente relevantes. En determinadas ocasiones pueden usarse variables intermedias o subrogadas, es decir, variables relacionadas con un efecto clínicamente relevante pero que no suponen por sí mismas una medida de beneficio clínico. Su uso debe restringirse a situaciones en que la variable subrogada predice adecuadamente el efecto clínico de interés.

3.7. Métodos para minimizar o evaluar la existencia de sesgos

3.7.1. Asignación aleatoria del tratamiento

La mejor manera de lograr que el grupo experimental y el control sean similares es divi-

dir de forma aleatoria la población de estudio en los grupos que recibirán un tratamiento u otro. Esta asignación aleatoria a los grupos de tratamiento evita diferencias sistemáticas entre los grupos con respecto a variables basales conocidas o no, que pueden influir en el efecto estudiado. Esta técnica además provee al estudio de una sólida base para la inferencia estadística.

3.7.2. Enmascaramiento de las intervenciones

Los grupos no sólo deben ser similares en el momento de la entrada en el estudio, sino que deben ser tratados y observados de idéntica forma a lo largo del ensayo, con la única diferencia de que un grupo recibe el tratamiento experimental y el otro el tratamiento control. El enmascaramiento de la intervención experimental trata de minimizar los potenciales sesgos que darían lugar a cambios en el manejo, tratamiento o valoración de los pacientes, debidos al hecho de que el investigador o el sujeto del estudio conocieran el tratamiento asignado.

Los estudios no enmascarados se denominan ensayos abiertos. El enmascaramiento puede ser “simple ciego” cuando el paciente desconoce el tratamiento que se le ha asignado, pero el equipo investigador sí lo conoce. En el enmascaramiento “doble ciego” ni el investigador ni el sujeto conocen qué tratamiento se ha asignado. Esta forma de enmascaramiento se considera la más adecuada en el diseño de los ensayos clínicos.

Cuando no es posible enmascarar el tratamiento puede ser necesario que un evaluador independiente, que desconoce el tratamiento asignado a cada paciente, valore la variable resultado en cada uno de los casos para decidir si existe una respuesta clínica o no. En esta situación se trataría de un ensayo con evaluación ciega por terceros.

4. Realización, análisis y difusión de resultados

4.1. Realización

Los ensayos clínicos deben llevarse a cabo siguiendo las directrices recogidas en el protocolo. En caso de que sea necesario modificar el protocolo, es necesario que el promotor del estudio aporte una clara descripción de los cambios así como una justificación razonada de los cambios propuestos.

El éxito en la puesta en marcha de un ensayo clínico y la credibilidad de sus resultados depende de que se realice siguiendo cuidadosamente el protocolo previsto. Una monitorización adecuada asegura la detección precoz de los problemas y la minimización de sus efectos. La monitorización de la calidad del ensayo incluye la necesidad de valorar en qué medida se está siguiendo el protocolo, cómo se está produciendo el reclutamiento de los sujetos y la capacidad de mantener a los sujetos en

el ensayo. Este trabajo de monitorización comienza con la elección del centro sanitario implicado y finaliza con la recogida y depuración de los datos del último paciente del ensayo.

Por otra parte, es aconsejable la existencia de Comités Independientes de Monitorización de Datos cuya tarea consiste en evaluar el avance del ensayo, los datos de seguridad y los datos fundamentales de eficacia para recomendar al promotor si el estudio debe continuar, ser modificado o si debe finalizar. Este grupo, formado por estadísticos y por expertos en las especialidades implicadas en el ensayo, debe trabajar con procedimientos de trabajo escritos y mantener registros de todas sus reuniones que estén disponibles para revisión cuando el ensayo finalice.

4.2. Análisis

El protocolo del estudio debe contar con un plan de análisis preespecificado, que sea apropiado para los objetivos y diseño del estudio, que tenga en cuenta los métodos de medida de las variables respuesta y las hipótesis específicas que se pretenden probar. Deben describirse las pruebas estadísticas que está previsto utilizar, incluyendo el momento de realización de análisis intermedios⁴.

La población más adecuada para el análisis de la eficacia en un ensayo clínico es la denominada “por intención de tratar”,

que incluye a todos los sujetos que se han asignado aleatoriamente a un grupo de tratamiento. Debe realizarse también un análisis de la población “por protocolo”, incluyendo sólo los casos que han sido asignados aleatoriamente a un tratamiento y han cumplido lo establecido en el protocolo. Para el análisis de seguridad deben incluirse todos los pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento.

En los ensayos clínicos confirmatorios es frecuente la existencia de análisis intermedios y reglas de parada prematura del ensayo. El objetivo de estos análisis intermedios es comparar la eficacia o la seguridad de los distintos brazos de tratamiento en cualquier momento previo a la finalización formal del ensayo. Estos análisis deben estar preespecificados en el protocolo. En caso de que el análisis intermedio esté planeado con la intención de decidir si el estudio debe detenerse prematuramente o no, también debe especificarse en el protocolo qué esquemas de evaluación estadística se usarán para determinar que existe una clara superioridad de una rama de tratamiento sobre la otra, que es muy poco probable que se demuestren diferencias entre los grupos de tratamiento, o que una de las ramas presenta una tasa de acontecimientos adversos inaceptable.

El análisis intermedio exige el conocimiento del tratamiento asignado a cada paciente y por tanto debe ser realizado por un comité independiente de los profesionales que llevan a cabo el tratamiento. Éstos

deben seguir ignorando cuál es el tratamiento asignado a cada paciente y solo serán informados de la decisión de detener el ensayo o continuar con él.

El análisis estadístico de un ensayo clínico debe incluir la realización de pruebas de hipótesis, con una estimación puntual del efecto del tratamiento así como una estimación por intervalos de confianza.

4.3. Difusión de resultados

Los resultados de los ensayos clínicos deben ser conocidos por todos los implicados en su realización (investigadores, CEICs y autoridades sanitarias reguladoras). Debe existir un compromiso explícito del promotor de difundir los resultados a la comunidad científica mediante la publicación de los resultados del ensayo (sean positivos o negativos) en revistas científicas.

5. Bibliografía

1. ICH Topic E 8. Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95).
2. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
4. ICH Topic E 9. Statistical principles for clinical trials. (CPMP/ICH/363/96).
5. ICH Topic E 10. Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96).
6. ICH Topic E 4. Note for guidance on dose response information to support drug registration (CPMP/ICH/378/95).

Consideraciones éticas 2

Inés Galende Domínguez

Magister en Bioética (UCM). Madrid.

1. Introducción
2. Documentos básicos en ética de la investigación clínica
 - 2.1. Código de Nüremberg
 - 2.2. Declaración de Helsinki
 - 2.3. Informe Belmont
 - 2.4. Convenio de Oviedo
3. Aspectos metodológicos básicos en investigación clínica
 - 3.1. Diseño del estudio
 - 3.2. Validez y relevancia de los resultados
4. Aspectos éticos en investigación clínica
 - 4.1. Ética de la asignación aleatoria
 - 4.2. Ética del placebo
 - 4.3. Información para los sujetos del ensayo. Consentimiento informado
 - 4.4. Análisis genético de muestras biológicas y confidencialidad
5. Propuesta de método de análisis para los CEIC
6. Bibliografía

1. Introducción

La investigación clínica, como todo tipo de investigación, tiene como objetivo generar conocimiento científico pero con la peculiaridad de que los estudios son realizados en personas (voluntarios sanos y pacientes). Sus resultados deben ser aplicables

en la práctica clínica a otros pacientes con las mismas características de los pacientes que participaron en el proyecto de investigación. Por tanto, podríamos definir la investigación clínica como “*la actividad dirigida a probar una hipótesis que permita obtener conclusiones y, además, que contribuya a obtener un conocimiento generalizable*”; por su parte, la práctica clínica

Tabla 1. Diferencias entre investigación y práctica clínica.

1. Condiciones controladas vs. incontroladas.
2. Pacientes y patologías muy vs. poco seleccionados.
3. Exclusión sistemática de determinados grupos (niños, ancianos, embarazadas) vs. pluripatologías y polimedicados.
4. Número limitado de pacientes vs. número desconocido.
5. Condiciones ambientales y circunstancias conocidas vs. múltiples factores (alimentarios, del entorno, raciales) de importancia desconocida.
6. Duración más o menos corta de los tratamientos vs. duración crónica (no limitada).

se podría definir como “*el conjunto de intervenciones que son realizadas para mejorar el bienestar de un paciente, y que tienen unas expectativas razonables de lograr ese objetivo*”¹. No obstante, en la investigación clínica, además de generar conocimiento, se persigue también mejorar la situación clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

El conocimiento generado a través de la investigación clínica permite que, si los resultados son los esperados –se demuestra, por ejemplo, la eficacia de una medida diagnóstica, profiláctica o terapéutica–, éstos sean aplicados en la práctica clínica.

Existen otras muchas diferencias entre investigación y práctica clínica, entre las que cabe destacar el tipo de pacientes estudiados. Por ejemplo, en los proyectos de investigación de carácter experimental, la población de estudio siempre es más homogénea que en la práctica clínica, ya que no suelen estudiarse pacientes que padecen

varias patologías simultáneamente, ni con múltiples tratamientos, tampoco suelen incluirse pacientes con edades extremas –niños o ancianos–. Otras diferencias, como el medio en el que se realiza la investigación –generalmente en hospitales y con los pacientes ingresados– o la duración del tratamiento –que suele ser más corta– se recogen en la tabla 1.

Por otro lado, existen situaciones que considerando el objetivo principal, están más cerca de la práctica clínica, pero no están tan alejadas del objetivo de la investigación. Es decir, a veces se utilizan medidas terapéuticas cuya eficacia no ha sido demostrada en un determinado tipo de pacientes. Sin embargo, dado que ese tipo de pacientes ya no responde a las medidas o tratamientos al uso, o bien existe una contraindicación formal para los mismos, se “espera” que la administración de un fármaco “X” produzca una mejoría, en base a observaciones no concluyentes sobre su actividad o su mecanismo de acción. La situación anteriormente descri-

ta en nuestro entorno se denomina “**uso compasivo**” y requiere, desde un punto de vista legal y administrativo, la autorización expresa e individualizada de la autoridad sanitaria competente (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo)².

En el presente capítulo se intentará dar unas pautas claras para el análisis desde el punto de vista ético de los proyectos de investigación en los que participan personas, fundamentalmente los ensayos clínicos con medicamentos, aunque teniendo en cuenta también otras posibles aproximaciones metodológicas. Evidentemente, los aspectos éticos que deben valorarse en cada tipo de estudios no son idénticos, pero, en cualquier caso, es preciso señalar que la característica principal es que se trata de investigación *en o con* seres humanos, y por tanto cualquier proyecto de investigación del tipo que sea (experimental u observacional) debe garantizar el cumplimiento de los principios éticos básicos y el respeto a los Derechos Humanos.

2. Documentos básicos en ética de la investigación clínica

2.1. Código de Nüremberg

Desde una perspectiva histórica, siempre se ha considerado que el punto de partida de la ética en investigación clínica es el

Código de Nüremberg (1947). En el se recogen las conclusiones del proceso judicial que se siguió contra los responsables de los horrores de la experimentación nazi, durante la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, hace unos años se publicó un documento³ que data de 1900, en el que la autoridad prusiana correspondiente, mediante una directiva dirigida a los directores médicos de hospitales universitarios, policlínicas y otros hospitales, les “aconseja” que no realice ninguna intervención médica cuya finalidad no sea diagnóstica, terapéutica o de inmunización, si: 1) el sujeto es menor o no competente por otras razones, 2) el sujeto no ha dado su consentimiento de forma explícita, y 3) si el consentimiento no ha ido precedido de una explicación clara de las posibles consecuencias negativas de la intervención. Se puede compartir con *Vollmann y Winau* que dicho documento sentaba las bases del consentimiento informado, si bien sólo se refería a la investigación sin fines terapéuticos.

Volviendo a las conclusiones judiciales que conforman el Código de Nüremberg merecen destacarse las que establecen que: una investigación “para ser ética” debe estar basada en los resultados de experimentación animal y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad; además, que la investigación debe estar justificada por los resultados que se esperan obtener; y, en cualquier caso, que el sujeto de la investigación debe dar su consentimiento.

2.2. Declaración de Helsinki

La Declaración de Helsinki, en su primera versión, fue aprobada por la Asociación Médica Mundial en su 18ª Asamblea General en Helsinki (1964) y ha sido revisada en la 29ª Asamblea de Tokyo (1975), en la 35ª Asamblea de Venecia (1983), en la 41ª de Hong Kong (1989), en la 48ª en Somerset West (Sudáfrica, 1996), y más recientemente, en la 56ª Asamblea General en Edimburgo (2000). En el año 2002 se le agregó una nota de clarificación al párrafo 29. y en el 2004 otra al párrafo 30. La actual versión (2004) es la única oficial, todas las versiones anteriores han sido reemplazadas y no deben ser utilizadas o citadas, excepto para fines históricos⁴.

Este importante documento tradicionalmente –hasta su última revisión– ha distinguido entre dos grandes tipos de investigación: la realizada en un enfermo (*Clinical Research*) y la que se hace con fines no terapéuticos (*Non-Clinical Biological Research*) y ha ido incorporando los siguientes elementos a lo establecido en el Código de Núremberg:

- La investigación biomédica en seres humanos debe realizarse de acuerdo a los principios universalmente aceptados y basarse en los resultados de la experimentación animal y de laboratorio.
- Se debe realizar según un protocolo en el que se especifiquen los fines y méto-

dos del estudio, que será “examinado y enjuiciado” por un comité independiente.

- La llevarán a cabo personas con la debida preparación científica y bajo la supervisión de un médico “competente”.
- El consentimiento, además de voluntario debe ser informado y puede retirarse en cualquier momento de la investigación. En el caso de personas incapaces el consentimiento lo debe dar su tutor legal.
- Además, se indica que los intereses del individuo deben prevalecer sobre los de la ciencia o la sociedad.

La última revisión aprobada por la Asamblea General en **Edimburgo 2000**, ha cambiado la tradicional estructura previa y también algunos de sus contenidos. Entre las aportaciones más relevantes de esta actualización se encuentran los siguientes:

- Debe siempre proporcionarse a los participantes en el proyecto de investigación, el mejor tratamiento disponible, aunque excepcionalmente se podría utilizar como comparador el placebo.
- Una vez finalizado el experimento, se debe proporcionar a todos los participantes en el mismo, el tratamiento que haya demostrado ser más eficaz.
- En cualquier caso, e independientemente de los resultados obtenidos éstos deben ser publicados.

- El paciente debe conocer los intereses financieros que tiene el investigador, por lo que se le debe informar de los mismos al solicitar su consentimiento

2.3. Informe Belmont

Es muy difícil interpretar y aplicar de forma homogénea –ante situaciones concretas– las recomendaciones antes mencionadas. Por ello, el Congreso Norteamericano creó una comisión de ámbito nacional –*National Commission*– con el mandato de elaborar un informe sobre la protección de los seres humanos que participan en un proyecto de investigación. Dicho documento tenía como finalidad servir de base para una posterior Reglamentación Federal. El resultado fue el denominado Informe Belmont (1978) en el que se enuncian los principios éticos básicos, a partir de los cuales se puedan “*formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas*” de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos. Estos principios éticos básicos son:

2.3.1. *Respeto por las personas o principio de autonomía*, cuya aplicación práctica es la obtención del consentimiento informado.

2.3.2. *Beneficencia* u obligación de proteger a las personas y asegurar su bienestar. Este principio así enunciado incluye, el denominado por el profesor Gracia⁵ principio de “**no maleficencia**”, basado en el principio hipocrático “*primum non nocere*”.

2.3.3. *Justicia*, referida a la justicia *distributiva*. Es decir, el reparto equitativo de las cargas y los beneficios, para todos los miembros de una clase similar de personas.

Como resultado del Informe Belmont se publicó la primera normativa legal sobre investigación en seres humanos⁶ que ha sido, y sigue siendo, referencia obligada en investigación clínica. Esta normativa que ha sido revisada recientemente⁷ es aplicable a cualquier tipo de investigación biomédica, incluida la investigación sobre terapia conductual.

2.4. Convenio de Oviedo

También se refiere a cualquier tipo de investigación biomédica el denominado **Convenio de Oviedo del Consejo de Europa**, cuya denominación completa es “*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*” que fue incorporado al ordenamiento jurídico español en forma de Ley y cuya entrada en vigor fue a partir del día 1 de enero de 2000.

El capítulo V del citado Convenio, dedicado a la “Investigación Científica” establece la libertad para poder realizar investigación en el ámbito de la biología y de la medicina, *a reserva de lo dispuesto en el Convenio y otras disposiciones que garanticen la protección del ser humano*. Así, dedica varios artículos en los que se establecen las con-

diciones para poder realizar investigación en seres humanos, los requisitos o garantías adicionales necesarias para cuando las personas que participen en un proyecto de investigación no tengan capacidad para otorgar su consentimiento, e incluye la *prohibición de constituir* embriones humanos con fines de experimentación.

Las condiciones antes referidas incluyen las siguientes: que no exista un método alternativo a la investigación en humanos y de eficacia comparable; que los riesgos no sean desproporcionados con relación a los beneficios esperados para las personas que participan en la investigación; que el proyecto de investigación cuente con la aprobación de la autoridad competente; que la persona haya sido informada y que su consentimiento esté consignado por escrito. Las garantías adicionales para personas incapaces se refieren a: que los resultados esperados supongan un beneficio directo para los participantes en la investigación, que éstos no puedan ser obtenidos en personas con capacidad para consentir; que la persona no haya manifestado su rechazo a participar y se cumplan las condiciones para un consentimiento por sustitución.

3. Aspectos metodológicos básicos en investigación clínica

Previo al análisis ético de un proyecto de investigación debe ser la valoración metodológica del mismo, ya que se cumple la

premisa: “***Todo lo que no es metodológicamente correcto es éticamente inaceptable***”.

3.1. Diseño del estudio

En Investigación Clínica disponemos de diferentes aproximaciones metodológicas, desde los diseños experimentales en los que es posible demostrar una relación causa-efecto, si existe, a los diseños observacionales en los que se puede detectar la probabilidad, o fuerza de asociación, de que un determinado hecho esté relacionado o no, con otro.

Es preciso señalar que la fuente de la información buscada en cada tipo de estudio puede ser muy diferente: desde el propio sujeto en los estudios experimentales tipo ensayo clínico, hasta las historias clínicas o bases de datos sanitarias y registros de enfermedades, frecuentemente utilizadas en los estudios epidemiológicos, o las muestras biológicas obtenidas para otros fines (piezas quirúrgicas o serotecas) o con motivo del propio estudio.

Suele considerarse que el diseño tipo ensayo clínico es el paradigma en investigación clínica (*the gold standard*). Sin embargo, no todas las situaciones clínicas o patologías son susceptibles de ser estudiadas mediante el citado diseño experimental, no exento además, de importantes problemas éticos en múltiples circunstancias. Tampoco es cierto que los resultados de los estu-

dios observacionales sean siempre insuficientes.

La característica diferencial entre los estudios experimentales y los observacionales, es la asignación aleatoria⁸. Este modo de intervención, en la que es el azar el que distribuye a los sujetos en los diferentes grupos en estudio, pretende evitar los posibles sesgos de selección por parte del investigador. Por ello debe ser ciega, es decir, el investigador no debe conocer de antemano a que grupo va a ser asignado cada paciente. La asignación aleatoria intenta que los diferentes grupos en estudio sean lo más homogéneos posibles, al menos en las características basales. Así, si finalmente, tras un periodo de tratamiento, los resultados en los grupos de estudio son distintos, esa diferencia será consecuencia del distinto tratamiento administrado y no por que los pacientes no eran inicialmente comparables.

3.2. Validez y relevancia de los resultados

3.2.1. Validez interna

Para que un estudio proporcione resultados creíbles, es decir tenga validez interna, debe –primero– ser aleatorizado, pero también debe cumplir otras características:

- a) Debe tener un adecuado tamaño muestral (incluir a un número suficiente de pacientes) para poder demostrar diferencias, si existen, protegiendo tanto

de los falsos positivos como de los falsos negativos. Por ello, siempre deben tenerse en cuenta “*a priori*” los errores α (arbitrariamente $\leq 0,05$) y β (1- poder del estudio) respectivamente.

- b) También es muy importante el enmascaramiento de los tratamientos –o de forma más general de las intervenciones en estudio–, especialmente cuando la variable principal de valoración es subjetiva (por ejemplo el grado de dolor). La utilización de placebo como comparador o control, sobretodo en patologías con importante componente psicosomático, merece consideraciones éticas más detalladas que se exponen más adelante. El enmascaramiento o técnica doble ciego (cuando ni el investigador ni el paciente conocen el tratamiento que se les está administrando) tiene como finalidad evitar los sesgos de valoración, y que puedan estar relacionados con las expectativas previas respecto a los distintos tratamientos. Es frecuente utilizar un placebo –sustancia sin actividad farmacológica conocida– para enmascarar un tratamiento con distinta posología (dosis, intervalo o vía de administración).

3.2.2. Validez externa

Además de la validez interna, desde el punto de vista metodológico, los resultados de un estudio deben poder ser generalizados, es decir, deben poder aplicarse a todos los pacientes que padecen esa mis-

ma patología, es lo que se denomina validez externa.

- a) Para que un estudio tenga validez externa, los criterios de selección de los pacientes que se incluyen en el estudio deben ser un reflejo de las características de los pacientes con el mismo diagnóstico que no se incluyen en el estudio, es decir, han de ser representativos.
- b) Adicionalmente, los resultados no deben estar fuertemente influidos por el efecto *Hawthorne*, según el cual “el hecho de que un sujeto participe en un estudio o se sienta observado, mejora su rendimiento”. Otros factores que también afectan a la validez externa son: el número de pérdidas pre-aleatorización, o número de pacientes que cumpliendo los criterios de selección rechazan participar en el estudio, y el grado de cumplimiento o adherencia al tratamiento prescrito, sobre todo en tratamientos crónicos o de posología compleja.

3.2.3. Relevancia clínica

Finalmente, la relevancia clínica del resultado buscado es el punto más importante donde deben confluir los aspectos antes comentados. Un diseño puede ser correcto en todos los puntos anteriores pero si el resultado carece de relevancia clínica, no estará nunca justificado. En la tabla 2 se pueden observar los aspectos metodológicos más importantes que afectan a la

Tabla 2. Aspectos metodológicos en los ensayos clínicos

- 1. **Validez interna** – Credibilidad de los resultados.
Asignación aleatoria
Enmascaramiento - Carácter ciego.
Tamaño de la muestra
Utilización de placebo.
- 2. **Validez externa** - Generalización de los resultados.
Criterios de Selección.
Participación en el estudio (efecto *Hawthorne*).
Pérdidas pre-aleatorización
Cumplimiento terapéutico.
- 3. **Relevancia clínica.**

validez científica –interna y externa– de los ensayos clínicos.

4. Aspectos éticos en investigación clínica

La primera consideración desde el punto de vista ético que se debe hacer ante un proyecto de investigación, es –como hemos visto– que debe ser correcto desde el punto de vista metodológico. Ello se basa en que la relación beneficio/riesgo para los participantes debe ser siempre favorable. Si por ser incorrecta la metodología, el conocimiento obtenido es nulo o –peor aún– erróneo cualquier riesgo asumido será gratuito y por tanto inadmisibles.

Pero, además de la metodología correcta, es muy importante considerar otros aspectos

Tabla 3. Principios éticos básicos y su relación con los aspectos metodológicos del ensayo clínico.

- 1. **No maleficencia**
Validez científica:
Hipótesis plausible (justificación y objetivos)
Corrección metodológica (asignación aleatoria, placebo)
Tamaño de la muestra.
Competencia del equipo investigador.
** Ensayos clínicos sin beneficio terapéutico para el sujeto del ensayo*

- 2. **Justicia (distributiva)**
Criterios de selección (inclusión/exclusión)
Poblaciones vulnerables (menores e incapaces)
Previsión de compensación por daños (seguro)
Repercusión social y económica del ensayo.

- 3. **Respeto por las personas o autonomía**
Consentimiento informado:
Voluntariedad –sin presión externa ni influencia indebida–
Información
Comprensión
Confidencialidad.

- 4. **Beneficencia**
Relación beneficio/riesgo
Riesgo no superior al mínimo

tos éticos relacionados de forma independiente con los criterios metodológicos antes citados⁹. En la tabla 3 se especifican los principios éticos básicos descritos en el Informe Belmont, y los aspectos metodológicos que se relacionan con cada uno de ellos.

Entre los aspectos éticos más relevantes, que ya fueron referidos por Bradford Hill en 1963¹⁰, y sobre los que no es fácil decidir, a la hora de hacer un análisis riguroso de un protocolo de investigación clínica, destacan: la asignación aleatoria, el uso del placebo y la información que se proporcionará a los sujetos del estudio para que el

proceso de obtención del consentimiento informado sea adecuado.

Además, en los últimos años, y debido principalmente al descubrimiento del genoma humano y sus implicaciones en Medicina, se ha generalizado el análisis genético en diferentes muestras biológicas a veces obtenidas para fines muy distintos de la investigación. La información que puede obtenerse, y las implicaciones de tipo no sólo médico, sino social y laboral, plantean problemas éticos relacionados con la confidencialidad de los resultados y con la intimidad de las personas.

4.1. Ética de la asignación aleatoria

La asignación aleatoria a distintos grupos de intervención (terapéutica, diagnóstica u otra), es necesaria y fundamental si se quieren eliminar los posibles sesgos de selección, conscientes o inconscientes, por parte del investigador. Con ella se intenta que los resultados que se obtengan en los diferentes grupos a comparar sean debidos sólo a una u otra/s de las intervenciones realizadas, ya que se parte de la premisa de que un sujeto dado tiene la misma probabilidad de ser asignado a los diferentes grupos de intervención (cuando la asignación es 1:1).

Actualmente se considera que cualquier estudio experimental, diseñado para demostrar posibles relaciones causales, necesariamente requiere una correcta asignación aleatoria. Es decir, un ensayo clínico, por definición, ha de ser aleatorizado.

Desde un punto de vista teórico, para que esté éticamente justificado que un determinado sujeto/paciente pueda recibir aleatoriamente uno u otro tratamiento, es necesario que ambos se consideren iguales en términos de eficacia y seguridad, o al menos, que esa posibilidad exista. Es lo que se conoce como *Clinical Equipoise*¹¹, es decir, *“sobre la base de los datos disponibles, una comunidad de médicos competentes estarían satisfechos de tener a sus pacientes con cualquiera de las estrategias terapéuticas que se evalúan en un ensayo clínico aleatorizado, puesto que nin-*

guna de ellas ha sido establecida claramente como preferible”.

El médico tiene la obligación moral de proporcionar al paciente el mejor tratamiento disponible, ello obligaría a que si el médico-investigador tiene una duda razonable de que un determinado tratamiento es superior a otro no debería participar en ese proyecto de investigación. La posibilidad de que sus pacientes puedan ser asignados al grupo de tratamiento de “menor eficacia”, le llevaría a un conflicto de intereses por su doble función de médico e investigador^{12,13}. Este conflicto es equiparable al establecido entre las teorías morales de Kant, y posteriormente Rawls, que consideran que los seres humanos, en virtud de su capacidad para pensar, están dotados de dignidad, y por tanto han de ser considerados como fines y no solo como medios, y las teorías utilitaristas de Bentham y Stuart Mill, que dicen que lo correcto es lo mejor para la mayoría¹⁴.

El argumento generalmente utilizado para justificar la asignación aleatoria es que ésta proporciona la validación de los resultados de los ensayos clínicos, lo que no ocurre con las opiniones o creencias de los investigadores. Por tanto, lo que no ha sido probado mediante ensayos clínicos aleatorizados puede ser correcto o erróneo, y en consecuencia al no conocer qué tratamiento es el mejor, éste no se puede administrar al paciente. Esta situación nos conduce a que, entonces, es obligado informar adecuadamente al paciente. Pero ade-

más, que el grado de evidencia que proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados sea el de mayor certeza, no quiere decir que otros tipos de estudios no proporcionen conocimientos que deban ser valorados.

En definitiva, la pregunta ¿es éticamente aceptable la asignación aleatoria? debe contestarse en base a si existe una determinada terapia que es admitida por la comunidad científica como tratamiento de elección para la patología en estudio. Quedaría pendiente debatir sobre el grado de evidencia necesario proporcionado por diferentes tipos de estudios (medicina basada en pruebas).

4.2. Ética del placebo

La utilización de placebo, sustancia inerte, sin actividad farmacológica, como comparador en los ensayos clínicos con asignación aleatoria, está metodológicamente justificada para evitar posibles sesgos de valoración por parte del investigador y/o paciente, o descartar posibles alteraciones o variaciones que ocurran durante el tratamiento y que estén relacionadas con la propia enfermedad u otros factores¹⁵. También se han argüido otras razones como: establecer un punto de referencia, es decir, para saber si un nuevo tratamiento es mejor que nada, evitar decidir que tratamiento debe ser utilizado como control –no sólo en base a su eficacia– y demostrar más fácilmente significación estadística.

Estos argumentos han sido rebatidos al considerar que no existe ningún principio científico que exija la comparación, en un ensayo clínico, con placebo ni en lugar de, ni asociado al tratamiento activo¹⁶. Así, la cuestión es “*conocer si un nuevo tratamiento es más o menos eficaz que el viejo, no si es más eficaz que nada*”¹³. Además, valorar la eficacia por el grado de significación estadística (criterio seguido por la FDA) para algunos autores¹⁵ es un error. Considerando que la significación de una asociación depende de dos características: la fuerza de la asociación y la variabilidad estadística: un débil efecto puede ser significativo, si hay poca variabilidad estadística en su medición, mientras que un fuerte efecto puede no ser significativo si existe variabilidad sustancial en su medición.

Las razones anteriormente apuntadas no son compartidas por toda la comunidad médica, como lo demuestra el gran número de cartas al editor de la revista en la que fueron publicadas.

Otros posibles problemas éticos asociados al uso del placebo en investigación clínica como: a) el engaño, b) el daño directo por la aplicación del placebo, c) el posible empeoramiento de la enfermedad al sustituir un fármaco activo por placebo, en los periodos de pre-inclusión, lavado y retirada, y d) el posible daño indirecto por privación de un tratamiento validado, han sido identificados por otros autores¹⁷.

Muy recientemente, se ha vuelto a debatir la utilización de placebo con relación a su uso en ensayos clínicos realizados en países en vías de desarrollo. Hecho que motivó que en la última revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo-2000), se redactara su artículo 29 en los siguientes términos: *“Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados”*.

La interpretación literal de este artículo ha dado lugar a que muchos Comités de Ética para la Investigación Clínica (*Institutional Review Board, Local Research o Independent Ethics Committees*) hayan rechazado todos los proyectos de investigación en los que el tratamiento experimental se comparaba con placebo. Ante esta situación, la propia Asociación Médica Mundial matizó su significado mediante una nota (octubre 2001) en el sentido apuntado anteriormente. En cualquier caso, es razonable considerar cada proyecto independientemente y valorar el riesgo, o el incremento de riesgo, y si éste es asumible y justificable.

En definitiva, considerando el principio de *Clinical Equipoise* y la obligación moral del médico de proporcionar a cada paciente el

mejor tratamiento disponible, la utilización de placebo como comparador sería, desde el punto de vista ético, difícilmente justificable en la mayoría de los ensayos clínicos. No obstante, en estudios en los que el riesgo para los sujetos sea menor o igual al mínimo podría utilizarse placebo, sobre todo si la patología en estudio es banal o se conoce respuesta terapéutica al placebo. Si el riesgo fuera superior al mínimo, la excepción para el empleo de placebo debería poder justificarse si los beneficios esperados superan los posibles riesgos y se han tomado las medidas necesarias para minimizar éstos.

4.3. Información para los sujetos del ensayo. Consentimiento informado

La obtención del consentimiento informado previo a su inclusión en un ensayo clínico, además de un requisito legalmente establecido, es la aplicación práctica del principio de autonomía. Pero para que el consentimiento sea válido es preciso que el sujeto lo exprese libremente después de haber recibido y comprendido toda la información necesaria al respecto. Debe, por tanto, ser un proceso, en el que investigador responsable del estudio, proporcione la información necesaria sobre los objetivos del estudio, beneficios esperados, riesgos e incomodidades, alternativas posibles, voluntariedad de su participación, y resuelva cualquier duda formulada por el sujeto para que pueda tomar una decisión.

La cantidad y la calidad de la información son aspectos frecuentemente debatidos en los Comités Éticos de Investigación Clínica. Aunque el, ya derogado, Real Decreto 561/93 (no así el vigente RD 223/2004), especificaba cuales eran los apartados mínimos que debía contener una hoja de información para los posibles participantes en un ensayo clínico, la extensión y forma en que éstos deben redactarse no puede ser delimitada. En principio, el criterio más seguido es el de **“la persona razonable”**, es decir, se debe informar de todo lo que una “persona razonable” desearía saber antes de tomar una decisión, incluyendo los posibles riesgos graves y frecuentes. Esta persona razonable estaría representada por los miembros ajenos a las profesiones sanitarias de los CEIC.

Las recomendaciones de buena práctica clínica y la legislación federal norteamericana –más detallada: aspectos generales y adicionales según el tipo de riesgo– enumeran los aspectos sobre los que se debe informar a una persona para solicitarle el consentimiento antes de incluirle en un proyecto de investigación. Sin embargo, es todavía frecuente comprobar que la información dada a los participantes en ensayos clínicos no cumple los objetivos propuestos, ya que no siempre es comprendida en su totalidad¹⁸⁻²⁰.

Quizás lo más difícil para el investigador responsable del estudio sea informar al sujeto de cómo y por qué se le asignará de forma aleatoria a los posibles grupos de tratamiento, sin caer en el engaño, y justificarlo en

Tabla 4. Apartados básicos que debe contener la hoja de información para obtener el consentimiento en investigación.	
1.	Objetivos
2.	Metodología
3.	Tratamiento
4.	Beneficios esperados
5.	Incomodidades y Riesgos
6.	Acontecimientos adversos
7.	Tratamientos alternativos
8.	Voluntariedad y posibilidad de retirarse
9.	Confidencialidad
10.	Compensación económica y tratamiento
11.	Investigador responsable

base a la incertidumbre sobre cual de los tratamientos es más eficaz. Situación que se complica aún más en los ensayos comparativos con placebo, y/o enmascarados.

4.4. Análisis genético de muestras biológicas y confidencialidad

Cada vez con mayor frecuencia, se contempla en los protocolos de investigación la extracción de una muestra sanguínea, adicional o una alícuota de la extraída para otros fines, para “análisis genético”. En ocasiones se especifica que las muestras se procesarán de forma anónima y su análisis no será individualizado ya que lo que se pretende es determinar si existen “*Single Nucleotide Position –SNPs*”, que puedan estar relacionados con la respuesta al tratamiento de la enfermedad en estudio (farmacogenética). En otras ocasiones, sin

embargo, se especifican las pruebas genéticas a realizar y si se informará o no de los resultados, al médico-investigador, o incluso se contempla la posibilidad de realizar futuros análisis sin determinar, en función de los avances de la ciencia.

Las situaciones descritas, desde el punto de vista ético, deben ser analizadas de forma individualizada. Siguiendo las recomendaciones de la *National Bioethics Advisory Commisión*²¹, las muestras biológicas (no sólo las sanguíneas, sino también de tejidos u órganos procedentes de biopsias o intervenciones quirúrgicas) deben clasificarse en anónimas, anonimizadas, codificadas e identificadas.

Desde el punto de vista de las implicaciones éticas que el conocimiento de los resultados puedan afectar a la intimidad de la persona, y por tanto en relación con la confidencialidad (principio de autonomía) la NBAC considera:

4.4.1. Investigación con muestras biológicas anónimas

Las muestras que no pueden ser, en modo alguno, relacionadas con ninguna persona, no se debe considerar investigación en seres humanos. Aunque sus resultados pueden ser de interés científico, por ejemplo, en farmacogenética, no tienen repercusión clínica para ninguna persona individual. En este caso se incluye, por ejemplo, la investigación con muestras sin identificar almacenadas en serotecas.

4.4.2. Investigación con muestras anonimizadas

Es decir, muestras a las que se ha sometido a un procedimiento de disociación, aunque se consideran investigación clínica, puede no ser obligada la evaluación por un *Institutional Review Board –IRB–* o Comité de Ética en Investigación Clínica –CEIC–, o bien éste puede seguir un procedimiento de revisión abreviado (si el riesgo es inferior al mínimo). El Comité, en su caso, deberá comprobar si el procedimiento de disociación es adecuado, y que no interfiere con los resultados del estudio (no disminuye su valor) e incluso podrá considerar, si el estudio es retrospectivo, que no es necesario solicitar el consentimiento de las personas.

4.4.3. Investigación con muestras codificadas o identificadas

La investigación con este tipo de muestras requiere, en cualquier caso, la aprobación por un IRB – CEIC, el cual deberá solicitar al investigador que justifique el diseño del estudio y que describa los procedimientos y las medidas a tomar para minimizar los riesgos. Además, la descripción detallada del modo de obtención de las muestras, el modo de acceso a la historia clínica y los mecanismos a seguir para maximizar la protección contra la liberación inadvertida de información confidencial. En todos los casos debe obtenerse siempre el consentimiento informado de las personas. Este consentimiento, voluntario, debe ser específico para el estudio de las muestras, e independien-

te del consentimiento para participar en otro estudio (no excluyente) y debe especificar las diversas opciones en relación con posibles investigaciones futuras.

Las recomendaciones de la *NBAC* también incluyen otras posibilidades como que el resultado del análisis genético de una muestra dé lugar a una información relevante para terceras personas (por ejemplo, el conocimiento de que la persona posee el gen relacionado con una enfermedad hereditaria autosómica dominante).

Actualmente se está tramitando la ley sobre investigación biomédica, que –en teoría– debería abordar de forma global todos los aspectos antes mencionados. Mientras tanto se debe cumplir, en el caso concreto de la confidencialidad sobre datos de salud, lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Dicha Ley establece que el acceso a datos de salud, por ser considerados sensibles, requiere siempre el consentimiento por escrito de la persona.

5. Propuesta de método de análisis para los CEIC

Los aspectos éticos anteriormente expuestos, no son sino algunos de los múltiples posibles que se plantean en la investigación clínica con medicamentos, si bien son fundamentales al evaluar un protocolo de investigación.

Los conflictos éticos que afecten a cualquiera de los principios básicos, deben valorarse de forma individualizada para cada proyecto de investigación. Los Comités Éticos de Investigación Clínica, además, deben valorar cada uno de los apartados expuestos para lo cual deben conocer cual es la “evidencia científica”, en base a revisiones sistemáticas. Algunos autores han propuesto que para que las revisiones sistemáticas sean completas y contribuir a reducir el sesgo de publicación, los citados comités condicionen su aprobación a la intención de publicar los resultados²² y/o a la inclusión del ensayo en un registro de ensayos clínicos, que posteriormente pueda ser consultado²³.

En la valoración ética de un proyecto de investigación, y después de comprobar la corrección metodológica, es útil analizar en un primer momento el respeto a cada uno de los principios éticos básicos y, a continuación, las consecuencias para los sujetos y para la sociedad en caso de hacerse o no hacerse el estudio. En cualquier caso, si se hace alguna excepción a alguno de los principios es necesario justificarla mediante argumentos sólidos.

6. Bibliografía

1. Informe Belmont (1978). En: <http://ohsr.od.nih.gov/mpa/belmont> (vista en mayo de 2006).
2. Galende I, Sacristán JA. Protocolos de uso compasivo y Comités Éticos de Investigación Clínica. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (15): 599.

3. Vollmann J, Winau R. The Prussian Regulation of 1900: Early Ethical Standards for Human Experimentation in Germany. IRB A Review of Human Subjects Research 1996; 18: 9-11.
4. Declaración de Helsinki – Edimburgo 2000. En: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm> (vista en mayo 2006).
5. Gracia D. *Primum non nocere*. El principio de no maleficencia como fundamento de la ética médica. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 1990.
6. Protección de los sujetos que participan en la investigación. Código de Reglamentación Federal 45 CFR 46. En: Ensayos clínicos en España (1982-1988). Monografía Técnica 17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990. p. 159-188.
7. Part 56 – Institutional Review Boards. 2000 CFR Title 21, volume 7. En: http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_00/21cfr56_00.html (vista en mayo 2006).
8. Galende I, Tristán C. Problemas prácticos en un ensayo clínico (II). En: Metodología del Ensayo Clínico. Monografía nº 11 Dr. Antonio Esteve. Barcelona; 1991. p. 21-30.
9. Galende Domínguez I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. Med Clin (Barc) 1993; 101: 20-23.
10. Bradford Hill A. Medical Ethics and Controlled Trials. Br Med J 1963; 1: 1043-9.
11. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987; 317: 141-145.
12. Hellman S, Hellman DS. Of Mice but not Men. Problems of the Randomized Clinical Trial. N Engl J Med 1991; 324: 1585-1589.
13. Levine RJ. El ensayo clínico y el médico como agente doble. ICB. Investigación Clínica y Bioética 1996; 19: 9-12.
14. Galende Domínguez I. Valoración ética de los ensayos clínicos. El Ensayo Clínico en Urología. Monografías Zeneca Farma. Madrid; 1997. p. 123-9.
15. Spilker B. Patients Populations, Clinical Trial Environment, and Placebo Effect. En: Guide to Clinical Trials. New York: Raven Press; 1991. p. 78-84.
16. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med 1994; 331: 394-8.
17. De Abajo F, Galende I, Hellín T, Alonso JL, De los Reyes M. Evaluación ética del uso del placebo en investigación clínica. Una propuesta de directrices. En: La Bioética en la Encrucijada. Libro del Ier Congreso Nacional de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica (ABFyC). Madrid; 1996. p. 123-6.
18. Lawson L, Adamson H. Informed Consent Readability: Subject Understanding of 15 Common Consent Form Phrases. IRB 1995; 17: 16-9.
19. Waggoner WC, Mayo DM. Who Understands?. A Survey of 25 Words or Phrases used in Proposed Clinical Trials Research Forms. IRB 1995; 17: 6-9.
20. Waggoner WC, Sherman BB. Who Understands?. A Survey of 27 Words, Phrases, or Symbols Used in Proposed Clinical Research Consent Forms. IRB 1996; 18: 8-10.
21. National Bioethics Advisory Commission. Research Involving Human Biological Materials: Ethical Issues and Policy Guidance. En: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/pubs.html>. (vista en mayo 2006).
22. Pearn J. Publication: An Ethical Imperative. Br Med J 1995; 310: 1313-5.
23. Herxheimer A. Clinical Trials: Two neglected ethical issues. J Med Ethics 1993; 19: 212-8.

Consideraciones legales 3

Federico de Montalvo Jääskelainen

Licenciado en Derecho. CEIC-R de la Comunidad de Madrid

1. Introducción
2. Aspectos legales de los ensayos clínicos con medicamentos
 - 2.1. Consideraciones generales
 - 2.2. El consentimiento informado
 - 2.3. La hoja de información
 - 2.4. La confidencialidad de los datos del ensayo
 - 2.5. El seguro o garantía financiera
3. Bibliografía

1. Introducción

La regulación de los ensayos clínicos se recoge, principalmente, en el **Real Decreto 223/2004**, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Dicho Real Decreto se aprueba en desarrollo de la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento* y viene a sustituir al anterior Real Decreto 561/1993, de conformidad con lo exigido por la **Directiva 2001/20/CE**, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001

(LCEur 2001 \1529), relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, que exigía armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos.

Junto a dicha norma principal y a la propia Ley de Medicamento*, encontramos otras normas que también contienen cuestiones que vienen referidas a los ensayos clíni-

*Recientemente se ha publicado una nueva Ley del medicamento, la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que deberá ser desarrollada (ver Anexo).

cos. Así, **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 (en adelante, Ley de autonomía del paciente), establece, en su artículo 8.4, literalmente, que “*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.*”

Igualmente, el denominado **Convenio de Oviedo** (*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*, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997) señala en su artículo 16. Protección de las personas que se presten a un experimento literalmente, que “*No podrá hacerse ningún experimento con una persona, a menos que se den las siguientes condiciones:*

- i) *Que no exista un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable.*
- ii) *Que los riesgos en que pueda incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento.*
- iii) *Que el proyecto de experimento haya sido aprobado por la autoridad competente después de haber efectuado un estudio independiente acerca de su pertinencia científica, comprendida una evaluación de la importancia del objetivo del experimento, así como*

un estudio multidisciplinar de su aceptabilidad en el plano ético.

- iv) *Que la persona que se preste a un experimento esté informada de sus derechos y las garantías que la ley prevé para su protección.*
- v) *Que el consentimiento a que se refiere el artículo 5 se haya otorgado expresa y específicamente y está consignado por escrito. Este consentimiento podrá ser libremente retirado en cualquier momento.”*

El siguiente artículo 17. *Protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento a un experimento.* dispone que:

- 1) *Sólo podrá hacerse un experimento con una persona que no tenga, conforme al artículo 5, capacidad para expresar su consentimiento acerca del mismo, cuando se den las siguientes condiciones:*
 - i. *Que se cumplan las condiciones enunciadas en el artículo 16, párrafos (i) a (iv).*
 - ii. *Que los resultados previstos del experimento supongan un beneficio real y directo para su salud.*
 - iii. *Que el experimento no pueda efectuarse con una eficacia comparable con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo.*
 - iv. *Que se haya dado específicamente y por escrita la autorización prevista en el artículo 6, y*
 - v. *Que la persona no exprese su rechazo al mismo.*
- 2) *De modo excepcional y en las condiciones de protección previstas por la ley, podrá autorizarse un experimento cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona si se cumplen las condiciones enumeradas en los párrafos (i), (iii),*

(iv) y (v) del apartado 1 anterior, así como las condiciones suplementarias siguientes:

- i. *El experimento tenga por objeto, mediante una mejora significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su trastorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padezcan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características.*
- ii. *El experimento sólo represente para la persona un riesgo o un inconveniente mínimo.*

Igualmente, podemos destacar también, aunque no se trate de una norma en sentido estricto, el **Código de Ética y Deontología Médica de la OMC** y, en especial, su artículo 29 que comienza en su primer párrafo señalando que “*El avance en Medicina está fundado en la investigación y por ello no puede prescindir, en muchos casos, de la experimentación sobre seres humanos, que sólo podrá realizarse cuando lo que se quiere experimentar haya sido satisfactoriamente estudiado y de acuerdo con los criterios, reglas o principios fijados en la ley*”.

Para concluir con este repaso a las normas que regulan los ensayos clínicos, es importante también destacar la importancia que en este ámbito tienen las circulares y aclaraciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios que, pese a no constituir tampoco normas jurídicas en sentido estricto, sí que poseen un papel muy relevante a la hora de interpretar el

Real Decreto 223/2004. Dichas circulares y aclaraciones tratan de completar los vacíos legales o problemas de interpretación del mencionado Real Decreto. La mayoría de las circulares y aclaraciones son anteriores al Real Decreto 223/2004, habiéndose dictado al amparo del anterior Real Decreto 561/1933, pero siguen siendo aplicables en aquellas cuestiones que no contradigan lo regulado por aquél.

Entre dichas circulares y aclaraciones podemos destacar, entre otras, las siguientes:

- *Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir de 1 de mayo de 2004, versión n.º 3, septiembre de 2005.*
- *Circular 15/2001.*
- *Circular 15/2002 sobre farmacovigilancia.*
- *Circular 5/2004, sobre modificación de las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas de uso humano.*
- *Circular 7/2004 sobre investigaciones clínicas con productos sanitarios.*

2. Aspectos legales de los ensayos clínicos con medicamentos

2.1. Consideraciones generales

Los ensayos clínicos presentan problemas de diferente índole: clínicos, metodológi-

cos, económicos, éticos y, además, legales. Así, el artículo 10 del Real Decreto 223/2004 señala que al Comité Ético de Investigación Clínica le corresponde “...evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos...”.

Entre dichas cuestiones, los problemas legales ocupan un papel principal en el ámbito de la investigación clínica, y buena muestra de la importancia que tienen lo constituye el hecho que tanto en el actual Real Decreto 223/2004 como en el anterior Real Decreto 561/1993 se establece que en los Comités Éticos de Investigación Clínica deberá incluirse un miembro Licenciado en Derecho. Señala el artículo 12 del Real Decreto 223/2004, en el que se regula la composición de los CEICs, literalmente, que “*Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho*”. La necesaria presencia de un Licenciado en Derecho viene justificada, como es obvio, porque todos los ensayos clínicos a valorar muestran siempre, en mayor o menor medida, cuestiones legales referidas a la información, voluntariedad, confidencialidad o cobertura de daños.

En definitiva, no puede haber CEIC sin que en su composición se incluya una persona Licenciada en Derecho, como no hay ensayo clínico que no presente cuestiones de naturaleza legal.

Además, los problemas legales que plantean los ensayos no sólo revisten especial

importancia, sino que además son muy variados.

En todo caso, a diferencia de otros campos de la Sanidad, la regulación de los aspectos legales de los ensayos clínicos de nuestro país es bastante precisa, por lo que las lagunas legales no son muchas. Sin perjuicio de ello, y como la norma es incapaz de abarcar e intuir toda la problemática legal que se plantea en la práctica, existen algunas cuestiones legales que aún no han quedado resueltas por el Real Decreto 223/2004 y demás normas y códigos de aplicación a los ensayos clínicos.

A los efectos de ser lo más sistemático posible, vamos a tratar de abordar los diferentes problemas legales que plantean los ensayos clínicos y, en consecuencia, los diferentes problemas que tiene que resolver el miembro Licenciado en Derecho que integra el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica, partiendo de los diferentes artículos del Real Decreto 223/2004 que abordan dichas cuestiones.

2.2. El consentimiento informado

El artículo 2 m) del Real Decreto 223/2004 establece, definiendo el consentimiento informado que es “*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”.

La definición consagra dos derechos distintos pero que van muy enlazados: el deber de informar y el deber de obtener el consentimiento o autorización del sujeto para el ensayo. Por ello, el artículo 7.2 dispone que la obtención del consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento.

En relación a dichos documentos de información y consentimiento, debemos recordar que son varias las normas de aplicación:

2.2.1. Ley de autonomía del paciente

Esta norma consagra como principio general que la información se facilitará verbalmente y el consentimiento se prestará de la misma manera, señalando que la información y consentimiento escritos únicamente se exigirán en supuestos específicos. Entre dichas excepciones al principio general de información y consentimiento verbal se encuentran, precisamente, los ensayos clínicos. Así, no puede desarrollarse un ensayo clínico respecto del que sólo se haya informado al sujeto verbalmente.

Debe quedar siempre plasmación de la información en documento escrito del ensayo.

En relación a dicha cuestión, y sin ánimo de burocratizar en ejercicio la práctica asistencial, sí que consideramos oportuno que el documento de hoja de información al sujeto del ensayo sea también firmado. En la práctica habitual se recoge la firma del paciente en el denominado documento de consentimiento informado, considerando recomendable que se firmaran ambos, con el fin de poder acreditar cuál ha sido realmente la información que se ha ofrecido al paciente acerca del ensayo clínico.

Es conveniente que el paciente firme también la hoja de información.

2.2.2. Real Decreto 223/2004

El hecho de que los ensayos clínicos constituyan una excepción al principio general de información verbal y que, en consecuencia, se exija la forma escrita de la información a través de la correspondiente hoja, no significa que el investigador deje de informar verbalmente al paciente. La información escrita no se exige como medio de cumplimentar el deber de información al paciente, sino como mero instrumento que garantiza o acredita que dicho deber de información se ha satisfecho en el caso concreto. La información escrita no sustituye a la información verbal que habrá que facilitar en todo caso, sino que la complementa. Así pues, conjuntamente con la información escrita debe facilitarse información verbal.

Así, además, se dispone en el propio Real Decreto 223/2004 cuando en su artículo 7.2 se señala que *“El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una **entrevista previa** con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo”*.

La relación es esencialmente verbal, aunque se exija que también quede constancia de la información y del consentimiento por escrito.

Para acreditar la veracidad de la entrevista, es oportuno también anotar en la historia clínica del sujeto (habitualmente, el sujeto es paciente) que se ha facilitado la información del ensayo y que se ha firmado el correspondiente consentimiento. A estos efectos, la Ley de autonomía del paciente señala en su artículo 4 que se dejará constancia en la historia clínica que se ha proporcionado la información.

El Real Decreto también exige que el sujeto que presta el consentimiento sea una persona capaz. La incapacidad viene referida tanto a aquella que impida al sujeto firmar personalmente la hoja, pero no así entender y autorizar verbalmente el ensayo, como a la que impide a una persona regir sus actos.

Por lo que a la primera se refiere, su regulación es muy sencilla y, así, el mismo artí-

culo 2 dispone que *“En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de al menos un testigo”*.

Un error que en ocasiones se comete en los protocolos de ensayos clínicos es recoger dicha posibilidad de otorgar verbalmente el consentimiento y, al mismo tiempo, tener previsto que el sujeto deba completar personalmente durante el ensayo un cuaderno (de vida o dolor, por ejemplo). Tal hecho supone un contrasentido porque si el sujeto no puede otorgar su consentimiento por escrito al tener un impedimento para escribir, difícilmente podrá completar personalmente un cuaderno o cuestionario.

Por otro lado, debe recordarse que el testigo deber ser una persona ajena al equipo investigador o asistencial, pudiendo ser un familiar o, en supuestos excepcionales, un representante de los servicios de Atención al Paciente del centro en el que vaya desarrollarse el ensayo.

Por lo que se refiere a la incapacidad que impide a una persona regirse por sí misma, el Real Decreto distingue entre los menores de edad y los incapaces mayores:

a) El consentimiento del menor de edad: En la citada norma se especifica que deberá obtenerse de los padres o representantes legales y, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

¿Qué ocurre cuando la voluntad del menor y la de sus padres no coinciden, es decir, cuando el menor no quiere ser sujeto del ensayo pero sus padres sí? Pues bien, el artículo 7.3 a) 3.º del Real Decreto 223/2004 dispone que el investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.

Esta norma viene a consagrar en el ámbito de los ensayos clínicos la emergente figura del **menor maduro** que ya regulara con anterioridad la Ley de autonomía del paciente. El artículo 9.3 c) de esta Ley dispone que el menor emancipado o de dieciséis o más años de edad es el titular, y no sus padres o representantes, del derecho a autorizar el tratamiento médico. Así pues, la voluntad del menor que muestra madurez, lo que debe presumirse a partir de los dieciséis años de edad, debe prevalecer sobre la de sus padres.

El menor maduro (en principio de dieciséis o más años o emancipado) es el titular del derecho a prestar la autorización al ensayo clínico.

En todo caso, en los supuestos más conflictivos y, sobre todo, cuando el ensayo clínico pueda suponer un posible beneficio terapéutico para el menor, lo conveniente sería trasladar la decisión a la autoridad judicial o Ministerio Fiscal. En este sentido, no debemos olvidar que la representa-

ción que los padres ostentan sobre sus hijos menores no determina que aquellos tengan libertad a la hora de decidir sobre sus hijos, sino que siempre deben actuar en beneficio de su representado.

Si el investigador considera que el ensayo clínico puede representar un beneficio terapéutico para el menor y los padres se niegan de forma injustificada a que el mismo sea incluido en un ensayo, lo más adecuado sería poner la situación en conocimiento de la autoridad judicial al poderse presumir que la representación y tutela que ostentan los padres no están ejerciéndola en beneficio de su hijo menor.

En algunos casos conflictivos de disparidad de pareceres entre el menor y sus padres es conveniente acudir a la autoridad judicial.

Para concluir con los menores, hay que tener en cuenta, además, dos cuestiones más que recoge el Real Decreto 223/2004 y que revisten especial importancia: en primer lugar, que la información debe ser facilitada al menor por una persona con experiencia en el trato con menores (por ejemplo, un pediatra); y en segundo lugar, que el promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

b) El consentimiento en los adultos incapaces: Por lo que se refiere a los incapaces adultos, el artículo 7.3 b) dispone

que la información se facilitará y el consentimiento lo otorgará el representante legal. Sin embargo, cuando la incapacidad del sujeto no le impida totalmente entender la información acerca del ensayo, este deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo. Por lo tanto, el sujeto incapaz no queda totalmente excluido de la relación de información y consentimiento, sino que debe participar en función de su grado de capacidad.

El adulto incapaz debe participar en la medida de lo posible en la información y consentimiento del ensayo clínico.

Por lo que se refiere a la figura del representante legal, debe recordarse que, por tal, debe entenderse los que hayan sido designados por la autoridad judicial en el correspondiente procedimiento de incapacitación del sujeto (tutor, curador, ...). Sin embargo, este tema plantea problemas cuando nos encontramos ante una persona que no ha sido legalmente incapacitada, es decir, una persona que no ha sido declarada incapaz por un Juez tras un proceso de incapacitación. En estos casos, el incapaz carece de representante legal y, en consecuencia, se plantea quién debe otorgar el consentimiento. Pues bien, la Ley de

autonomía del paciente señala en su artículo 9.3 a) que si el paciente carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho, es decir, el familiar más próximo (cónyuge, hijos, padres, hermanos, ...). Lo mismo se recoge en el artículo 7.4 b) del Real Decreto 223/2004.

Representante legal es el designado para tal función por la autoridad judicial o, en su defecto, el familiar más próximo.

Para concluir, el Real Decreto 223/2004 recoge la posibilidad de que se realice el ensayo clínico en un adulto incapaz sin contar con el consentimiento de su representante legal o familiar más próximo, exigiéndose, a tales efectos, los siguientes requisitos:

- i) *Que el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación.*
- ii) *Que lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación.*
- iii) *Que exista un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto.*
- iv) *Que se carezca de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica.*
- v) *Que no sea posible obtener su consentimiento o el de su representante legal.*
- vi) *Que esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica.*

Puede realizarse un ensayo clínico en un adulto incapaz sin contar previamente con el consentimiento del representante legal o familiar, pero estando el supuesto sujeto a una serie de requisitos que deben ser interpretados en sentido restrictivo, dado que se trata de un excepción al principio general de que todo ensayo debe ser previamente autorizado por el sujeto o representante.

2.3. La hoja de información

La información debe comprender, según dispone el artículo 7.2: los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno. Además, el mismo artículo 7.2 añade que la hoja de información contendrá únicamente información relevante.

2.3.1. Contenido de la hoja de información

Interesa destacar del contenido de la hoja de información las siguientes cuestiones prácticas:

a) No debería bastar con una mera descripción de cuales son los posibles efectos adversos de la aplicación del medicamento en investigación, sino que, además, es importante detallar qué debe

ría hacerse o qué medidas adoptar ante la aparición de dichos efectos adversos.

En ocasiones, la mera aparición de uno de los efectos adversos exigiría ponerse inmediatamente en contacto con el investigador o acudir a un servicio de Urgencias. Se describen muy bien los efectos adversos, pero no las medidas que deben adoptarse ante los mismos y, sobre todo, si la aparición de alguno de ellos exige solicitar o no asistencia médica inmediata.

- b) Los riesgos del ensayo debe ser informados combinado frecuencia y gravedad. Los riesgos más graves y frecuentes deber ser enunciados en primer lugar.
- c) La Ley de autonomía del paciente dispone que los pacientes deben ser informados no sólo de los riesgos que un tratamiento o intervención pueda representar para la población en general, sino también del riesgo específico que pueda representar para al paciente en concreto y en atención a sus circunstancias personales, profesionales o antecedentes. Señala el artículo 10.1 de la Ley de autonomía del paciente que el facultativo proporcionará al paciente, antes de recabar su consentimiento escrito, la información básica sobre los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente. Así pues, al igual que ocurre con los protocolos de consentimiento informado que se utilizan en la práctica clínica habi-

tual, es necesario que en las hojas de información del ensayo se incluyera un apartado en blanco sobre riesgos personales o profesionales en el que se recogerían los de cada paciente en concreto.

- d) No puede vincularse la autorización a participar en el ensayo con un mejor seguimiento clínico de la patología del paciente. Señalar, por ejemplo, que si usted participa en el ensayo se le controlará de forma más exhaustiva la evolución de su enfermedad no es correcto.
- e) Deben detallarse, si es posible, cuáles son las alternativas de tratamiento al ensayo. Esta cuestión es especialmente importante porque a medida que existan más alternativas de tratamiento más completa debe ser la información.
- f) Las hojas de información no suelen recoger la importancia de transmitir al profesional que pudiera atender al sujeto del ensayo, al margen del mismo y con ocasión de la aparición de un efecto adverso, que el mismo se encuentra participando en un ensayo clínico. La participación en un ensayo puede condicionar en ocasiones la asistencia médica que deba prestarse al sujeto ante la aparición de un efecto adverso. Por ello, es importante que en la hoja de información se recoja esta cuestión para que el paciente sea consciente de la importancia de comunicar, en todo caso, al tercero que le presta asistencia al margen

de un ensayo que el mismo se encuentra incluido en un ensayo clínico.

- g) Por lo que se refiere a la revocación de la autorización para el ensayo clínico y retirada del mismo, el artículo 7.5 del Real Decreto 223/2004 dispone que sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa. Así pues, no son admisibles aquellas cláusulas de la hoja de información del ensayo que exijan del sujeto una explicación de las razones de su retirada.

Sin embargo, que no sea admisible que se le exija al sujeto explicar las razones por las que abandona el ensayo no implica que el investigador no pueda exponerle cuáles pueden ser las consecuencias del abandono, sobre todo, cuando el desarrollo del ensayo está suponiendo un beneficio terapéutico para el mismo o una mejor progresión de su enfermedad. Es conveniente recoger esto último en la historia clínica del sujeto.

2.3.2. Forma de la hoja de información

En cuanto a la forma, el artículo 7.2 señala que la hoja debe ser clara, comprensible y en la lengua del sujeto. Por lo que se refiere a la claridad y comprensibilidad, constituye un consejo útil que la correspondiente hoja, que normalmente comienza con una descripción resumida de los objetivos del ensayo, no sea excesivamente técnica.

Una hoja de información muy compleja en los primeros párrafos puede llevar a que el sujeto no la lea, pese a que en los siguientes apartados se muestre de fácil comprensión.

Por otro lado, no debe olvidarse que, en lo que viene referido a los sujetos menores de edad que deban prestar el consentimiento junto con sus representantes legales, tal y como exige el ya comentado artículo 7.3 a) 1.º del Real Decreto 223/2004, la comprensibilidad exige que se elaboren hojas de información adaptadas al nivel de madurez de dichos sujetos menores. A tales efectos, el artículo 7.3 a) 2.º del Real Decreto 223/2004 dispone que el menor recibirá una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

En el caso de ensayos con menores de doce o más años debe acompañarse la hoja de información a los padres de una hoja de información adaptada al nivel de entendimiento del menor.

Los requisitos que establece el Real Decreto en cuanto a la forma podemos completarlos con lo que dispone la Ley de autonomía del paciente: La información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales, será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a

tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad (artículo 4.2).

La información debe ser clara, comprensible, en la lengua del sujeto, verdadera, adecuada a las necesidades del sujeto y su fin primordial es ayudar a tomar una decisión propia y libre.

El requisito de información verdadera ha planteado en la práctica algún problema, ya que en ocasiones existe el temor de transmitir información a determinados pacientes sobre su enfermedad (téngase en cuenta que, normalmente, las hojas de información comienzan señalando que “usted padece la enfermedad o ha sido diagnosticado”), sobre todo, cuando se considera que dicha información puede constituir en si misma un daño (enfermedades de diagnóstico fatal, por ejemplo). Tal cuestión, sin embargo, queda solventada si acudimos a la Ley de autonomía del paciente ya que la misma dispone en su artículo 7.2 que la información debe ser, no completa, sino adecuada, ya que la información no puede convertirse en un instrumento que deba o pueda causar daño al paciente.

No se trata de garantizar este derecho a la información sobre la salud de manera inhumana (lo que se pudiera denominar, encarnizamiento informativo). Por ello, la Ley de autonomía dispone que la información debe ser adecuada a las circunstancias personales del paciente. Ello significa que el médico tiene la posibilidad de,

sin ocultar la información, ajustar la misma a la edad, estado de ánimo, profesión, cultura o gravedad del paciente. El investigador tiene la facultad de determinar cómo y en qué medida transmite la información al paciente. Para ello, por ejemplo, sí puede atender a la información que puedan facilitarle los familiares sobre las circunstancias personales del paciente. Es decir, los familiares no puede decidir en qué medida es informado el paciente, pero sí pueden facilitar información que permita que la información se suministre al paciente de forma adecuada.

Lo que persigue la Ley, como hemos señalado, es evitar que lo que constituye la satisfacción de un derecho se transforme en un daño para el paciente. No se debe ocultar información, pero tampoco se debe asustar ni dañar.

La información no puede suponer un daño para el paciente, por lo que debe adecuarse a sus circunstancias personales.

2.4. La confidencialidad de los datos del ensayo

El ensayo clínico debe respetar las exigencias de confidencialidad de datos que se recogen, principalmente, en la **Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal** (en adelante, Ley de protección de datos).

El artículo 3.2 del **Real Decreto 223/2004** dispone que los ensayos clínicos deberán salvaguardar la intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley de protección de datos.

A continuación, el artículo 3.6 del mismo Real Decreto señala que *“El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley de protección de datos, y constará expresamente en el consentimiento informado”*.

Así pues, en las hojas de información y consentimiento debe recogerse siempre, por imperativo del propio Real Decreto 223/2004, una cláusula que garantice la protección de los datos personales del paciente y que explique de qué manera van a garantizarse los mismo.

La importancia que Ley de protección de datos tiene en los ensayos clínicos radica fundamentalmente en el hecho de que el ensayo exige la recogida de datos y que, además, gran parte de dichos datos son datos de salud, los cuales están especialmente protegidos.

Cláusulas sobre protección de datos que no puede admitirse que se recojan en las hojas de información y consentimiento a pacientes son, por ejemplo, aquellas que permitan transferir datos a países que no estén sujetos a un marco legal de protección similar al que existe en nuestro país o al que

ofrece el espacio de la Unión Europea. Por ello, si los datos son transferidos a uno de estos países, el promotor debe garantizar siempre el mismo nivel de protección de datos que el que ofrece nuestro país y así plasmarlo en la correspondiente hoja.

Por otro lado, deben recogerse en las hojas de información y consentimiento los derechos que la Ley de protección datos concede, tales como el acceso, rectificación, oposición y cancelación.

2.5. El seguro o garantía financiera

El artículo 8 del **Real Decreto 223/2004** dispone que únicamente podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera (aval, fianza, etc.) que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse.

Sin embargo, la contratación de dicho seguro o garantía financiera “...*no se exigirá cuando el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual*”.

En el momento que la aplicación del medicamento suponga un riesgo, aunque mínimo, superior a la práctica clínica habitual debe exigirse el seguro o garantía financiera.

Un ejemplo, podría venir constituido por aquellos ensayos que, aunque emplean un fármaco autorizado y en las condiciones de uso autorizadas, pero que, con ocasión del mismo, añaden alguna extracción de sangre adicional a las que se realizan en la práctica clínica habitual. En este caso, la extracción supone ya un riesgo superior, aunque mínimo, respecto de la práctica habitual y, en consecuencia, debería exigirse ya el seguro o garantía financiera.

El principio general es que todo ensayo debe realizarse con un seguro o garantía financiera, por lo que las excepciones a este principio deben ser interpretadas restrictivamente.

Para acreditar que se ha cumplido con este requisito legal de especial importancia, es conveniente que el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica solicite que se acompañe no una mera certificación emitida por la compañía aseguradora en la que se haga constar que el ensayo se encuentra asegurado en los términos exigidos por el Real Decreto 223/2004, sino una copia del condicionado de la póliza. A tales efectos, es preciso recordar que el artículo 16.2 g) del Real Decreto

223/2004 dispone que el promotor, al solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, debe acompañar, entre otra documentación, una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda. Así pues, según se expresa el Real Decreto no basta con acompañar una certificación emitida por la compañía aseguradora, sino que hay que acompañar la póliza con su condicionado.

Aunque se trate ya de un caso muy excepcional en la práctica, es importante recordar que las certificaciones emitidas por el propio promotor en las que pone de manifiesto que tiene suscrita un seguro en los términos exigidos por el Real Decreto 223/2004 no tienen ningún valor legal.

Si se admite la aportación de una mera certificación ésta debe haber sido emitida, al menos, por la compañía aseguradora.

Cuando lo que se acompaña al protocolo es una mera certificación de la compañía aseguradora, es importante comprobar que explícitamente el seguro cubre el ensayo que se está evaluando, es decir, que se certifique por la compañía aseguradora que el ensayo en cuestión está explícitamente cubierto, coincidiendo el título del ensayo y el que consta en la certificación.

La contratación del seguro o garantía financiera corresponde al promotor y debe cubrir

la responsabilidad del propio promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

Por lo que se refiere al contenido de la correspondiente póliza de seguro, lo único que establece el Real Decreto 223/2004, además de lo que acabamos de señalar acerca de que el investigador, colaboradores y hospital o centro deban figurar como asegurados de la misma, es unos límites mínimos de indemnización por víctima y siniestro. Así, se establece un límite mínimo por víctima de 250.000 euros o de 25.000 euros anuales, cuando la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, y un límite por siniestro de 2.500.000 euros. En virtud del primer límite, la compañía de seguros garantiza el pago de una indemnización hasta dicho límite. Por lo que se refiere al segundo límite, por siniestro, implica que, en aquellos casos en los que, como consecuencia de un mismo ensayo se hayan producido varios afectados, la compañía aseguradora sólo garantiza un importe total, sumadas todas las reclamaciones de los sujetos afectados por el mismo ensayo, que no exceda de dicho límite. Es decir, si la suma de todas las indemnizaciones reconocidas a todos los afectados por un mismo ensayo superan los 2.500.000 euros, la compañía aseguradora no estará obligada a pagar por encima de dicho límite, prorrateándose el importe límite entre todos los afectados.

El contenido de la póliza debe recoger como asegurados, además del promotor, al investigador, colaboradores y hospital o centro, y debe establecerse como capitales mínimos por víctima y siniestro los que se establecen en el Real Decreto 223/2004.

Por otro lado, y por lo que se refiere al contenido de la póliza de seguro, la misma no debe recoger ningún tipo de franquicia ni relación de riesgos excluidos que condicionen la cobertura por los importes mínimos que exige el Real Decreto. La póliza no puede establecer, por ejemplo, una franquicia de un importe mínimo, tal como serían 3.000 euros o similar, de manera que sólo cubriría las reclamaciones que superen dicho importe. La cobertura que impone el Real Decreto es sin ningún tipo de franquicia o franjas de indemnización sin cubrir. Tampoco podrían recogerse exclusiones de cobertura, tales como, que el investigador no haya seguido correctamente el protocolo. Cláusulas típicas de exclusión de cobertura son: el daño ocasionado dolosamente por parte del investigador o los daños derivados de ensayos que no cuenten con el dictamen del Comité Ético Investigación

Clínica o la autorización administrativa correspondiente.

En cuanto a los apartados de las hojas de información que vengan referidas al seguro, es importante exigir dos cuestiones: en primer lugar, que no pueden recogerse en las mismas ninguna frase que limite o condicione los derechos que tiene el sujeto en relación a la exigencia de responsabilidades legales por daños sufridos con ocasión del ensayo; en segundo lugar, que debe identificarse la aseguradora y el número de póliza con el fin de facilitar el futuro ejercicio de acciones legales por parte del sujeto que haya sufrido un daño.

3. Bibliografía

1. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 33, 7 de febrero de 2004.
2. 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. BOE nº 274, 15 de noviembre de 2002.
3. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de noviembre, de protección de datos de carácter personal. BOE nº 298, 14 de diciembre de 1999.

SECCIÓN II

Guías para la evaluación de ensayos clínicos en algunas patologías

Guía para la evaluación de ensayos clínicos en hipertensión arterial

4

Juan García Puig¹, Luis Miguel Ruilope Urioste²

¹Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz. ²Unidad de Hipertensión, Hospital Universitario 12 de Octubre.

1. Introducción
2. Principios éticos para los evaluadores
3. Revisión específica de los elementos de un ensayo clínico
 - 3.1. Presentación formal
 - 3.2. Antecedentes y bibliografía
 - 3.3. Hipótesis y objetivos
 - 3.4. Metodología
 - 3.5. Seguridad
 - 3.6. Factibilidad del ensayo clínico
4. Consideraciones para fármacos antihipertensivos en “combinación fija”
5. Evaluación global del ensayo clínico
6. Bibliografía

1. Introducción

La presión arterial (PA) es una variable continua cuya elevación se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad por enfermedades vasculares. Las enfermedades vasculares constituyen la primera causa de muerte en la población adulta de los países occidentales. La PA elevada es uno de los factores de riesgo más importantes

para padecer alguna enfermedad vascular: ictus, enfermedad coronaria, insuficiencia renal, claudicación intermitente de miembros inferiores. La incidencia de estas patologías aumenta a medida que lo hace la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD)¹.

No existe un umbral inequívoco de PA normal, de forma que la definición de “normotensión” y de “hipertensión” es arbitraria. Se acepta que el límite entre PA nor-

mal y PA elevada está en función de las evidencias disponibles para demostrar que una intervención, a partir de ciertas cifras de PAS y/o de PAD, reduce el riesgo de enfermedad. En la actualidad se acepta que, para la población general una PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg son elevadas, y por debajo de estos límites se considera que la PA es normal^{2,3}. No obstante, varios estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado que una PA normal-alta (PAS entre 130-139 mmHg y/o PAD entre 85-89 mmHg) se asocia a un riesgo cardiovascular superior al de una PA menor, especialmente en algunas poblaciones como enfermos con diabetes *mellitus*, raza negra, pacientes con obesidad. Tal vez estas poblaciones podrían beneficiarse de un tratamiento farmacológico cuando su PA fuese superior 130 y/o 85 mmHg⁴.

Los ensayos clínicos diseñados para intervenir sobre la PA deben reunir las características de toda investigación de excelencia⁵. Las peculiaridades de estos ensayos vendrán determinadas por los objetivos del estudio y las variables que se pretenden modificar.

2. Principios éticos para los evaluadores

La evaluación científica por pares se fundamenta en la RESPONSABILIDAD y en la CONFIANZA. Los revisores deben efectuar una evaluación imparcial, de acuerdo a los

estándares de calidad imperantes. El trabajo de la evaluación debe regirse por unas normas de conducta ética ampliamente aceptadas, cuyo incumplimiento desacredita la labor del evaluador. Las principales normas de conducta que deben regir la evaluación de ensayos clínicos son:

2.1. Confidencialidad

La documentación que se entrega para evaluar es confidencial: la documentación entregada no se debe difundir, copiar o utilizar para otros fines distintos a los de la evaluación. El evaluador puede realizar consultas puntuales con expertos si lo requiere, pero los expertos deben ser ajenos al ensayo clínico. En este caso, el principio de confidencialidad también se extiende a los expertos consultados. La confidencialidad comprende no solo el material evaluado, sino también las deliberaciones de las Comisiones de Evaluación y de los CEICs.

2.2. Imparcialidad

El evaluador debe ser “neutral”, debe estar libre de sesgos y conflictos de interés que puedan influir en sus decisiones. Una fuente potencial de sesgos son los conflictos de interés, directos o indirectos, con el ensayo clínico evaluado (i.e. evaluación de una tecnología sanitaria si el evaluador es asesor de la firma que comercializa esa tecnología). Como norma general, la sospecha de un conflicto potencial de interés

aconseja el cambio de evaluador, y el coordinador del grupo de evaluación encomendará la evaluación del ensayo clínico a otra persona.

2.3. Competencia

La competencia científica y técnica del evaluador es un requisito esencial. La selección de evaluadores puede hacerse valorando actividades de investigación: publicaciones y proyectos financiados.

2.4. Respeto

El evaluador debe ser en todo momento respetuoso hacia los ensayos clínicos evaluados. Detrás de cada proyecto hay un buen número de profesionales que han dedicado tiempo y esfuerzo a sus propuestas de investigación.

3. Revisión específica de los elementos de un ensayo clínico

La evaluación de un ensayo clínico comprende la revisión de cada apartado de la propuesta y del conjunto de la misma, según criterios de calidad, relevancia y factibilidad. Un instrumento habitual de los CEIC es disponer de unas “hojas de evaluación”, a modo de listado de aspectos a considerar, para que la evaluación sea detallada, uniforme y completa. En los siguientes

apartados se comentan los elementos esenciales de un ensayo clínico sobre HTA y las características del proceso de evaluación.

3.1. Presentación formal

La normativa Europea sobre ensayos clínicos ha proporcionado uniformidad a las propuestas de investigación. La documentación que debe presentarse está bien especificada y suele ser labor de la Secretaría asegurar que solo sean admitidas al proceso de evaluación científica las propuestas formalmente adecuadas con todos los requisitos pertinentes.

3.2. Antecedentes y bibliografía

Es un apartado esencial porque del mismo surge la evaluación de la pertinencia de la pregunta de investigación y su relevancia. Debe estar redactada de forma precisa y detallada, aunque no enciclopédica. Debe estar orientada hacia la hipótesis de investigación.

3.3. Hipótesis y objetivos

La hipótesis sintetiza la pregunta científica a la que se pretende responder. Permite enjuiciar parcialmente la originalidad, la factibilidad, y la relevancia científica y sociosanitaria del ensayo clínico. La hipótesis conceptual (i.e. A es mejor que B),

debe concretarse en hipótesis operativas concretas, en las que sus diferentes componentes (i.e. ¿qué es “mejor”?) estén definidos y, a ser posible, cuantificados.

El OBJETIVO principal del ensayo clínico es una declaración explícita de lo que se pretende. También suelen referirse objetivos secundarios, que deben ser limitados, aunque algunos proyectos multidisciplinarios o multicéntricos suelen presentar objetivos más ambiciosos.

3.4. Metodología

La metodología de un ensayo clínico debe describir paso a paso y con suficiente detalle los procedimientos que se van a seguir para alcanzar los objetivos. Suele estar integrada por los siguientes apartados:

3.4.1. Diseño

Los ensayos clínicos con fármacos antihipertensivos no difieren en gran medida de otros ensayos clínicos con fármacos cardiovasculares⁶. Dependiendo de los objetivos del estudio se requerirá o no un periodo de lavado, durante el cual se suspende la medicación cardiovascular previa y se administra un placebo (simple ciego)⁷. Si se suspende la medicación antihipertensiva hay riesgo de que el paciente tenga una crisis hipertensiva. En tales casos, deben especificarse los criterios de intervención para la seguridad del paciente. Los estudios pueden ser de varios tipos: farmaco-

dinámicos; farmacocinéticos, de interacción, o terapéuticos. Los estudios comparativos con fármacos de referencia deben tener un diseño doble-ciego y aleatorizado. Es aconsejable que tengan una duración de al menos 6 meses, para dar tiempo a la aparición de posibles eventos adversos. Los estudios de dosis-respuesta deben extenderse al menos 2-3 meses y cada dosis debe mantenerse al menos 2 semanas. Deben especificarse escaladas de dosis y criterios de exclusión por falta de eficacia.

3.4.2. Pacientes

El ensayo clínico debe definir con precisión los criterios de inclusión y de exclusión. La población a estudiar dependerá del tipo de HTA para la cual se pretende desarrollar el fármaco. Los estudios para evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo antihipertensivo suelen realizarse en pacientes con HTA esencial de grado 1 ó 2. Los ensayos clínicos en ciertas poblaciones de hipertensos con afectación orgánica, determinadas razas, ancianos, embarazadas, etc. deberán contemplar aspectos específicos.

3.4.3. Evaluación de la eficacia

Todo nuevo antihipertensivo debe demostrar que es más eficaz que el placebo, y/o similar o no inferior a fármacos de referencia para tratar la HTA. Dada la gran pluralidad de fármacos antihipertensivos existentes, las posibilidades de comparación son muy numerosas, pero antes de su comer-

cialización es esencial conocer cómo se compara un determinado fármaco con otros similares y/o de referencia. Las dosis del fármaco a investigar debe establecerse en función de los resultados de estudios de “búsqueda de dosis”, con al menos 3 dosis diferentes.

3.4.4. Procedimientos para evaluar la eficacia

La disminución de la PA deberá valorarse a partir de las cifras de la PA antes/después de la administración del fármaco. También se utiliza el criterio de “respuesta”: normalización de la PA (PAS < 140 mmHg y/o PAD < 90 mmHg), y/o porcentaje de pacientes que alcanzan estos objetivos de PA. También se valora en número de pacientes en los cuales la PAS se reduce a ≥ 20 mmHg y/o la PAD a ≥ 10 mmHg.

Determinación de la PA: La PA debe determinarse en el valle: antes de la administración de la dosis siguiente. El máximo efecto del fármaco es el momento en el que la PA es menor. La determinación de la PA debe realizarse con un procedimiento validado y de forma similar durante todo el estudio⁸. Disponemos de los siguientes métodos:

a) Esfingomanómetro: El esfingomanómetro de mercurio (Hg) ha sido el instrumento más empleado y con el que se ha obtenido la mayor parte del conocimiento científico que hoy tenemos sobre la PA. Pero este instrumento ha sido desechado en muchos países por el

efecto contaminante del mercurio. Disponemos de instrumentos validados para determinar la PA sin los riesgos del Hg (aparatos automáticos o semiautomáticos). Los manómetros aneroides precisan ser equilibrados cada poco tiempo. Los demás instrumentos deben estar validados según normativas internacionales (i.e. AAMI/BHS). La PA se determinará en ambos brazos y si la PAS fuera ≥ 20 mmHg y/o la PAD ≥ 10 mmHg se sospechará una patología vascular añadida. Esta información es importante para establecer el brazo en el que se efectuarán las sucesivas determinaciones de la PA. Debe tomarse la PA en el brazo con la PAS más elevada, ya que su asociación con eventos vasculares es mayor que la de la PAD. Cuando se desea conocer el efecto de las diferentes posiciones sobre la adaptación cardiovascular, la PA deberá determinarse en decúbito, sedestación y/o tras 1-2 minutos en bipedestación. Se deben efectuar al menos tres determinaciones separadas 1-2 minutos. Se valorará la PA media de las dos últimas determinaciones, en cualquier posición.

b) Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA): Ofrece una información muy valiosa de la PA durante las actividades cotidianas y está mejor estandarizado que la determinación casual de la PA. La información con MAPA es necesaria para evaluar nuevos fármacos antihipertensivos. Los instrumentos deben estar validados y debe procurarse que

las determinaciones antes/después se realicen con el mismo instrumento. La determinación de la PA se realizará cada 15 minutos durante el día (06.00 hrs – 22.00 hrs) y cada 30 minutos durante la noche (22.00 hrs – 06.00 hrs). Se considera que deben ser evaluables no menos de 64 determinaciones en 24 hrs (52 durante el día y 12 durante la noche: 2 determinaciones cada hora diurna y al menos una determinación cada hora nocturna). Los resultados del día y de la noche (media $\pm$ DE) deben estimarse de forma separada. Algunos análisis más complejos, como el cociente pico/valle, o el ascenso matutino, pueden calcularse a partir del registro de 24 hrs.

- c) **Automedición de la PA (AMPA):** La determinación de la PA en casa puede ser muy útil, especialmente para valorar el efecto de “bata blanca” (efecto hipertensivo asociado a la determinación de la PA en el ámbito sanitario)⁹.

Daño orgánico: Solo recientemente hemos conocido la trascendencia pronóstica de la valoración del daño orgánico secundario a la HTA (afectación de corazón, cerebro, ojos, riñón, vasos), gracias a ensayos clínicos rigurosos. Esto es especialmente cierto en el caso de la hipertrofia ventricular izquierda y de la presencia de proteinuria/microalbuminuria; condiciones ambas que se han asociado a un mayor número de eventos cardiovasculares y de mortalidad. Los ensayos clínicos comparativos entre dife-

rentes fármacos antihipertensivos resultan imprescindibles a la hora de invocar presuntas diferencias y/o superioridades entre unos y otros fármacos con respecto a la evolución del daño orgánico (i.e. hipertrofia ventricular, microalbuminuria). La tecnología para investigar el posible daño orgánico debe ser adecuada y a ser posible empleada de forma “ciega” por parte del equipo investigador, con respecto a los tratamientos y brazos del estudio.

Morbilidad y mortalidad: El objetivo esencial del tratamiento antihipertensivo es prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas a la HTA. La disminución de la morbilidad y/o mortalidad solo puede determinarse en ensayos clínicos prospectivos, multicéntricos, controlados, muy amplios, cuyas variables se encuentren perfectamente definidas. Ciertas poblaciones como ancianos, enfermos con diabetes, etc. tienen un riesgo vascular mayor que otras poblaciones y los ensayos clínicos pueden ofrecer información muy relevante. La evaluación de la morbilidad debe considerar el posible daño orgánico con técnicas adecuadas. A la hora de evaluar la mortalidad debe diferenciarse la mortalidad cardiovascular de la “muerte súbita”.

3.4.5. Mecanismos de control de la calidad de los datos

En cualquier estudio de investigación es importante establecer normas de control de la calidad de los datos, en las diferentes fases de la investigación. Las Normas

de Buena Práctica Clínica, son de aplicación obligatoria para los ensayos clínicos y permiten sistematizar los controles de calidad necesarios para una adecuada investigación clínica con personas.

3.4.6. Descripción del plan de análisis estadístico

En general, cualquier ensayo clínico debe incluir un plan de análisis estadístico pre-establecido en el que se detalle la gestión de la base de datos del estudio y cómo se van a utilizar los datos para responder a las preguntas de investigación. Se deben seguir las normas propuestas por el Comité “*Proprietary Medicinal Products*”, órgano técnico consultor de la EMEA. En los estudios de gran duración, con un número importante de sujetos, deben detallarse los planes de análisis intermedios, con criterios para la interrupción del estudio y la organización de los comités de monitorización independientes.

3.4.7. Cumplimiento de normas éticas y legales

El cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales es imprescindible para la aprobación de un ensayo clínico. Estos aspectos deben tener prioridad, como criterios de valoración, sobre los de calidad, relevancia o viabilidad del proyecto.

a) Aspectos éticos: Los principios éticos de la investigación en humanos están

recogidos en la Declaración de Helsinki y en sus revisiones actualizadas. Los 4 principios básicos que deben considerarse son: autonomía (consideración de las personas como seres autónomos capaces de tomar sus propias decisiones); justicia; beneficencia (maximizar posibles beneficios y minimizar posibles riesgos); y no maleficencia (obligación ética de no hacer daño). Estos principios deben trasladarse a los ensayos clínicos. Deberá valorarse la imparcialidad en la selección, el consentimiento informado, la relación riesgo/beneficio, y el seguimiento de los participantes.

b) Aspectos legales: Las dos disposiciones legales con implicación directa en los ensayos clínicos con medicamentos son la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y principalmente el Real Decreto 223/2004. La primera Ley establece el “deber de secreto” de los investigadores involucrados en el estudio y la necesidad de obtener consentimiento de cada paciente para utilizar sus datos con un fin diferente para los cuales se obtuvieron inicialmente. El Real Decreto 223/2004 regula los procedimientos que debe seguir un ensayo clínico. Recientemente se han creado varias bases de datos internacionales, de acceso libre, para conocer los ensayos clínicos que se están efectuando en todo el mundo (i.e. <http://prsinfo.ClinicalTrials.gov>). A partir de estos registros se puede conocer el estado actual

de cada estudio y sus resultados. Este registro previo es exigido por algunas revistas biomédicas para la ulterior publicación de los resultados del estudio, que deberán seguir las directrices del *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) publicadas en 1996 y revisadas en 2001¹⁰. Este manifiesto contiene un listado de los elementos que deben especificarse en la comunicación de resultados de un ensayo clínico.

3.5. Seguridad

En la evaluación de un fármaco antihipertensivo la seguridad debe considerarse al mismo nivel de importancia que la eficacia. Todos los eventos adversos deben documentarse, así como las pérdidas de seguimiento o abandonos por cualquier causa. En el protocolo deben especificarse cómo se van a recoger los eventos adversos y los procedimientos de comunicación de estos hechos. Deben especificarse los acontecimientos adversos ya comunicados en las fases previas del estudio del fármaco, con especial énfasis en las poblaciones más vulnerables como ancianos, pacientes con daño orgánico establecido, mujeres embarazadas, etc. Deben especificarse los procedimientos diseñados para prevenir las siguientes circunstancias:

3.5.1. Hipotensión

Un descenso excesivo de la PA puede ser sintomática o asintomática. Debe prevenir-

se el ortostatismo, el efecto de primera dosis al comienzo del tratamiento, o al aumentar las dosis del fármaco en estudio y/o de su comparativo.

3.5.2. Ritmo cardiaco

Debe analizarse el ritmo cardiaco con cierta frecuencia, dependiendo del fármaco en estudio, así como posibles modificaciones de algunas variables del ECG (en algunos pacientes el alargamiento del QTc se ha asociado a muerte súbita).

3.5.3. Efectos sobre el daño orgánico

Con cierta frecuencia deben realizarse análisis de seguridad, función hepática y renal que incluyan electrolitos y análisis de orina. También puede ser útil examinar la función cognitiva, cardiaca, y arterial periférica, especialmente en ancianos y pacientes crónicos.

3.5.4. Efectos sobre enfermedades crónicas concomitantes

El enfermo que padece HTA esencial suele tener otras patologías concomitantes. Debe valorarse la influencia del fármaco en estudio sobre la obesidad, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea del sueño, hipertrofia de próstata, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca y menos frecuentemente, enfermedad arterial periférica. Estas patologías son comunes en los pacientes con HTA esencial, pero debe atenderse a

todas las que se puedan identificar. Algunos fármacos, que pretenden ser mejores que otros en algunas patologías concomitantes, deben demostrar sus ventajas en tales patologías de forma fehaciente.

3.5.5. Efectos a largo plazo sobre la morbilidad y mortalidad

El riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular está influenciado por múltiples variables. Entre ellas, el fármaco antihipertensivo posee no poca trascendencia. Así, en ciertas poblaciones de hipertensos e incluso para un mismo efecto antihipertensivo, se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad pueden ser significativamente diferentes entre algunos fármacos antihipertensivos. Por tanto, antes de autorizar un fármaco para su empleo en la población general es necesario demostrar que no se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad. Para ello deben diseñarse estudios adecuados, con un número suficiente de enfermos de ambos sexos, y con un seguimiento evolutivo de al menos un año.

3.6. Factibilidad del ensayo clínico

La mejor garantía de que el ensayo clínico va a completarse es la demostración por parte del equipo investigador, y del promotor, que ha sido capaz de terminar con éxito ensayos clínicos previos. Por el contrario, si no se ha demostrado esta capacidad, y de forma reiterada se incumplen compromisos adquiridos, debe denegarse

la realización del ensayo clínico en ese ámbito concreto. Por tanto, la evaluación de la factibilidad exige ponderar la capacidad del equipo, y también del centro, para desarrollar el ensayo clínico en cuestión.

4. Consideraciones para fármacos antihipertensivos en “combinación fija”

Las combinaciones fijas de fármacos antihipertensivos se han utilizado para aumentar la eficacia y/o seguridad de sus componentes administrados en monoterapia. Se plantea una combinación fija de fármacos antihipertensivos cuando: (a) los componentes de la combinación fija poseen mecanismos de acción complementarios; (b) la seguridad y eficacia de los monocomponentes ha sido demostrada; (c) las dosis propuestas se corresponden con la dosificación aprobada para los monocomponentes; y (d) la administración de los dos monocomponentes por separado ha demostrado ser eficaz, segura y clínicamente útil.

4.1. Desarrollo clínico de una combinación fija de antihipertensivos

Deben efectuarse estudios de búsqueda de dosis para identificar las dosis más adecuadas de los monocomponentes antihipertensivos. En este sentido, los diseños factoriales parecen los más adecuados para comparar varias dosis de los monocompo-

nentes en comparación con placebo. Estos ensayos clínicos de búsqueda de dosis deben ser el pilar esencial para el desarrollo de ensayos clínicos comparativos y deben efectuarse incluyendo pacientes similares a los que se pretende tratar una vez que el fármaco haya sido comercializado.

4.1.1. Tratamiento de segunda elección

Las combinaciones fijas se suelen prescribir a pacientes cuya HTA se controla con los monocomponentes, siempre que sean bien tolerados (i.e. parece más sencillo y cómodo tomar un medicamento –“pastilla”– en lugar de dos). El cumplimiento terapéutico es inversamente proporcional al número de medicamentos prescritos. Para la comercialización de una asociación fija de fármacos antihipertensivos es necesario desarrollar al menos un estudio clínico en pacientes cuya PA no se normalice con la monoterapia de uno de los componentes: la asociación posibilitaría un mejor control de las cifras de la PA. La asociación fija debe demostrar una reducción de la PA significativa y clínicamente relevante, en pacientes que no responden a dosis habituales de los monocomponentes. Las guías terapéuticas de HTA disponibles no recomiendan emplear un determinado antihipertensivo a dosis superiores a las aprobadas en estudios clínicos. De ahí la necesidad de emplear un segundo fármaco antihipertensivo en pacientes cuya PA no se controla de forma adecuada con dosis máximas de un fármaco. Además, la sinergia de sus efectos farmacológicos, en oca-

siones, permite reducir las dosis de los monocomponentes. Esta reducción de dosis puede atenuar el número y gravedad de los efectos adversos que podrían tener cada uno de los fármacos a dosis plenas. En algunos casos, una asociación de fármacos antihipertensivos se desarrolla para demostrar que posee una mayor seguridad, que debe ser significativa desde el punto de vista estadístico y clínico, y con similar eficacia antihipertensiva a la de sus monocomponentes (i.e. asociación de diuréticos proximales y distales).

4.1.2. Tratamiento de primera elección

El control de la HTA es manifiestamente mejorable en todo el mundo. En España, en el ámbito de la atención primaria, se encuentran controlados (PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg) menos del 40% de los hipertensos tratados¹¹. Por tanto, más de un 60% de los pacientes con HTA esencial que reciben fármacos antihipertensivos no se encuentran bien controlados. Estas cifras son peores en ciertas poblaciones con elevado riesgo vascular (i.e. diabetes). En ciertos pacientes con PA elevada, cuya PAS deba reducirse ≥ 20 mmHg y/o la PAD ≥ 10 mmHg, se ha propuesto comenzar el tratamiento con asociaciones farmacológicas³. Esta propuesta no ha sido recogida en todas las guías clínicas, si bien se ha demostrado que la disminución rápida de cifras elevadas de la PA hacia cifras normales se asocia a un número menor de eventos cardiovasculares que una normalización más paulati-

na¹². Por tanto, es relevante intentar conseguir un adecuado control de la PA cuanto antes.

5. Evaluación global del ensayo clínico

Las consideraciones parciales de cada apartado del ensayo clínico deben integrarse en una evaluación global que esencialmente resuma: (a) las características del ensayo clínico; (b) la población objeto de estudio; (c) el tratamiento experimental y control; (d) la evaluación de la respuesta; (e) el análisis estadístico; y (f) la evaluación ética. Muchos CEICs disponen de impresos estructurados para la evaluación de ensayos clínicos, así como de una evaluación específica de la hoja de información para los participantes. Un análisis estructurado del ensayo clínico propuesto permitirá contrastar diferentes evaluaciones de un mismo ensayo clínico y justificar la calificación otorgada. Los acuerdos de los CEIC deberán comunicarse de forma razonada al promotor y al investigador principal. Los investigadores, a veces, no disponemos de información acerca de las posibilidades de réplica de las evaluaciones de los CEIC. Este es uno de los principales mecanismos de detección de errores en el proceso de evaluación y una oportunidad de mejora. En nuestra opinión, los CEIC, al igual que cualquier Comité de Evaluación, deberían ofrecer la posibilidad de emitir respuestas razonadas a los investigadores cuando éstos consideren que sus propuestas de

ensayos clínicos deberían recibir una calificación diferente.

6. Bibliografía

1. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Pre3vention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
4. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med* 2006; 119: 133-41.
5. Guallar E, Conde J, de la Cal MA, Martín-Moreno JM. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en ciencias de la salud. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 460-71.
6. Comité for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. London 23 June 2004. CPMP/EWP/238/95 Rev. 2.

7. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1251-60.
8. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Veredecchia P, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
9. Martínez López M^aA, García-Puig J. Medición de la presión arterial en el domicilio. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 105-9.
10. Moher D, Schultz RF, Altman DG. CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-4.
11. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, Division Garrote JA, Santos Rodríguez JÁ, Raber Béjar A, de Castelar Sanso R, Ruilope Urioste LM, Banegas Banegas JR, em representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los Investigadores del estudio PRESCAP 2002. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 165-71.
12. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.

Guía para la evaluación de ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca

5

Antonio Fuertes García

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

1. Introducción
2. Consideraciones generales sobre la Insuficiencia Cardiaca
 - 2.1. Definición
 - 2.2. Epidemiología
 - 2.3. Etiología
 - 2.4. Clínica. Síntomas y signos más frecuentes
 - 2.5. Diagnóstico
 - 2.6. Factores de predicción de pronóstico adverso
 - 2.7. Tratamiento
3. Ensayos clínicos de nuevas moléculas para el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca.
 - 3.1. Objetivos
 - 3.2. Variables clínicas para la evaluación de la eficacia
 - 3.3. Variables objetivas del estado funcional
4. Conclusiones
5. Bibliografía

1. Introducción

Los avances permanentes en las posibilidades diagnósticas y terapéuticas en la Insuficiencia Cardiaca (IC) han mejorado de forma notable tanto la supervivencia como la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida. Sin embargo el paralelo aumento de la supervivencia y de la expectativa de vida de los pacientes, han condicionado un

marcado incremento en la prevalencia de la IC, lo que hace que esta siga siendo un grave problema sanitario que obliga a la búsqueda constante de nuevas moléculas que continúen mejorando los objetivos del tratamiento de este síndrome clínico que aún hoy en los casos graves tiene una supervivencia al año que no supera el 50%.

En otro sentido, los datos que habitualmente manejamos, son escasos, (no son fre-

cuentos los ensayos clínicos en pacientes de > 70 años con IC), han sido obtenidos en condiciones no siempre, o difícilmente, extrapolables y la forma de obtención probablemente está cambiando.

Por estas y quizá otras razones, esperamos siempre nuevas evidencias de estudios clínicos que permitan la mejoría en el tratamiento de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC), con fármacos cada vez más eficaces y seguros. Obviamente los ensayos clínicos a los que nos referimos deben realizarse siguiendo protocolos adecuados.

2. Consideraciones generales sobre la insuficiencia cardíaca

2.1. Definición

Es un síndrome clínico complejo, que suele constituir un estadio evolutivo –y a veces final– de múltiples patologías, caracterizado por la presencia de síntomas y signos de hipertensión venosa pulmonar (disnea), sistémica (edemas) y/o de bajo gasto cardíaco (fatiga) atribuibles a una disfunción mecánica del corazón. La anomalía primaria es la pérdida de función miocárdica que determina disminución del gasto cardíaco.

2.2. Epidemiología

En España fallecen por IC unos 19.000 pacientes/año. Representa la tercera cau-

sa de muerte de origen cardiovascular y la primera causa de hospitalización en pacientes de más de 65 años.

Es la única enfermedad cardiovascular cuya prevalencia va aumentando (10% en > 70 años).

Los costes derivados de esta patología suponen el 1,8–3,1% del coste sanitario global es España.

2.3. Etiología

Es un síndrome heterogéneo que tiene una múltiple etiología, toda aquella que determine la disminución/pérdida de la función contráctil del miocardio.

Aunque la patología subyacente no es coincidente en los distintos estudios epidemiológicos, las discrepancias suelen deberse más a las definiciones que a verdaderas diferencias. Las etiologías más frecuentemente atribuidas en la IC crónica son: cardiopatía isquémica (CI) (61%) miocardiopatía dilatada (MCD) (18%), valvulopatías (7,8%) hipertensión arterial (HTA) (4,5%) y otras (9%).

Factores precipitantes. Suelen identificarse en el 60% de los ingresos hospitalarios. Entre los más frecuentes están: las infecciones o fiebre (29%); las arritmias –especialmente la arritmia compleja por fibrilación auricular– (28%); distintos fármacos –betabloqueantes, digi-

Tabla 1. Valor de predicción de los signos clínicos para la identificación de pacientes con deterioro hemodinámico grave asociado a insuficiencia cardíaca^a.

Signo clínico	Valor predictivo			
	Basado en Chakko y cols. (1991)		Basado en Butmann y cols. (1993)	
	Positivo ^b	Negativo ^c	Positivo ^b	Negativo ^c
Ortopnea	61	37	–	–
Edema	79	46	–	–
Estertores pulmonares	87	61	100	35
Distensión venosa yugular	85	62	95	47
Tercer ruido cardíaco	66	44	86	48

^a El deterioro hemodinámico grave se define por una presión capilar pulmonar de enclavamiento alta (> 20 mmHg, Chakko y cols.; o 18 mmHg, Butmann y cols.).

^b **Exactitud de predicción positiva** es el valor de predicción de la presencia del síntoma o signo en cuanto a la presencia de deterioro hemodinámico grave.

^c **Exactitud de predicción negativa** es el valor de predicción de la ausencia del síntoma o signo en cuanto a la ausencia de deterioro hemodinámico grave.

tal– (16%); embolismo pulmonar (14%); anemia (13%); fracaso renal (9%) y tirotoxicosis (4%).

La IC peri- o postoperatoria debe considerarse como una entidad diferente y los síntomas y signos deben también valorarse según otros parámetros clínicos.

2.4. Clínica. Síntomas y signos más frecuentes

Como hemos repetido, serán los derivados de la disfunción sistólica (relacionados con la insuficiencia contráctil o el vaciado ventricular), que suele ser la más frecuente, la disfunción diastólica (relacionados con la relajación y/o el llenado ventricular) o ambas. Ambos, síntomas y signos, van a

depender en gran medida tanto de la etiología de la IC (CI, HTA, MCD) como de su estadio evolutivo.

No existe un síntoma o signo patognomónico que sirva de clave diagnóstica, aunque se han considerado claves algunos como el bajo gasto cardíaco o la fracción de eyección baja y la elevación de la presión en la aurícula izquierda. Los síntomas y signos mas frecuentes, así como su sensibilidad y especificidad, se resumen en la tabla 1.

Establecer la capacidad funcional de los pacientes con IC es importante tanto para establecer el tratamiento adecuado como para sospechar el estado evolutivo. Las dos clasificaciones más comúnmente aceptadas se reproducen en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificaciones funcionales de la insuficiencia cardiaca.

	NYHA (New York Heart Association)	Escala de actividad específica de Goldman
<i>Clase I</i>	No existe limitación. La actividad física ordinaria no provoca disnea, fatiga o palpitación	Actividades que requieren ≥ 7 METS pueden ser realizadas sin síntomas
<i>Clase II</i>	Limitación ligera de la actividad física. Las actividades de la vida diaria producen disnea, fatiga o palpitación	Actividades que requieren ≤ 2 METS pueden ser realizadas sin síntomas, pero no aquellas que requieren ≥ 7 METS
<i>Clase III</i>	Limitación moderada de la actividad física. Actividades que se consideran de menor intensidad que las de la vida diaria producen disnea, fatiga o palpitación. Sin embargo, el paciente no presenta disnea en reposo.	Actividades que requieren ≤ 2 METS pueden ser realizadas sin síntomas, pero no aquellas que requieren ≥ 5 METS
<i>Clase IV</i>	Incapacidad para realizar ninguna actividad sin limitación. La sintomatología puede estar presente en reposo.	No se puede realizar ninguna actividad que comporte un gasto energético mayor de ≤ 2 METS sin síntomas

2.5. Diagnóstico

La IC se ha definido como un síndrome clínico y es la clínica (anamnesis y exploración física) la que suele establecer el diagnóstico inicial, aunque se requiera la evidencia de que exista disfunción del músculo cardíaco. Luego, deberán realizarse las exploraciones complementarias oportunas que confirmen el diagnóstico clínico y establezcan con mayor seguridad el diagnóstico etiológico más probable. Por las características de este trabajo no se comentan las indicaciones, contraindicaciones, sensibilidad o especificidad y valor predictivo de las distintas pruebas diagnósticas.

El diagnóstico de IC suele basarse en los hallazgos obtenidos de:

2.5.1. Anamnesis

Es importante recoger en la historia clínica los siguientes datos: edad, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de fiebre reumática, hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, enfermedad valvular, diabetes, patología tiroidea, consumo de alcohol, etc., así como la presencia de disnea, fatiga, tos nocturna, ortopnea o disnea paroxística nocturna.

2.5.2. Exploración física

Debe registrarse la talla, el peso, la tensión arterial, la presión venosa yugular, si existe o no hepatomegalia, edemas, etc., auscultación cardíaca (taquicardia, arritmias, 3º o 4º ruido, presencia de

soplos...), y auscultación pulmonar (crepitantes...).

2.5.3. Analítica

Además de la rutinaria, se debe solicitar la determinación de iones, pruebas de función hepática (y tiroidea en su caso) y parámetros como el péptido natriurético cerebral (BNP) de alto valor predictivo negativo.

2.5.4. Pruebas complementarias

- a) Radiografía de tórax: cardiomegalia, redistribución vascular pulmonar, edema intersticial o alveolar, etc.
- b) Electrocardiograma –ECG–: alteraciones en la frecuencia cardíaca, arritmias (la más frecuente, la arritmia completa por fibrilación auricular –ACxFA–) bloqueo de rama izquierda del Haz de His –BRIHH–, hipertrofia ventricular izquierda –HVI– o signos de necrosis previa.
- c) Ecocardiograma: para la eventual confirmación de tamaño de cavidades, situación valvular, disfunción sistólica/diastólica, existencia de miocardiopatía hipertrófica restrictiva, patología pericárdica, etc.

De realización no rutinaria, aunque cada vez con más frecuencia, suele recurrirse a otras pruebas diagnósticas: prueba de esfuerzo, estudio hemodinámico y coronariografía, gammagrafía isotópica, tomo-

grafía axial computerizada, resonancia nuclear magnética, evaluaciones neurohormonales, etc., exploraciones que contribuyen de forma fiable a confirmar tanto el diagnóstico como el estado evolutivo de la IC.

2.6. Factores de predicción de pronóstico adverso

Entre ellos destacan:

- 1) *La disfunción ventricular izquierda global*: fracción de eyección baja y aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.
- 2) *Limitación funcional*: reducción del tiempo de ejercicio, consumo máximo de oxígeno reducido y síntomas graves.
- 3) *La disfunción neurohormonal o autonómica*: niveles plasmáticos de noradrenalina elevados, niveles de péptido natriurético auricular elevados y variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca.
- 4) *Las arritmias ventriculares*: estudio de Holter si se considera necesario para valorar la presencia de alteraciones del ritmo: ACxFA, extrasistolia ventricular, taquicardia ventricular mantenida o no, etc.
- 5) *Otras alteraciones*: electrolíticas, de la función renal y/o hepática.

2.7. Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la IC es triple:

- 1) La **prevención** y/o control de los factores desencadenantes e intentar prevenir la progresión de la IC ya establecida.
- 2) **Disminuir la morbilidad**: mejoría de la sintomatología y de la calidad de vida; reducción del número de ingresos hospitalarios por descompensación clínica (o hemodinámica).
- 3) **Disminuir la mortalidad** y aumentar la expectativa de vida.

Además de las circunstancias personales y clínicas, al indicar el tratamiento, deben tenerse presente – también al elaborar el diseño de un ensayo clínico– entre otras circunstancias, los errores más frecuentes en el manejo de pacientes con IC y que con frecuencia conducen a descompensaciones de la propia IC. Entre estos, suelen ser los más habituales: HTA insuficientemente tratada; transgresiones medicamentosas o dietéticas; no utilizar la terapia adecuada o las dosis óptimas, ignorar los efectos adversos de ciertos fármacos; no mantener el peso corporal (o ejercicio físico) adecuado o no considerar el tratamiento quirúrgico en algunos pacientes.

Además de las medidas generales, higiénico-dietéticas, disponemos en la actuali-

dad de un arsenal terapéutico compuesto por grandes grupos de fármacos: inotrópicos, diuréticos, digitálicos, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), antagonistas de la aldosterona y vasodilatadores. Todos ellos con eficacia y seguridad bien conocida y que van a constituir en la mayoría de los casos los elementos comparativos para establecer la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos en los ensayos clínicos.

El soporte mecánico circulatorio con balón (IABP) o asistencia mecánica al ventrículo izquierdo no son medidas de aplicación rutinaria y suelen constituir medidas temporales para remontar una situación crítica aguda, o previas a la corrección quirúrgica o al trasplante cardíaco.

3. Ensayos clínicos de nuevas moléculas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

La IC constituye un grave y creciente problema sanitario que es objeto de investigación permanente buscando nuevas medidas, especialmente farmacológicas, que mejoren su manejo y tratamiento. La validación de cualquier innovación o hipótesis únicamente se obtiene mediante ensayos clínicos correctamente realizados y con protocolos que cumplan una serie de requisitos recogidos en varios documentos de la

Agencia Europea del Medicamento^{1,2}, cuyos aspectos más importantes –algunos obvios y bien conocidos– comentaremos a continuación.

Como la gran mayoría de los ensayos clínicos, en principio deben ser aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y que incluyan suficiente número de pacientes y durante un tiempo de seguimiento adecuado para poder sacar conclusiones con significación estadística válida. Los estudios de eficacia deben realizarse, como norma, frente a sustancias activas ya comercializadas y con eficacia conocida y comprobada en ensayos clínicos previos. Sólo la tolerancia y la valoración de los efectos secundarios estarían justificadas frente a placebo.

Quizá el aspecto mas importante en la valoración de drogas activas para el tratamiento de la IC sea el establecimiento preciso de los objetivos del estudio y que por la naturaleza de la enfermedad, suelen ser:

3.1. Objetivos

3.1.1. Objetivos primarios

- a) Mortalidad: global, cardiovascular y por causa cardíaca.
- b) Mejoría de la sintomatología.
- c) Mejoría de los parámetros hemodinámicos.
- d) Mejoría de otras manifestaciones de la IC: analítica, ingresos hospitalarios, mortalidad a los 6 meses.

3.1.2. Objetivos secundarios

Suelen considerarse, los anteriores –excepto la mortalidad, que suele ser siempre primario– que no han sido fijados en el protocolo como primarios.

También suelen incluirse: mejoría de la diuresis o de la función renal, cambios en la perfusión tisular (saturación arterial o venosa de oxígeno...).

Cualquier objetivo, primario o secundario, debe estar claramente definido y concretado en el protocolo, así como los procedimientos o exploraciones complementarias a realizar para valorar los hallazgos clínicos o hemodinámicos durante el ensayo.

Independientemente de los objetivos fijados, siempre debe comprobarse que el fármaco objeto de estudio no tiene efectos negativos sobre la morbi-mortalidad.

3.2. Variables clínicas para la evaluación de la eficacia

Los métodos mas frecuentemente utilizados para evaluar la eficacia de los medicamentos en el tratamiento de la IC son:

3.2.1. Mortalidad

Es fundamental el registro de todos los datos relacionados con la mortalidad incluso si la supervivencia no se considera una de las variables finales del estudio. Estos

datos deben incluir la causa de muerte y diferenciar entre la muerte súbita no esperada (con alta probabilidad que sea por arritmia), la debida a patología cardíaca añadida (i.e. infarto agudo de miocardio –IAM–), como consecuencia de la progresión de la IC o si la muerte fue debida a causas extra-cardíacas: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular agudo u otros.

Cuando la variable final es la mortalidad, los estudios deben ser controlados a más largo plazo para confirmar el beneficio terapéutico del fármaco, debiendo registrarse todos los datos posibles que permitan la valoración de las causas clínicas de la mortalidad: arritmias, embolia cerebral o pulmonar, deterioro de otros órganos, etc.

3.2.2. Morbilidad

La IC suele presentar una evolución progresiva y el empeoramiento clínico suele requerir hospitalización y/o cambios en el tratamiento. Cualquiera de estas circunstancias debe especificarse en el cuaderno de recogida de datos de forma cuidadosa. El criterio para una correcta interpretación debe estar claramente especificado en el protocolo. A veces es recomendable la revisión de estos criterios por un comité independiente.

Las variables individuales (hospitalizaciones, cambios en la medicación concomitante, valoraciones subjetivas, etc.) deben analizarse de forma aislada cada una de ellas, para asegurar que el efecto de una

de ellas, no ha sido anulada por el efecto de otra variable del conjunto.

En estudios multicéntricos debe considerarse de forma crítica la posibilidad que algunas de estas variables estén condicionadas por la diferencia de criterios que en los distintos centros existan para, por ejemplo, la hospitalización, realización de exploraciones complementarias o cambios de tratamiento.

3.2.3. Síntomas clínicos

Cualquier ensayo clínico pensado para la valoración de la eficacia de un fármaco para el tratamiento de la IC debe basarse, entre otros parámetros, en la mejoría de los síntomas específicos, mejoría que debe conseguirse con un tratamiento prolongado, al menos durante unos seis meses.

Los sistemas para evaluar la evolución de la sintomatología suelen ser de dos tipos:

- a) valoración global (estado general del paciente) o
- b) valoración de los síntomas específicos de la enfermedad.

Las escalas más utilizadas en este sentido, especialmente la de la *New York Heart Association –NYHA–*, se resumen en la tabla 2. Resaltar que no siempre es fácil la valoración de la calidad de vida a lo largo de este tipo de ensayo clínico y la evidencia que se deriva de valorar los distintos cuestionarios solo debe utilizarse como un cri-

terio de soporte. Otro cuestionarios frecuentemente utilizado para valorar la calidad de vida en pacientes con IC es el *Minnesota Living with Heart Failure*. En cualquiera de ellos, es aconsejable que las personas que realicen estos cuestionarios, (observador y paciente) no sean conocidas entre sí.

Otras clasificaciones de la disnea, que permiten valorar su evolución durante el ensayo se refieren a escalas de 3 puntos, (mejor, igual, peor) o de 5 puntos (valorando 1 para no disnea y el 5 para disnea "severa"). También pueden usarse la BDI (*Baseline Dyspnoea Index*), la TDI (*Transition Dyspnoea Index*), las escalas analógicas visuales (VAS) o la de los 7 niveles de *Likert*.

3.2.4. Seguridad

Destacar también que la mejoría de los síntomas no es suficiente para aceptar como buena una medicación, debe añadirse además la ausencia de efectos adversos sobre la mortalidad a medio y largo plazo. Para valorar el riesgo/beneficio de los nuevos fármacos y sus efectos sobre la morbi/mortalidad es necesario conocer los intervalos de confianza del 95%.

3.3. Variables objetivas del estado funcional

Aunque no siempre existe una correlación directa y extrapolable entre la clínica, la

capacidad funcional y la situación hemodinámica, sí parece que la realización de ciertas pruebas diagnósticas son la referencia válida para complementar con la subjetividad del paciente y su estado clínico. Entre las más utilizadas, y a las que preferentemente deben recurrirse en la elaboración de los protocolos, están:

3.3.1. La prueba de esfuerzo

Proporciona una idea precisa de la capacidad funcional del paciente. En el protocolo debe especificarse la metodología, tipo de prueba (*Bruce*, i.e.), criterios para la finalización, etc. Como la realización de una prueba de esfuerzo depende en buena medida de la motivación del paciente y del médico, ambos deberían estar familiarizados con la técnica antes que el paciente se incluya en el ensayo.

3.3.2. Ecocardiograma

Aunque otras técnicas no invasivas también han demostrado ser válidas a la hora de valorar el estado funcional del paciente con IC (estudios de *doppler*, ventriculografía isotópica, resonancia magnética...) el referente para valorar tanto la disfunción sistólica o diastólica como en su caso la respuesta al tratamiento sigue siendo el ecocardiograma.

Para disminuir la variabilidad, deben especificarse en los protocolos las normas del laboratorio que va a realizar los estudios y los criterios para el reclutamiento de pacien-

tes, así como los valores de los parámetros de evaluación de la eficacia.

Para evitar la variabilidad entre los distintos centros o investigadores, y siempre que sea posible, se aconseja –ya se realiza cada vez con mayor frecuencia– que al menos las lecturas de los registros se centralicen y se realicen por expertos independientes.

3.3.3. Estudios invasivos

Las pruebas hemodinámicas están indicados en estudios en pacientes con IC aguda, siendo útiles también para establecer las dosis adecuadas en estudios pilotos en IC crónica. No suelen ser de realización rutinaria en estudios en fase III o IV.

4. Conclusiones

El diseño del ensayo clínico va a depender de las características farmacológicas de la sustancia a estudiar.

En los estudios de eficacia ninguno de los grupos, de intervención o de control debe recibir únicamente tratamiento con placebo, sino que la variable a estudiar sería la respuesta comparada con otra molécula de eficacia ya conocida. Los controlados con placebo solo son necesarios con nuevas sustancias que se añadan a la terapia convencional o a nueva clase terapéutica o sustancias que previamente no se

hubiesen estudiado en el tratamiento de la IC.

Las opciones de comparación dependen de los efectos hemodinámicos de la sustancia a valorar. Clásicamente se han venido utilizando a efectos comparativos: para los fármacos vasodilatadores, la Nitroglicerina o el Nitroprusiato; para los diuréticos, la Furosemida; y para los fármacos inotrópicos, la Dobutamina.

La elección de un medicamento como elemento de comparación debe estar justificada en el protocolo.

El objetivo primario por excelencia es disminuir la mortalidad. Otros objetivos aceptables, una vez descartado el posible efecto negativo sobre la mortalidad, sería la mejoría de los síntomas y su correlación con la mejoría de los parámetros hemodinámicos. Esta mejoría hemodinámica es útil y necesaria para la valoración de la eficacia, pero no suficiente como base sólida para aprobar una medicación.

5. Bibliografía

1. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Cardiac Failure. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. London: December 1999.
2. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Cardiac Failure. European Medicine Agency

Evaluation of Medicines for Human Use. London: July 2004.

OTRAS REFERENCIAS DE CARÁCTER GENERAL

- Ball SG et al. Manual Internacional de Insuficiencia Cardíaca. Reino Unido: Arun Print Ltd.; 1995.
- Sociedad Española de Cardiología (Varios autores). Puesta al día en Insuficiencia Cardíaca Crónica. Madrid: Doyma; 1993.
- Pascual Hernández D et al. Manual de Insuficiencia Cardíaca. Madrid: Just in Time; 2004.
- Ashley EA et al. Cardiología razonada. Remedía Publishing 2004. Ed. Española. Barcelona: J & C Pub.; 2005.
- Pocket Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure. Adapted from European Heart Journal 2005; 26 (4): 384-416.

Guía para la evaluación de ensayos clínicos en SIDA **6**

Beatriz Mahillo Durán¹, Juan Berenguer Berenguer²

¹Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA/SEIMC. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

1. Introducción
2. Aspectos generales en el diseño de ensayos clínicos para el tratamiento de la infección por VIH
 - 2.1. Objetivos
 - 2.2. Población en estudio
 - 2.3. Evaluación de la eficacia
 - 2.4. Evaluación de la seguridad
 - 2.5. Evaluación de otros parámetros
3. Consideraciones especiales según la fase de desarrollo del fármaco
 - 3.1. Estudios de farmacología humana (fase I)
 - 3.2. Estudios exploratorios en pacientes infectados por el VIH (fase II)
 - 3.3. Estudios terapéuticos confirmatorios (fase III)
 - 3.4. Estudios de uso terapéutico (fase IV)
4. Consideraciones en poblaciones especiales
 - 4.1. Estudios en niños
 - 4.2. Estudios en pacientes co-infectados por VHC y/o VHB
5. Limitaciones de este capítulo
6. Bibliografía

1. Introducción

El pronóstico de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) cambió de forma radical a partir de 1996 gracias a la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), consistente

en la combinación de al menos tres fármacos antirretrovirales. Tras la introducción del TARGA se redujo de forma importante la incidencia de enfermedades oportunistas y la mortalidad asociada al VIH, lo que convirtió a la infección por este virus es una enfermedad crónica no letal. En los primeros años del TARGA se llegó a especu-

lar sobre la posibilidad de “curación” de la infección por el VIH, pero pronto se vio que la erradicación del virus no era posible con las terapias disponibles.

Actualmente, el tratamiento de esta infección se plantea como una estrategia que debe mantenerse “de por vida”, lo que no está exenta de inconvenientes como los efectos adversos a medio y largo plazo.

En un principio, las pautas terapéuticas eran muy complejas y requerían la toma de un gran número de comprimidos varias veces al día. Esto hacía difícil el buen cumplimiento del tratamiento y facilitaba la emergencia de cepas virales resistentes a los fármacos. Todas estas circunstancias han servido de acicate para la investigación clínica en este campo que se ha caracterizado por un lado, por la búsqueda constante de combinaciones terapéuticas más “cómodas”, más tolerables y con menos efectos adversos y por otro lado, en el desarrollo de fármacos antirretrovirales con actividad frente a cepas de VIH con mutaciones de resistencia.

Los ensayos clínicos en el campo del VIH están sujetos a las mismas directrices metodológicas, éticas y legales que cualquier ensayo clínico realizado en cualquier área de la medicina. Estos ensayos clínicos deben estar diseñados, desarrollados y analizados de acuerdo a principios sólidos. Tanto los objetivos como las variables de respuesta deben estar claros y explícitos. Se deben elegir comparadores

apropiados y seleccionar el número necesario de sujetos a incluir, especificándose en el protocolo el cálculo del tamaño muestral. En el protocolo debe recogerse también el plan de análisis preestablecido, los métodos de monitorización de los acontecimientos adversos y los procedimientos específicos para el seguimiento de pacientes que salen del estudio prematuramente.

Son numerosas las referencias y documentos que se pueden consultar en el ámbito de la metodología para valorar y verificar la calidad del diseño del ensayo clínico a evaluar; en la bibliografía hemos tratado de recoger alguna de ellas como la guía CONSORT y los documentos que las agencias reguladoras (concretamente la EMEA) han dedicado a profundizar en los aspectos metodológicos, de diseño y análisis de un ensayo clínico. El esquema y contenidos de este capítulo se basan fundamentalmente en *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*^{1,2}.

2. Aspectos generales en el diseño de ensayos clínicos para el tratamiento de la infección por VIH

2.1. Objetivos

Se consideran las definiciones y la clasificación dadas en el documento *General Considerations for Clinical Trials*³:

2.1.1. Estudios de farmacología humana (fase I)

Los objetivos en esta fase de desarrollo de los fármacos suelen ser: 1) evaluar la tolerancia; 2) definir y/o describir la farmacocinética y farmacodinámica; 3) explorar el metabolismo del fármaco y las interacciones medicamentosas; y 4) estimar la actividad del fármaco.

2.1.2. Estudios terapéuticos exploratorios (fase II)

En esta fase los objetivos más frecuentes son: 1) explorar el uso del fármaco para la indicación objetivo; 2) estimar la dosis para estudios posteriores; y 3) proporcionar la base para el diseño de estudios confirmatorios.

2.1.3. Estudios terapéuticos confirmatorios (fase III)

Se consideran como objetivos principales de esta fase: 1) demostrar y/o, confirmar la eficacia; 2) establecer el perfil de seguridad; 3) proporcionar una base adecuada para la evaluación del riesgo-beneficio; y 4) establecer la relación dosis-respuesta.

2.1.4. Estudios de uso terapéutico (fase IV)

Una vez autorizada la comercialización del fármaco, los objetivos en los ensayos clínicos deben ser: 1) redefinir la relación riesgo/beneficio en población general o poblaciones especiales; 2) identificar reacciones

adversas menos comunes; y 3) perfeccionar las recomendaciones de dosis.

2.2. Población de estudio

Siempre que las propiedades del agente experimental sean adecuadas, se espera que la seguridad y eficacia sean evaluadas tanto en pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) como en aquellos previamente tratados, incluyendo pacientes muy pretratados. El número de mujeres e individuos de minorías étnicas debe ser suficiente desde las fases iniciales de desarrollo del antirretroviral para permitir la generalización de las conclusiones sobre eficacia y seguridad, y para que estos pacientes puedan ser incluidos en el diseño de estudios confirmatorios. También deberían tenerse en cuenta, siempre que sea posible, las diferencias farmacogenéticas de potencial importancia para el cociente beneficio-riesgo.

Cuando la seguridad ha sido razonablemente establecida en adultos y hay datos prometedores de eficacia, es conveniente que se lleven a cabo ensayos clínicos en niños. También deberían estudiarse la seguridad y eficacia en pacientes co-infectados con virus hepatotropos como el virus C de la hepatitis (VHC) y el virus B de la hepatitis (VHB). Como para otros fármacos, se deben realizar estudios farmacocinéticos en pacientes con afectación de la función renal o hepática así como estudios observacionales prospectivos para evaluar la seguridad en grupos con esta comorbilidad.

Dada la necesidad urgente de nuevos fármacos activos para pacientes multitratados en situación de fracaso virológico refractarios al tratamiento, es importante que los promotores lleven a cabo ensayos clínicos tan pronto como sea posible dentro del programa de desarrollo clínico.

2.3. Evaluación de la eficacia

Desde la introducción del TARGA, la carga viral y la cifra de linfocitos T CD4+ han sido los marcadores subrogados para eficacia universalmente utilizados en los estudios con fármacos antirretrovirales. Los eventos clínicos definitorios de sida y la mortalidad, continúan siendo importantes para la evaluación a largo plazo de estrategias alternativas de tratamiento y para las modalidades terapéuticas de las que no se espera que primariamente modifiquen la carga viral, como las terapias inmunes.

2.3.1. Eventos clínicos

Aunque la evaluación de la eficacia sobre la base de eventos clínicos se debería esperar sólo en situaciones específicas como las mencionadas anteriormente, la aparición de eventos clínicos relacionados con el VIH (según la definición del CDC de 1993) debe ser siempre recogida en el análisis de eficacia de estudios clínicos.

2.3.2. Carga viral

Para la mayoría de los estudios de efica-

cia, la carga viral (RNA) del VIH es el instrumento de medida más adecuado. Las variables de eficacia incluyen tanto el cambio medio de la carga viral a lo largo del tiempo desde el momento basal como la proporción de sujetos que consiguen la reducción de la carga viral por debajo de un nivel predefinido (i.e. el límite de detección de la prueba). Por tanto, es esencial el uso de pruebas validadas y sensibles que cumplan los estándares actuales. Actualmente se considera aceptable un punto de corte de 50 copias/ml.

Dependiendo de la población de estudio y la localización geográfica de la realización del estudio, debe considerarse la necesidad de una técnica que sea capaz de diferenciar el RNA del VIH de varios subtipos de VIH-1 y VIH-2.

2.3.3. Tiempo hasta la pérdida de respuesta viral/tiempo hasta el fracaso virológico

Se define como el tiempo entre la aleatorización (o inicio del tratamiento) y el último valor por debajo del límite de detección de la técnica, en un paciente que inicialmente suprimió la carga viral pero posteriormente ha tenido un rebrote de la viremia (dos determinaciones consecutivas de carga viral por encima del límite de detección)⁴.

2.3.4. Función inmune

Los efectos sobre la cifra de linfocitos T CD4+ también deben documentarse en los ensayos clínicos con antirretrovirales. Se

debe explorar de forma apropiada la correlación entre respuesta antiviral y cambios en la cifras de linfocitos T CD4+. En pacientes multitratados y con cifras bajas de linfocitos T CD4+, la mejoría de la función inmune es de importancia crucial.

2.4. Evaluación de la seguridad

Además del informe habitual de los datos de seguridad, es crucial contar con datos de alta calidad sobre la seguridad a largo plazo de los fármacos antirretrovirales. Para tal fin se considera que es muy importante el desarrollo de estudios post-comercialización a largo plazo y estudios fármaco-epidemiológicos.

Son particularmente útiles los estudios que evalúan a largo plazo (al menos 2 años) aspectos de seguridad relacionados con: a) las alteraciones de la distribución de la grasa corporal (lipoatrofia y lipoacúmulo); b) las repercusiones sobre el metabolismo hidrocarbonado y sobre los lípidos plasmáticos; c) la seguridad hepática de los fármacos, particularmente en pacientes co-infectados por virus hepatotropos; y d) seguridad cardiovascular.

Adicionalmente, debería ser observado y seguido con especial cuidado cualquier acontecimiento adverso detectado en la fase preclínica y cualquier reacción adversa asociada al fármaco. También deberían explorarse las potenciales diferencias relacionadas con el sexo y/o la raza.

El uso de instrumentos de calidad de vida debidamente justificados en los estudios a largo plazo, puede proporcionar información adicional de particular importancia en la evaluación del riesgo-beneficio del tratamiento.

2.5. Evaluación de otros parámetros

2.5.1. Pruebas de resistencia

La resistencia farmacológica es un problema importante en este campo. Por dicho motivo la investigación de la resistencia fenotípica y genotípica es un elemento esencial del desarrollo de los fármacos antirretrovirales. Se recomienda que el patrón de resistencia sea documentado al menos en el momento del fracaso virológico, aunque en algunos ensayos clínicos puede estar indicado llevar a cabo estudios de resistencia en el momento de partida. La elección de la técnica y las condiciones de la misma deben estar bien justificadas en el protocolo.

2.5.2. Subtipos virales y actividad antirretroviral

La actividad antiviral del nuevo compuesto debe ser estudiada en relación con los subtipos virales. En el caso específico de los inhibidores de la entrada del virus, se debe estudiar específicamente el tropismo del virus por cada uno de los correceptores.

2.5.3. Farmacogenética e inmunogenética

Los factores genéticos del hospedador influyen en el curso natural de la infección por

VIH y aparentemente contribuyen a las diferencias en la respuesta a los antirretrovirales. Por ello la evaluación genética puede contribuir a aclarar las razones para las diferencias interindividuales en farmacocinética, reacciones adversas idiosincrásicas y actividad antiviral.

3. Consideraciones especiales según la fase de desarrollo del fármaco

3.1. Estudios de farmacología humana (fase I)

Aunque habitualmente los estudios de farmacología humana se realizan en la fase I también pueden estudiarse en otras fases. En cualquier caso, los objetivos se dirigen a conocer la farmacodinamia “*in vitro*” o el comportamiento fármaco-cinético de los compuestos en estudio.

3.1.1. Farmacodinámica “in vitro”

Siempre que sea posible se deben llevar a cabo estudios comparativos “*in vitro*” con los compuestos antirretrovirales. Se recomienda que estos estudios incluyan experimentos para estudiar los efectos de la unión a proteínas sobre la actividad antiviral. El nuevo agente debe ser probado frente a una amplia variedad de virus recombinantes y aislamientos clínicos que expresen distintas mutaciones de resistencia asociadas. Siempre que haya una sospecha basada en consideraciones teóricas o

“experiencia de clase” de que cierta combinación de medicamentos pudiera ser antagónica debería realizarse estudios de combinación.

3.1.2. Farmacocinética

Con el objetivo de reducir los riesgos asociados con el tratamiento subóptimo de los individuos infectados por el VIH, los estudios farmacocinéticos iniciales se deberían realizar en voluntarios sanos no infectados por el VIH. Sin embargo, si hay preocupación respecto a la seguridad, puede ser inapropiado realizarlos en voluntarios sanos VIH negativos. Algunos datos farmacocinéticos sólo pueden ser obtenidos como parte de estudios exploratorios de tratamiento en personas infectadas por el VIH. La farmacocinética puede estar alterada en pacientes con enfermedad avanzada. Por tanto normalmente es necesario un programa mixto de voluntarios sanos e individuos infectados por VIH en diferentes estadios de la enfermedad para caracterizar apropiadamente la farmacocinética del nuevo compuesto.

a) Aspectos generales en los estudios de farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas –incluyendo posibles dependencias de tiempo (i.e. la autoinducción)– deben ser bien caracterizadas. Las posibles fuentes de variabilidad (como interacciones alimentarias, interacciones fármaco-fármaco, edad, sexo, etnia, efectos de las alteraciones

renales y hepáticas, variaciones genéticas en la capacidad metabólica) deben ser evaluadas, antes de iniciar los estudios confirmatorios.

Para compuestos que necesitan activación intracelular, por ejemplo los ITIAN, la farmacocinética del fármaco está regida por la cinética intracelular de los compuestos activos. En estos casos, deberían investigarse las fuentes de variabilidad en las concentraciones de los fármacos. En este sentido, los datos preliminares indican que el sexo podría ser un factor de importancia ya que en las mujeres se han detectado niveles más altos de los compuestos activos.

Las concentraciones intracelulares de compuestos unidos a proteínas transportadoras, como los IPs, pueden estar influenciadas por polimorfismos e interacciones entre fármacos con elevada fijación a proteínas plasmáticas. Por tanto se recomiendan estudios exploratorios en esta línea, así como estudios que documenten los niveles intracelulares del fármaco en el intervalo entre dosis. Se recomienda también que las concentraciones del fármaco sean determinadas en reservorios virales tales como el líquido cefalorraquídeo y las secreciones genitales.

Los datos derivados de los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en voluntarios VIH-negativos pueden ser utilizados para identificar las dosis que probablemente sean efectivas y tolerables para pacientes infectados por VIH.

La relación entre la exposición al fármaco y su eficacia y seguridad también debe explorarse en los estudios confirmatorios, por ejemplo mediante farmacocinética en esa población. El conocimiento de estas relaciones es un requisito previo para poder valorar la relevancia de los cambios en la exposición a fármaco en situaciones como las alteraciones de la función hepática, o la variabilidad existente en la población.

b) Combinaciones de fármacos a dosis fijas

Con el objetivo de reducir el número de pastillas diarias se han desarrollado combinaciones de fármacos a dosis fija. Si la combinación a dosis fija se desarrolla para ser utilizada en lugar de una asociación de fármacos por separado bien estudiada, se necesitan datos acerca del beneficio-riesgo favorable para la combinación. La bioequivalencia entre la combinación de dosis fija y la combinación libre de los compuestos antirretrovirales por separado debería ser demostrada en estudios llevados a cabo en ayunas o con alimentos. (*Investigation of Bioavailability and Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98*). En casos en que se prevea una nueva posología para la combinación a dosis fija, se necesitan estudios de eficacia y seguridad clínica.

c) Interacciones

Las propiedades farmacocinéticas de muchos antirretrovirales los convierten en productos con un alto potencial para pre-

sentar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. Los estudios de interacción deben tener en cuenta las proteínas transportadoras y la evaluación de cualquier consecuencia para la fosforilación intracelular y/o concentraciones intracelulares. También Los estudios de interacción pueden incluir hierbas y otros compuestos utilizados por la población diana basados en las características de los compuestos farmacológicos.

d) Potenciación de los Inhibidores de la proteasa

Las concentraciones plasmáticas de los IP tienen una gran variabilidad interindividual y es frecuente que se obtengan bajos cocientes inhibitorios. Esto ha motivado la práctica común de administrar algunos IP en combinación con ritonavir (inhibidor del citocromo P450) a dosis sub-terapéuticas para aumentar sus concentraciones plasmáticas y sus cocientes inhibitorios.

Los estudios iniciales para identificar las combinaciones más apropiadas y regímenes se deberían llevar a cabo en voluntarios sanos y deberían determinarse algunas dosis de combinaciones y la concentración de ambos, el potenciador y el IP potenciado. En cualquier caso, el beneficio/riesgo de un régimen basado en un IP potenciado debe ser documentado en estudios confirmatorios.

En el caso de un nuevo potenciador que esté en desarrollo para ser utilizado en

lugar de las dosis bajas de ritonavir, se deben documentar por completo las características específicas del compuesto, tales como la relación entre los efectos y las proteínas transportadoras y la inhibición del CYP3A4, los efectos sobre otros sistemas enzimáticos, posibles efectos farmacodinámicos, seguridad, etc.

3.2. Estudios exploratorios en pacientes infectados por el VIH (fase II)

En líneas generales, los estudios terapéuticos exploratorios iniciales pueden utilizar una amplia variedad de diseños. Sin embargo, en fases más avanzadas de desarrollo clínico, los ensayos clínicos deben ser, como norma general aleatorizados y controlados. Los criterios de selección deben estar muy bien definidos para conseguir una población homogénea y realizar una monitorización estrecha durante el desarrollo del estudio.

3.2.1. Estudios exploratorios de monoterapia

Los estudios de monoterapia son necesarios para caracterizar la relación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el efecto antiviral así como los intervalos de dosis. Estos estudios deben ser llevados a cabo en:

- a) Pacientes *naïve* y sin necesidad inmediata de TARGA. No se deberían incluir pacientes en los que parezca probable

que vayan a necesitar el inicio de TARGA durante el periodo del estudio.

- b) Pacientes con tratamiento previo que están recibiendo un régimen que está fracasando en base a los parámetros virológicos. El nuevo agente se añade al régimen que está fallando como “monoterapia funcional”.
- c) Voluntarios sanos, Sobre todo para algunos compuestos (i.e. inhibidores de la entrada) con el objetivo de definir dosis e intervalos entre ellas. Estos estudios no sustituyen a los estudios en pacientes pero pueden reducir el riesgo de exposición de los pacientes a dosis que sean demasiado bajas.

Los estudios en monoterapia deben durar tan poco como sea posible y se debe considerar en su diseño, de forma anticipada, la frecuencia de desarrollo de mutaciones de resistencias durante la monoterapia. En fármacos con baja barrera genética para la resistencia, como por ejemplo los ITINN, no sería aceptable más de una semana de monoterapia.

Además, se debe garantizar que el número de pacientes será el mínimo necesario para cumplir los objetivos del estudio y entre los criterios de selección de pacientes se incluirán puntos de corte aplicados a la carga viral y al número de linfocitos CD4 que garanticen la seguridad de los participantes.

En algunos casos debe considerarse la posibilidad de autoinducción metabólica lo que

obliga a la necesidad de explorar una dosis inicial y una dosis de mantenimiento.

3.2.2. Estudios exploratorios de combinación

Para explorar la tolerabilidad y la actividad del compuesto experimental en combinación con otros antirretrovirales, pueden estar indicados nuevos estudios previos a los estudios confirmatorios.

Considerando que es fundamental definir el mejor tratamiento de primera línea, es muy importante que antes de plantear estudios exploratorios en pacientes “naïve” se haya documentado debidamente la actividad antirretroviral del compuesto con objeto de evitar dosis e intervalos de dosificación subóptimos, así como asociación con fármacos que puedan dar lugar a antagonismo.

En los estudios exploratorios que tienen por finalidad investigar la relación entre dosis del fármaco y respuesta terapéutica, deben excluirse tanto a los pacientes sintomáticos (con eventos B o C del CDC) como a aquellos en situación de riesgo de progresión clínica (cifra de linfocitos T CD4+ < 200/mm³) dado que estos pacientes necesitan sin demora recibir un TARGA eficaz.

3.2.3. Estudios exploratorios en pacientes multitratados en situación de fracaso virológico

Se trata de pacientes que han fracasado al tratamiento con antirretrovirales perte-

necientes a todas las clases comercializadas. En algunas ocasiones, estos pacientes tienen muy pocas o nulas probabilidades de respuesta terapéutica a regímenes de rescate, a tenor de la historia terapéutica y el resultado de los estudios de resistencia. Para llevar a cabo ensayos clínicos en estos pacientes con infección por VIH refractaria, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- i) En general, no habrá régimen de comparación aceptado
- ii) La adición de un único fármaco activo puede producir cierta respuesta inicial, pero en la mayoría de los casos la respuesta será de corta duración debido al desarrollo de resistencias.
- iii) Para obtener una respuesta terapéutica significativa y duradera, suele ser necesario incluir al menos dos fármacos activos en el nuevo régimen terapéutico.
- iv) Los pacientes suelen ser reacios a aceptar un tratamiento con baja probabilidad de éxito y que puede aumentar la resistencia a múltiples fármacos, comprometiendo opciones terapéuticas futuras.

En estas circunstancias, es difícil llevar a cabo ensayos clínicos controlados; sin embargo, algunos estudios debidamente diseñados pueden aportar información muy útil acerca de la relación entre exposición al fármaco, resistencia “*in vitro*” y respuesta terapéutica.

3.3. Estudios terapéuticos confirmatorios (fase III)

3.3.1. Consideraciones generales

a) Diseño

Los diseños más comúnmente usados en estudios confirmatorios tienen como finalidad la comparación entre un nuevo fármaco con un fármaco ya comercializado, y considerado como uno de los estándares de tratamiento. Pueden ser estudios de sustitución o de adición.

En los **estudios de sustitución**, uno de los fármacos (raramente más de uno) que constituyen un régimen terapéutico bien establecido –comparador– es reemplazado por el fármaco experimental. En los **estudios de adición**, el fármaco experimental se añade al régimen establecido y se compara con el régimen establecido al que puede añadirse placebo.

Independientemente del diseño y régimen de tratamiento, todos los esfuerzos deberían dirigirse a realizar estos estudios bajo condiciones efectivas de doble ciego. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es suficiente que el estudio sea ciego respecto al agente experimental y su comparador.

Si la población en la que se realiza el ensayo clínico es heterogénea, debe valorarse la estratificación para los factores pronósticos más importantes. En general, estos estudios están diseñados para demostrar

superioridad o no-inferioridad. Tanto la superioridad como la no inferioridad pueden ser evaluadas en el mismo estudio, si la comparación de no inferioridad y el margen de no inferioridad (delta) son especificados en el protocolo, previamente al inicio del estudio. La elección del delta debe ser claramente justificada basándose en datos clínicos previos.

b) Elección del agente comparador

La FDA establece una serie de recomendaciones en la elección del fármaco comparador cuando se está desarrollando un antimicrobiano, que pueden ser útiles en el ámbito de los antirretrovirales:

- i. El comparador debe tener una buena actividad “*in vitro*” frente al patógeno que causa la enfermedad.
- ii. El comparador debe estar aprobado para el tratamiento de la enfermedad en estudio.
- iii. El comparador debe tener una eficacia aceptable en el tratamiento de la enfermedad, demostrada en otros estudios recientes o en la literatura revisada.

Es necesario ser especialmente cuidadoso en la selección del régimen comparador para evitar el fenómeno de bio-arrastre “*bio-creep*” que consiste en la selección de comparadores cada vez menos activos (cada uno de los cuales es no-inferior al producto con el que se compara). Este proceso a lo largo del tiempo puede dar lugar a que se consideren como equivalentes produc-

tos que no son equivalentes clínica ni estadísticamente. Además, hay que tener presente, que la efectividad de ciertos productos cambia a lo largo del tiempo debido a alteraciones en los patrones de resistencia y al desarrollo de nuevos conocimientos⁵.

c) Variables resultado

El fracaso virológico, debe estar claramente definido en el protocolo. Además, es importante hacer un esfuerzo para documentar (y estimular) en cumplimiento terapéutico.

d) Duración

Como regla general, la duración del estudio debe responder a la necesidad de obtener datos robustos y convincentes tanto de eficacia como de seguridad. Es importante señalar, que hasta la fecha no se ha prestado la debida importancia a la información de seguridad en el largo plazo.

e) Análisis estadístico

Existen diferentes posibilidades de análisis:

1. Análisis **por intención de tratamiento:**

Todos los pacientes son analizados en los grupos de tratamiento a los que fueron aleatorizados inicialmente. Se considera que han fracasado al tratamiento los pacientes que cambian el tratamiento, los que abandonan el estudio y los que son perdidos para seguimiento.

2. **Análisis por protocolo:** Sólo se incluyen en el análisis los pacientes que han tomado el tratamiento de acuerdo al protocolo. Por tanto los resultados se refieren al subgrupo de pacientes que toman el tratamiento a lo largo del ensayo clínico.
3. **Análisis por tratamiento recibido:** Los pacientes son analizados en el grupo de tratamiento que actualmente reciben independientemente del tratamiento que se le asignara en la aleatorización. Al comprometer el efecto de la aleatorización los resultados pueden ser difícilmente interpretables.

El tipo de análisis más recomendado en el campo de la investigación de tratamientos antirretrovirales es el análisis por intención de tratamiento, la guía CONSORT lo exige previamente a considerar la publicación de un ensayo clínico⁶.

Los argumentos a favor del **análisis por intención de tratamiento**^{7,8} son fundamentalmente dos: a) en primer lugar, proporciona una estimación de la eficacia del fármaco bajo condiciones de “vida real”; b) además, desde el punto de vista estadístico la aleatorización tiene como beneficio que los grupos están equilibrados respecto a todos los factores conocidos y desconocidos al empezar el ensayo, lo que permite asumir que las diferencias en los resultados se deben probablemente al efecto del tratamiento, y no a diferencias basales entre los dos grupos. Si el paciente no es analizado en su grupo de tratamiento, el equilibrio se pierde y los resultados pue-

den estar sesgados. No hay que olvidar que, frecuentemente los pacientes que interrumpen el tratamiento o lo cambian son los que tienen peor respuesta o mayor número de efectos adversos al fármaco. Por lo tanto si cambiamos los pacientes de grupo de tratamiento en el análisis, podemos estar sesgando los resultados.

Como alternativa al análisis por intención de tratamiento se plantea sobre todo el **análisis por protocolo**; el problema es que éste puede ser en un subgrupo muy pequeño de los pacientes aleatorizados y es posible que sea un grupo seleccionado con mejor respuesta al tratamiento. Los resultados del análisis por protocolo reflejan la respuesta máxima que podría ser lograda, si se pudiera asegurar que todos los pacientes fuesen cumplidores del tratamiento y ninguno tuviera efectos adversos que obligaran a su interrupción. Los resultados del análisis por protocolo deben ser interpretados cuidadosamente y su generalización puede ser limitada.

El problema fundamental del análisis por intención de tratamiento surge con los resultados abandonos y los datos perdidos. Para los pacientes que abandonan el tratamiento, lo interrumpen o cambian puede no haber datos del resultado primario; para solucionar esta situación se proponen diversas alternativas de imputación de estos valores:

- i. Peor caso: Todos los valores perdidos = fracaso; es la alternativa seleccionada por las autoridades reguladoras.

- ii. Mejor caso: Se extraen los resultados sólo con los sujetos que tienen datos, lo que puede sobreestimar fácilmente los resultados.
- iii. Última observación arrastrada: Se lleva hasta el análisis la última medida disponible del sujeto previamente a la salida del estudio.
- iv. Adoptar el valor futuro del paciente más próximo en valor en el momento en que se recogió el último dato.
- v. Imputación de valores mediante modelos de regresión lineal.

Cada uno de estas técnicas implica la “creación” de datos con las consiguientes limitaciones y posibilidades de sesgos en la interpretación de resultados que deben ser tenidos en cuenta.

Especialmente en estudios realizados en poblaciones donde se espera una tasa alta de abandono, y sobre todo en el caso de los ensayos de no-inferioridad, deberían llevarse a cabo diferentes análisis de sensibilidad que deben estar ya definidos en el protocolo. Si el estudio no puede ser realizado bajo condiciones de doble ciego, se recomienda utilizar análisis muy conservadores con el objetivo de minimizar el impacto de los posibles sesgos relacionados con el abandono del tratamiento^{7,8}.

Podemos concluir en este apartado con la recomendación de que es conveniente hacer diferentes tipos de análisis y gestión de datos perdidos que ayudarán a conocer la consistencia de los datos y resultados. Todo

ello debe estar predefinido en el protocolo de estudio asumiendo las limitaciones que puedan conllevar las diferentes técnicas de análisis e imputación de valores.

3.3.2. Estudios confirmatorios en pacientes naïve

En primer lugar, hay que resaltar que los pacientes incluidos en estos estudios deben cumplir los requisitos necesarios para recibir tratamiento antirretroviral de inicio según las guías clínicas de tratamiento antirretroviral vigentes.

El régimen comparador debería ser uno de los considerados de elección para el tratamiento de inicio de la infección por VIH según las guías de tratamiento.

Aunque es posible que pueda demostrarse la superioridad tras unos pocos meses de tratamiento, normalmente se necesita un año para demostrar la no-inferioridad para compuestos que se suponen “a priori” igualmente efectivos. Actualmente es importante que los estudios se diseñen para proporcionar datos de seguridad a largo plazo (96 semanas), preferiblemente bajo condiciones de enmascaramiento.

La variable primaria de eficacia más apropiada para estos estudios es la proporción de pacientes con carga viral por debajo del límite de cuantificación (actualmente < 50 copias/mL) a las 48 semanas. Cualquier otra medida de eficacia puede incluirse como variable secundaria de eficacia.

3.3.3. Estudios confirmatorios en pacientes con tratamiento previo

a) Pacientes que responden a su régimen actual

No todos los ensayos clínicos realizados en pacientes pre-tratados se llevan a cabo en contextos de fracaso terapéutico. Actualmente existe gran interés por llevar a cabo estudios de “simplificación” en pacientes que están respondiendo al tratamiento en donde se pretende explorar regímenes mas sencillos, más tolerables y/o más seguros. El diseño más comúnmente usado en estos estudios incluye la sustitución de uno o más fármacos con el nuevo agente dentro de un régimen existente que servirá como régimen de control.

Estos estudios deberían ser enmascarados respecto a la asignación de tratamiento, pero pueden ser abiertos en relación a los agentes comunes en los dos regímenes. Si el desarrollo bajo condiciones de doble ciego resulta en una carga de pastillas inabordable y dura de aceptar, es debatible si los méritos del enmascaramiento pesan más que los efectos perniciosos sobre el cumplimiento. Si se aplica un diseño abierto, es de especial importancia que se aplique un análisis conservador de la eficacia que no favorezca el brazo experimental. Además, todos los criterios de retirada tienen que ser estrictamente definidos y justificados en el protocolo.

El tiempo hasta el fracaso virológico como se define en las guías actuales es una varia-

ble de eficacia primaria aceptable. Como todos los pacientes tienen la carga viral indetectable en el punto de partida y como no se asume que el régimen experimental sea más potente, es necesario un seguimiento superior a 48 semanas para evaluar apropiadamente la eficacia a largo plazo. Si el estudio se lleva a cabo bajo la hipótesis de que el régimen experimental es más seguro, se debe definir una medida adecuada de seguridad en el protocolo como variable co-primaria. Normalmente se espera que la duración del estudio determinada para las consideraciones de eficacia sea también suficiente desde una perspectiva de seguridad.

b) Pacientes pre-tratados en situación de fracaso virológico y con opciones de tratamiento de rescate

Existen diferentes opciones de diseño para este tipo de estudios. En cualquier caso, todos los pacientes deben cumplir una serie de criterios que los hagan apropiados para recibir el régimen comparador de acuerdo a las recomendaciones actuales de manejo del paciente.

Si el fármaco experimental pertenece a una clase de la que existen otros fármacos comercializados, el diseño más simple consistiría en seleccionar a pacientes *naïve* para dicha clase y distribuirlos aleatoriamente a recibir un régimen de rescate, que incluya bien el fármaco experimental o un comparador de la misma clase.

También puede plantearse un estudio de adición (controlado con placebo o no) en donde a un régimen de rescate considerado como estándar se le añade o no el fármaco experimental. Esta aproximación es también aplicable en el caso de fármacos que pertenecen a una nueva clase de compuestos, para comparar regímenes de rescate en donde los pacientes pueden recibir bien el fármaco experimental o un comparador aceptado que pertenezca a una clase a la que el paciente sea *naïve*.

El objetivo actual del tratamiento en la práctica clínica en estos pacientes es lograr una carga viral por debajo del límite de cuantificación (< 50 copias/mL). De forma que la variable primaria de eficacia puede ser la proporción de pacientes con carga viral indetectable a las 48 semanas de tratamiento. Alternativamente, puede elegirse como variable primaria de eficacia la diferencia media de la carga viral a lo largo del tiempo.

Para los ensayos de superioridad, el análisis primario de eficacia puede llevarse a cabo a las 24 semanas, pero la duración del ensayo debería ser de al menos 48 semanas, con o sin institución de protocolo de cambio a la pauta experimental a partir de la semana 24 (“*roll-over*”). También pueden realizarse estudios de no-inferioridad siempre que pueda justificarse razonablemente un margen de no-inferioridad apropiado. En estos casos, el ensayo clínico debe ser de mayor duración para obtener datos fiables de eficacia. Como en todos

los estudios de no-inferioridad es deseable que las pérdidas de seguimiento sean las mínimas posibles y que se lleven a cabo análisis de sensibilidad.

c) Pacientes pre-tratados en situación de fracaso virológico con pocas o nulas opciones de tratamiento de rescate

La mayoría de estos pacientes son multi-tratados y han fracasado a pautas que han incluido, al menos, un componente de todas las clases autorizadas de antirretrovirales.

El diseño más apropiado para estos estudios es la comparación del fármaco experimental frente a un comparador (o placebo) recibiendo ambos grupos un tratamiento de fondo optimizado, en base a la historia farmacológica y al resultado de las pruebas de resistencia. Siempre que sea posible deben ser estudios doble ciego y si se decide incluir placebo debe justificarse, sobre la base de las características del paciente y la ausencia de alternativas terapéuticas con actividad antiviral. Tienen cabida en estos casos los estudios de prueba de concepto o búsqueda de dosis con monoterapia funcional. En este caso debe considerarse el diseño factorial y debe solicitarse consejo científico a las agencias reguladoras.

Como norma general, el diseño en estos casos será de superioridad. Como en otros estudios de pacientes pre-tratados puede usarse la eficacia esperable del brazo com-

parador para decidir la duración del ensayo clínico. En estos pacientes la reducción de al menos 0,5 log es clínicamente significativa y puede utilizarse este valor para diseños de superioridad. Si se presume que el régimen comparador será modestamente activo, puede ser suficiente una duración de 16 semanas. En estos estudios pueden emplearse otras variables primarias de eficacia como son: la diferencia media a lo largo del tiempo, la media de cambio en la carga viral desde el nivel basal o el tiempo hasta el fracaso virológico (según se defina en el protocolo).

3.4. Estudios de uso terapéutico (fase IV)

En los ensayos de uso terapéutico, en líneas generales, se aplicaran las mismas directrices que se han expuesto para los estudios terapéuticos confirmatorios (fase III).

4. Consideraciones en poblaciones especiales

4.1. Estudios en niños

La selección de dosis en la edad pediátrica se basa con frecuencia en los resultados de estudios farmacocinéticos en donde las dosis para los diferentes grupos de edad son seleccionadas para producir niveles en sangre similares a los observados en adultos.

En general, suele aceptarse la extrapolación a niños de los resultados de eficacia obtenidos en adultos. Sin embargo, deben obtenerse al menos datos no comparativos sobre la seguridad y la eficacia de los regímenes. Debido a las altas cargas virales que tienen los niños pequeños, es de particular interés conocer los datos de respuesta viral en estos pacientes. Los ensayos clínicos en niños deberían tener en cuenta la historia de tratamiento maternal y los patrones de resistencia en la cepa materna.

4.2. Estudios en pacientes co-infectados por VHC y/o VHB

La coinfección por el VIH y los virus hepatotropos VHC y/o VHB es un problema bastante frecuente dado que todos estos virus comparten mecanismos de transmisión. Por tanto, la seguridad y eficacia frente al VIH debería ser documentada en estos pacientes, y sería deseable incluir un número suficiente de pacientes coinfectados a fin de poder documentar la seguridad –especialmente la hepática– del (los) antirretroviral (es) a medio y largo plazo.

Cuando el nuevo agente antirretroviral tenga actividad frente al VHB (u otros virus) es importante que cualquier actividad sobre este (u otros) virus sea documentada a lo largo del ensayo clínico. Y en particular debe monitorizarse la carga viral de los virus coinfectantes a fin de evaluar eficacia y posibles resistencias.

En caso de que el promotor quisiera estudiar el agente antirretroviral experimental en pacientes infectados por el VHB (u otros virus) y no por VIH, es vital determinar si la dosis del fármaco utilizada para tratar el VIH puede ser efectiva frente a esos virus.

5. Limitaciones de este capítulo

Dado lo extenso del capítulo, algunos aspectos del desarrollo de fármacos en circunstancias especiales no han podido ser consideradas, entre ellas:

- 1) Los estudios en la mujer embarazada.
- 2) La infección primaria por VIH ni la profilaxis pre/post-exposición.
- 3) La regulación de terapias inmunes (en este caso también debido a la limitada experiencia)

6. Bibliografía

1. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (CPMP/EWP/633/02 rev 1).
2. Overview of comments received on draft guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (Doc. Ref. EMEA/337053/2005).
3. General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95).

4. Antiretroviral Drugs using plasma HIV RNA measurements. Clinical Considerations for accelerated and traditional approval. FDA Guidance for industry.
5. Developing Antimicrobial drugs. General Considerations for clinical trials. Guidance for industry.
6. Cobos-Carbó A. Ensayos Clínicos Aleatorizados (CONSORT). Med Clín (Barc) 2005; 125 (Supl.1): 21-7.
7. Sabin CA, Corri Lepra A, Philips AN. A practical guide to applying the Intention-To-Treat principle to clinical trials in HIV infection. HIV Clinical Trials 2000; 1/2: 31-38.
8. Heritier SR, Gebski Val J, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention to treat analysis. EBM: Trials on Trials 2003; 179: 438-440.

OTRAS REFERENCIAS DE CARÁCTER GENERAL

- Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. (CPMP/ICH/135/95).
- Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev1).
- Choice of Control Group in Clinical trials (CPMP/ICH/364/96).
- Statistical Principle for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96). Points to consider on missing data (CPMP/ICH/1776/99).
- Points to consider on the choice of non inferiority margin (CPMP/ICH/2158/99 draft).
- Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (CPMP/ICH/482/99).
- Dosis response information to support drug registration (CPMP/ICH/378/95).
- Structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95).

Guía para la evaluación de ensayos clínicos en artritis reumatoide

7

Francisco Javier López Longo¹, Dolores Vigil Escribano²

¹Servicio de Reumatología; ²Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad, CEIC-Área 1. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

1. Introducción
2. Consideraciones generales sobre investigación clínica en la artritis reumatoide
 - 2.1. Objetivos a investigar
 - 2.2. Valoración de la eficacia
 - 2.3. Evidencia de apoyo para demostrar eficacia
 - 2.4. Comparador
 - 2.5. Duración de la exposición
 - 2.6. Numero de pacientes
 - 2.7. Diseño del estudio
3. Bibliografía

1. Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad articular autoinmune crónica y grave que afecta a un 0,5% de la población española. Se caracteriza por el desarrollo de una poliartritis con tendencia a localizarse en las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, de curso habitualmente crónico con oscilaciones variables de la actividad clínica, y evolución hacia la deformidad y la discapacidad articulares.

La etiología de la artritis reumatoide es desconocida pero existen indicios a favor de la combinación de factores genéticos y factores ambientales o exógenos, probablemente infecciosos. El evento desencadenante origina una respuesta inflamatoria sistémica, especialmente evidente en la membrana sinovial, y los mecanismos relacionados su perpetuación son inmunológicos aunque se desconoce la naturaleza de los antígenos implicados. El inicio puede ser independiente del o de los antígenos implicados, pero la fase inflamatoria pare-

ce dirigida por antígenos específicos. El desarrollo de la enfermedad se debe a la interacción entre linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células sinoviales. Una vez procesado el antígeno por la célula presentadora, por interacciones complejas entre los fragmentos del antígeno, las moléculas de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad y los receptores de los linfocitos, se produce la activación de los linfocitos T y B. Los linfocitos B pueden actuar también como células presentadoras de antígeno y envían señales estimuladoras esenciales para la activación, la expansión clonal y la función de las células T CD4+, segregan citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la membrana sinovial y producen factor reumatoide y otros anticuerpos, formándose complejos inmunes. De hecho, el principal hallazgo histológico en la membrana sinovial reumatoide son los folículos de linfocitos B y células plasmáticas. La acumulación de estas células depende de los mecanismos de supervivencia celular, que en estos linfocitos B pueden ser diferentes a los de otros linfocitos B autorreactivos por la ayuda de linfocitos T que reconocen antígenos exógenos.

Esto explicaría la existencia de una respuesta inductora de factor reumatoide anti-inmunoglobulina (Ig) G dependiente de células T y la ausencia aparente de linfocitos T autorreactivos. Sucesivamente, se liberan quimioquinas, selectinas y moléculas de adhesión; se produce la migración de los linfocitos, neutrófilos y otras células

hacia la membrana sinovial; y se activan los sinoviocitos y fibroblastos sinoviales, liberándose proteinasas, collagenasas y otros mediadores que destruyen la articulación^{1,2}.

En las articulaciones destacan la proliferación sinovial, la formación de *pannus* y el desarrollo de erosiones articulares. Las lesiones iniciales en la membrana sinovial corresponden al daño microvascular y al incremento en el número de células de la capa de revestimiento sinovial. Posteriormente, se produce una infiltración perivascular de células mononucleares, la membrana sinovial se vuelve edematosa y se forman proyecciones vellosas. Las principales células implicadas son los linfocitos T, especialmente las células T CD4+ “memoria” activadas, los linfocitos capaces de diferenciarse a células plasmáticas y los macrófagos. La neovascularización y el aflujo de nuevas células son esenciales en el desarrollo de la hiperplasia sinovial y en su transformación en “*pannus*”. Finalmente, se activan los fibroblastos sinoviales y se liberan enzimas capaces de degradar los componentes de la matriz sinovial y cartilaginosa. La fase de destrucción articular también es independiente de los antígenos³.

Durante muchos años se consideró que era una enfermedad de buen pronóstico. Actualmente, se sabe que la actividad inflamatoria progresa de forma variable y su impacto social es importante ya que produce dolor, fatiga, incapacidad física y un deterioro importante de la calidad de vida del paciente. Ade-

más, la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, con manifestaciones extra-articulares más o menos graves y reduce significativamente la supervivencia de los pacientes, entre 3 y 18 años con respecto a la población general. La mortalidad es significativamente mayor en los pacientes con nódulos reumatoides, erosiones radiológicas y títulos elevados de factor reumatoide sérico. Las consecuencias económicas son muy importantes para el paciente y para la sociedad. Se consideran factores de mal pronóstico la actividad inflamatoria elevada y persistente, la presencia de nódulos reumatoides, el aumento de VSG, PCR o factor reumatoide desde el inicio de la enfermedad, la asociación de HLA-DR4 o epítipo reumatoide, las erosiones radiológicas precoces, la incapacidad funcional, el sexo masculino, la edad y el tiempo de evolución⁴⁻⁶.

El **principal objetivo del tratamiento** es el control de la actividad de la enfermedad, lo que supone aliviar el dolor, disminuir el daño articular, mantener la capacidad funcional y mejorar la calidad de vida. El tratamiento conservador preconizado hasta finales del siglo pasado es claramente insatisfactorio, no controla los síntomas de la enfermedad de forma continuada y, sobre todo, no detiene la progresión de la enfermedad. Casi el 75% de los pacientes desarrollan daño estructural irreversible dentro de los primeros dos o tres años de evolución y la reducción del daño articular irreversible está ligado a la introducción a tiempo de agentes que retardan la progresión de la enfermedad. Diferentes estudios han demostra-

do que la introducción precoz de estos fármacos puede reducir o prevenir el daño articular. Por tanto, las claves del éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide son el diagnóstico precoz, a ser posible en los 3 primeros meses desde el inicio de los síntomas, la identificación de los pacientes con mayor riesgo de enfermedad progresiva grave y la administración inmediata de fármacos capaces de controlar los síntomas y detener la evolución de la enfermedad⁶.

Los **principales fármacos** modificadores de la evolución disponibles hasta 1999 para el tratamiento de la artritis reumatoide eran el metotrexato, la sulfasalacina, las sales de oro, los antipalúdicos, la azatioprina y la ciclosporina, en monodosis o en combinación. El más utilizado ha sido y es el metotrexato, por su eficacia, baja toxicidad y menor precio que los otros fármacos. A pesar de su eficacia, tanto el metotrexato como los demás fármacos pueden causar efectos secundarios graves y no mantienen la remisión de la enfermedad a largo plazo. El panorama ha cambiado radicalmente desde el año 2000 con la utilización de la leflunomida y las terapias biológicas. Estas últimas bloquean la cascada de activación de citocinas involucradas en el desarrollo de la artritis reumatoide.

La Sociedad Española de Reumatología ha recomendado utilizar el metotrexato como fármaco de elección en la artritis reumatoide de reciente comienzo o en los pacientes evolucionados no tratados con fármacos modificadores de la evolución, entre

10 y 15 mg a la semana por vía oral, con o sin dosis bajas de corticoides o antiinflamatorios no esteroideos. Si en unas 4 semanas no se obtiene respuesta debe aumentarse la dosis hasta los 20 mg a la semana. Si no se obtiene la remisión de los síntomas pasados dos o tres meses debe sustituirse el metotrexato por 20 mg al día de leflunomida por vía oral o utilizar ambos en combinación. Si pasados otros dos o tres meses no se obtiene respuesta está indicada la administración de terapias biológicas, en general un fármaco bloqueador del TNF- α . En la última revisión del consenso se acepta que, en casos de enfermedad grave, puede utilizarse el anti-TNF- α desde el inicio de la enfermedad o una vez haya fracasado el metotrexato.

Los fármacos anti-TNF- α disponibles actualmente son el péptido antagonista del receptor del TNF- α (etanercept) y los anticuerpos monoclonales anti-TNF- α , quiméricos (infliximab) o humanizados (adalimumab). El etanercept se administra por vía subcutánea, 25 mg dos veces por semana o 50 mg en monodosis semanal. El infliximab se administra por vía intravenosa, de 3 a 5 mg por kilo de peso por infusión en las semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas. El adalimumab se administra por vía subcutánea, 40 mg cada dos semanas. Estos fármacos han demostrado ser muy eficaces en el control del dolor y la inflamación, reducen la actividad de la enfermedad y obtienen remisiones clínicas mantenidas, mejoran la función articular y la calidad de vida del paciente, y reducen o retrasan la progresión radio-

lógica. No obstante, entre un 25% y un 40% de los pacientes abandonan el tratamiento entre el segundo y el cuarto año, respectivamente, por ineficacia, intolerancia o efectos adversos graves. En estos pacientes podrá utilizarse próximamente el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que destruye linfocitos B pero no afecta a las células progenitoras, dendríticas o plasmáticas. Se administra por vía intravenosa, dos dosis de 1 g con dos semanas de intervalo, con nuevas infusiones cada seis meses o cuando reaparezca la actividad inflamatoria. Actualmente se están completando ensayos de fase III de otros fármacos que pueden ser útiles en la artritis reumatoide, como los inhibidores de las metaloproteasas, la proteína de fusión humana CTLA-4-Ig que inhibe la coestimulación de las células T (abatacept), el receptor soluble monomérico de TNF- α tipo I (peg-sunercept) o el fragmento humanizado del anticuerpo anti-TNF- α CDP-870.

El desarrollo de estos fármacos ha hecho imprescindible desarrollar herramientas estandarizadas de investigación clínica que permitan evaluar la actividad de la enfermedad, la función articular y la calidad de vida del paciente, la progresión del daño estructural y la respuesta terapéutica en los ensayos clínicos. En consecuencia, dada la complejidad de los nuevos tratamientos y su impacto económico sobre el sistema de salud, las Sociedades Científicas han publicado guías o recomendaciones para el uso racional de los nuevos tratamientos en la artritis reumatoide⁷ (Fig. 1).

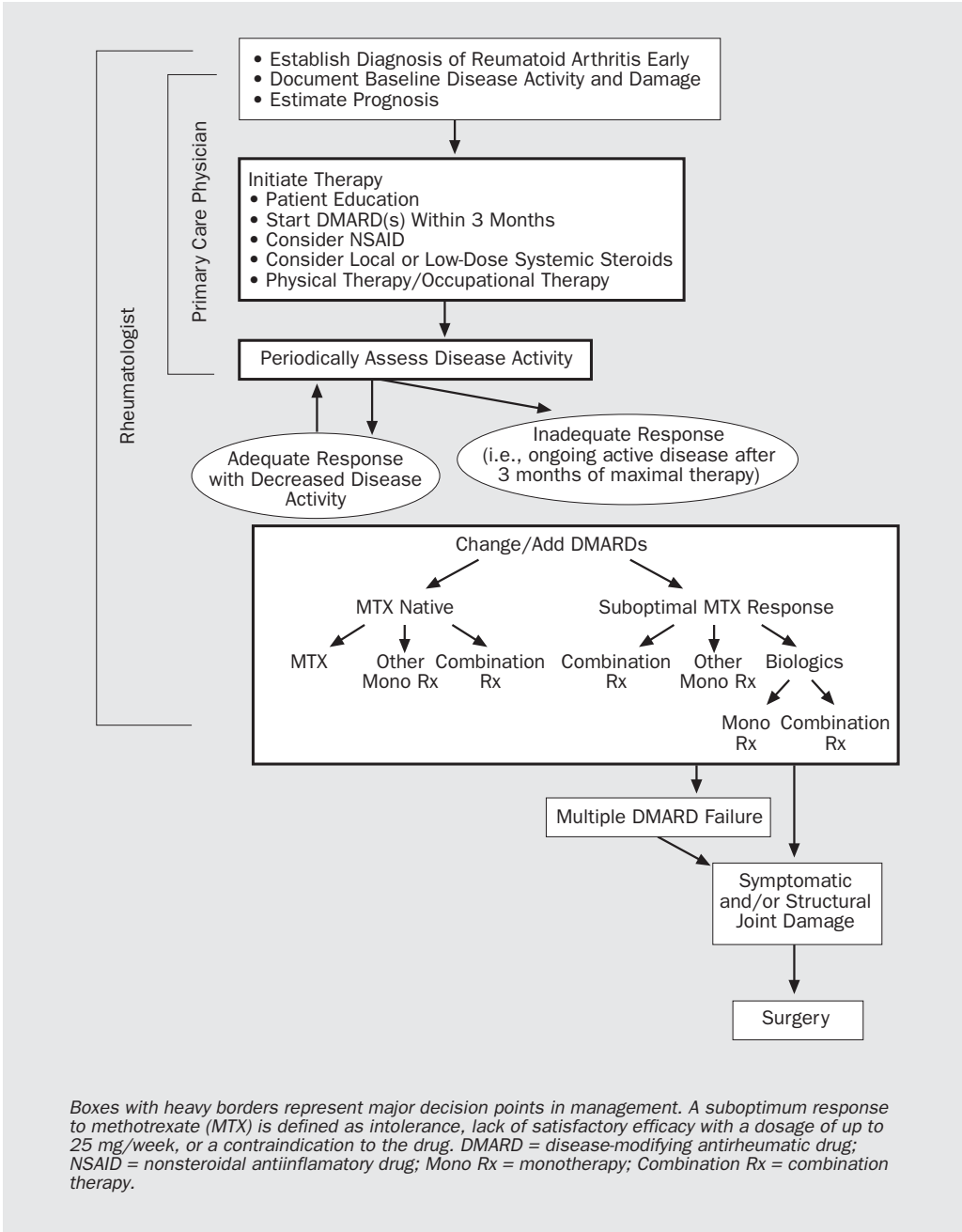


Figura 1. Cuadro resumen de las recomendaciones para el manejo de la AR (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, 2002).

2. Consideraciones generales sobre investigación clínica en artritis reumatoide⁸

2.1. Objetivos a investigar

Los objetivos a investigar en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) son principalmente: aliviar el dolor; disminuir la sinovitis inflamatoria; mejorar o mantener la función física y prevenir el daño estructural. Estos cuatro objetivos deben ser evaluados por medidas objetivas o escalas que deben de haber sido validadas. Además, los objetivos serán incorporados a los estudios dependiendo de la naturaleza del fármaco que esté siendo estudiado.

La prevención de complicaciones secundarias podría ser un objetivo adicional si ha sido establecido antes de comenzar el estudio y se han aplicado los métodos apropiados.

2.2. Valoración de la eficacia

En la investigación clínica de nuevos fármacos para el tratamiento de la AR se utilizarán como variables de respuesta para medir eficacia, los siguientes parámetros:

1. **Número de articulaciones inflamadas** (28 articulaciones o más).
2. **Número de articulaciones dolorosas** (28 articulaciones o más).

3. **Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico** (escala analógica visual - *VAS*).
4. **Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente** (escala analógica visual - *VAS*).
5. **Escala del dolor** (evaluación del dolor por parte del paciente, *VAS*, escala de *Likert*).
6. **Reactantes de fase aguda** (velocidad de sedimentación, proteína C reactiva,...).
7. **Función física** (evaluada por el paciente, i.e. *HAQ*, *AIMS*-función y calidad de vida-).
8. **Rayos X** (estrechamiento del espacio articular, erosiones, mala alineación, subluxación, i.e. *Larsen*, *Sharp* modificada).

Estas herramientas se refieren a síntomas clínicos y signos característicos del estado de la enfermedad. Se elegirá la variable principal de eficacia dependiendo de la base racional farmacológica del fármaco estudiado.

En general, se pueden usar medidas combinadas para documentar la eficacia, pero solo serán aceptadas variables combinadas validadas (p.e. DAS, incluyendo las categorías EULAR, *Paulus*, ACR) como variables adicionales, primarias o secundarias, y los resultados necesitan ser consistentes con la o las variables únicas descritas.

Es muy importante que los criterios de respuesta estén adecuadamente justificados,

elegidos antes de que el estudio comience y los umbrales estén predefinidos.

Para los agentes que pretenden prevenir daño estructural de las articulaciones es recomendado demostrar diferencias radiológicas de manos y pies comparando antes y después con una separación no inferior a un año, idealmente dos años, usando una detallada aleatorización y con criterios preestablecidos. El análisis radiológico debe ser descrito con todo detalle en todos sus aspectos (tiempo a realizar, evaluación ciega por dos expertos, secuencia de realización, puntuación final ...).

Por razones de seguridad clínica puede ser aconsejable realizar exámenes radiográficos. Si se utiliza para eficacia y seguridad, puede ser difícil diferenciar los efectos.

2.3. Evidencia de apoyo para demostrar eficacia

Adicionalmente existen otra serie de parámetros o pruebas diagnósticas que pueden ser de utilidad para valorar la posible eficacia de un fármaco. Entre ellos se consideran adecuados:

1. **Biopsia e histología de la sinovial.**
2. **Marcadores celulares** (linfocitos, condrocitos).
3. **Concentración de citoquina intracelular.**
4. **Función emocional y social** (i.e. AIMS-1).

5. **Calidad de vida** (RA-específico, p.e. AIMS o test genéricos).

6. **Síntomas/manifestaciones extraarticulares.**

Otras características como la artroscopia, escintigrafía, ultrasonidos, medidas bioquímicas o enfermedad concomitante pueden ser usados como evidencia de apoyo para la eficacia pero solo cuando los métodos han sido sujetos a una validación y ha sido predefinida su relevancia clínica.

2.4. Comparador

2.4.1. Placebo

La eficacia de los productos que pretenden mejorar los síntomas y la función o actividad de la enfermedad es generalmente establecida por medio de ensayos controlados con placebo. Pero no es ético mantener a un paciente con AR con un placebo indefinidamente, por lo que la duración del placebo debe ser limitada. Dependiendo de la gravedad y de la actividad de la enfermedad se considera aceptable de tres a seis meses. Por razones éticas es recomendable establecer unos criterios predefinidos para retirada del placebo.

El tratamiento sintomático puede ser usado, pero debe ser cuidadosamente documentado así como su influencia en los resultados, debiéndose indicar en el protocolo la manera de analizarlo.

2.4.2. Comparador activo

Estudios comparativos con los tratamientos establecidos (i.e. metrotexate, sulfasalazina ...) deben ser realizados. La necesidad de un comparador viene determinada por la intención terapéutica del fármaco, sea de primera línea o como último recurso. Un estudio demostrando superioridad es más convincente de su eficacia que uno demostrando equivalencia o no inferioridad.

2.4.3. Tratamiento combinado

El tratamiento con combinación de diferentes fármacos esta ganando popularidad en pacientes en los que la monoterapia ha fallado. El desarrollo está guiado por los intentos terapéuticos y las expectativas sobre el modo de interacción: incremento de eficacia, adicción o sinérgismo, o seguridad. Una base racional farmacológica debe ser presentada y la elección de dosis justificada. En estos casos es necesario estudiar las interacciones fármaco-fármaco.

Añadir tratamiento con placebo puede ser usado cuando el diseño del estudio lo requiera y permita combinación con otros tratamientos efectivos. La medicación de rescate, si permitida para un tratamiento combinado, debe quedar predefinida en el plan de estudio.

2.5. Duración de la exposición

La duración de la exposición depende la variable principal elegida, la sensibilidad

aplicada y los métodos de seguridad aceptados, así como de la naturaleza y magnitud de los efectos del agente estudiado.

Si se quiere demostrar eficacia en términos radiográficos usando la tecnología actualmente disponible, un periodo no inferior a 1 año es necesario. Idealmente el periodo de observación no debería ser menor de 2 años, para mostrar que los efectos se mantienen después del primer año.

Un estudio de corta duración debe ser suficientemente justificado y la eficacia demostrada en un corto tiempo debe ser documentada de modo inequívoco.

Los efectos antiinflamatorios, o la mejoría de los síntomas tales como el dolor, pueden ser por ejemplo evaluados dentro de los seis meses.

Para valorar la seguridad clínica e identificar efectos adversos se requiere como mínimo 12 meses. Teniendo en cuenta la cronicidad de esta enfermedad podría ser mas apropiado periodos más largos

2.6. Número de pacientes

El número de pacientes que se requiere depende del tiempo de exposición

Un mínimo de entre 300 a 600 pacientes debe ser expuesto a la dosis comercial propuesta durante 6 meses y al menos de 100

pacientes expuesto a esta dosis o mayor durante un mínimo de 12 meses. Medidas de eficacia apropiada y de seguridad clínica deben ser monitorizadas durante este periodo.

2.7. Diseño del estudio

El diseño aceptable para medir eficacia y seguridad es el ensayo clínico de grupos paralelos. Los ensayos cruzados no son aceptables.

Al diseñar un ensayo clínico de grupos paralelos, se puede elegir entre un diseño de dos brazos (agente, comparador activo o placebo) y el diseño de tres brazos (agente, comparador activo y placebo) con una duración apropiada de tratamiento de 3 a 6 meses. Hay varias alternativas reconocidas de diseño de ensayo clínico de grupos paralelos.

3. Bibliografía

1. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways, and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-176.
2. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 246-252.
3. Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis?. II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 298-308.
4. Navarro F, Ballina FJ, Hernández-Cruz B, Hernández-Mejía R, Ruiz-Montesinos MD, Fernández-López JA, Ariza R, Martín P y Carmo L por el Grupo Español para el Estudio de Costes y Calidad de Vida en Artritis Reumatoide. Costes calidad de vida-artritis reumatoide: estudio económico y de la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide. Resultados preliminares. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31: 184-189.
5. Pincus T, Callahan LF. Prognostic markers of activity and damage in rheumatoid arthritis: why clinical trials and inception cohort studies indicate more favourable outcomes than studies of patients with established disease. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 196-197.
6. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, Dawes PT. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001; 40: 447-452.
7. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2002; 46: 328-346.
8. CPMP/EWP556//95 rev 1/final. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. EMEA, 2003.

SECCIÓN III

**Guías para la evaluación de
ensayos clínicos en algunos
grupos de fármacos, patologías
y poblaciones**

Guía para la evaluación de ensayos clínicos en oncología **8**

José Enrique Alés Martínez

*Coordinador del Programa de Investigación Clínica. Hospital Rúber Internacional.
CEIC Hospital Rúber Internacional y CEIC-R.*

1. Introducción
2. Consideraciones generales para la evaluación
3. Estudios exploratorios: Fases I/II
 - 3.1. Agentes citotóxicos convencionales
 - 3.2. Compuestos no citotóxicos
 - 3.3. Combinación de tratamientos
4. Estudios terapéuticos confirmatorios: Fase III
 - 4.1. Diseño
 - 4.2. Consideraciones metodológicas
 - 4.3. Poblaciones especiales
 - 4.4. Seguridad
5. Bibliografía
6. Glosario

1. Introducción

El ensayo clínico es un experimento en el que los sujetos de la experimentación son los seres humanos¹. Por ello, se realiza en condiciones de cuidadoso control ético y científico, tutelado por agencias gubernamentales y comités éticos de investigación clínica, y de acuerdo con normas de buena práctica en continua revisión. En este

sentido el ensayo clínico en oncología no difiere conceptualmente de los ensayos clínicos realizados en otras áreas de la medicina². Sin embargo, es cierto que la oncología tiene connotaciones de un mayor dramatismo debido al pronóstico ominoso que en ocasiones conlleva el diagnóstico de un proceso tumoral. Además, el estado actual del tratamiento del cáncer es susceptible de mejoras importantes, incluso en aquellos tumores en los que los resultados tera-

péuticos son mejores. Por tanto, la actividad de investigación clínica es parte integral (“rutinaria”) en el manejo diario de los pacientes con enfermedades tumorales; hasta el punto de que la proporción de pacientes que participan en ensayos clínicos se utiliza como parámetro para valorar la calidad de los tratamientos oncológicos que se aplican en un determinado centro. Una característica particular de los tratamientos oncológicos ha sido y es su toxicidad; por ello, la medición de la calidad de vida es un elemento esencial en la valoración de las nuevas modalidades terapéuticas.

2. Consideraciones generales para la evaluación

Los protocolos que se llevan a cabo en oncología, a menudo son el resultado de una discusión previa en profundidad entre el promotor y las autoridades sanitarias reguladoras (EMA, FDA, etc.) acerca del desarrollo de un fármaco en sus diversas etapas. Las agencias reguladoras establecen guías orientadoras para facilitar este proceso que se basan en los consensos éticos y científicos vigentes. Aunque estas guías pueden quedar parcialmente obsoletas por el avance de la medicina, constituyen una referencia útil para la evaluación de los protocolos en oncología. En la presente guía para evaluación de protocolos se ha utilizado a menudo la referencia de la “*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*”, en su última versión de diciembre de 2005³. Se recomienda su revisión como herramienta de referencia.

El bienestar de los pacientes, definido aquí como la estrategia que presumiblemente dará lugar a un mejor control de la enfermedad y de su calidad de vida, debe prevalecer sobre cualquier otra consideración, como por ejemplo, el valor puramente científico del experimento.

Es conveniente que la evaluación de los aspectos científico-médicos del estudio la realice un profesional versado en la patología en cuestión. Aunque un profesional de otra especialidad puede hacer una buena evaluación, los matices y profundidad necesarios para una comprensión y ubicación correctas de la patología/fármaco en estudio, hace conveniente la participación de un profesional especializado que puede ser o no miembro permanente del comité. Esta guía, no obstante lo anterior, pretende ser una ayuda tanto para los especialistas en oncología, como para evaluadores procedentes de otras disciplinas de la medicina.

Es conveniente la declaración de posibles conflictos de interés en la evaluación por parte del evaluador: ser investigador en el ensayo, relación con el promotor (miembro del mismo grupo cooperativo o servicio, asesor, etc.), situaciones de conflicto personal/profesional, etc, sin que ello signifique necesariamente un veto para que se

pueda aportar una opinión experta sobre el tema. Por ejemplo, un investigador consciente habrá buscado activamente la participación en el ensayo en que va a participar porque considere que supone una excelente opción para sus pacientes, además de para el avance del conocimiento científico-médico. Ello le coloca en una excelente posición para evaluar y/o responder las cuestiones del comité sobre el protocolo. El Comité debería conocer esta relación/implicación pero no prescindir de una aportación con importante valor añadido.

Por conveniencia y para seguir una clasificación fácilmente reconocible se hace referencia a menudo en este capítulo a las fases I, II y III de investigación. Esta clasificación tiene una acepción administrativa y otra metodológica/científica que se solapan entre sí. Aquí se utilizan estos términos en su acepción exclusivamente científica, independientemente de si el fármaco está o no comercializado.

Tradicionalmente los compuestos anticancerosos han sido compuestos citotóxicos con un estrecho margen terapéutico, en los que la búsqueda de actividad se definía en base a la toxicidad (máxima dosis tolerable o MTD) y la tasa de respuesta (TR). En la actualidad hay un grupo cada vez más frecuente de compuestos diseñados racionalmente frente a dianas terapéuticas más específicas (anticuerpos monoclonales, pequeñas moléculas, oligonucleótidos, etc.) en los que dichos parámetros de selección pueden no ser ya adecuados (aunque otras

veces si lo son). Por eso, en la evaluación de un protocolo también debe tenerse en cuenta la naturaleza del compuesto en estudio y su mecanismo de acción.

El punto de partida de la evaluación es la identificación de la fase del estudio. ¿Es un estudio de fase I, II o III?. Como consecuencia inmediata, hay que hacer una valoración de si es apropiada la fase del estudio para el fármaco en cuestión y en el contexto de la investigación y la práctica clínica oncológica actual. Se trata de saber si una determinada propuesta ha quedado obsoleta por avances en el tratamiento con el mismo o diferente compuesto/ combinación. Puede darse el caso de que se haya formulado una propuesta perfectamente válida desde un punto de vista metodológico y ético si se la considera de forma aislada de su contexto, pero haber quedado obsoleta por avances recientes en el área. El ritmo de investigación en oncología hace que, a menudo, para tener una visión actualizada del estado de la cuestión no baste con una revisión de la literatura publicada en revistas especializadas. Por ejemplo, de forma frecuente un nuevo medicamento es aprobado por las agencias reguladoras antes de que se haya publicado de forma completa. No obstante, casi con toda seguridad los resultados se habrán comunicado ya en congresos y reuniones de primer nivel. Por tanto, la situación de una propuesta de investigación en el contexto del estado del arte de su especialidad precisa también de una revisión de los resúmenes de las comunicaciones a los congre-

tos importantes más recientes. La capacitación en el tema del evaluador es fundamental en esta fase del proceso.

En la evaluación del ensayo hay que identificar posteriormente los objetivos del estudio, el diseño, la factibilidad, la población seleccionada, los métodos de evaluación de la actividad y toxicidad y su adecuación según la fase del proceso de desarrollo (investigación) del fármaco(s). Este es un proceso común a todos los ensayos con las particularidades que se desgranar a continuación, debidas a la fase del estudio, o al tipo de agente (fundamentalmente, citotóxico frente a citostático).

3. Estudios exploratorios: Fases I/II

3.1. Agentes citotóxicos convencionales

3.1.1. Estudios fase I

El protocolo debe estar escrito de manera que se asegure el cumplimiento de los fines que se describen a continuación.

Objetivos

El objetivo principal es definir las toxicidades limitantes de dosis y la dosis recomendada para la fase II (DRF2). Se acepta que la dosis se calcule inicialmente según la superficie corporal (SC), con la finalidad de reducir la variabilidad de la exposición entre

pacientes, aunque el apoyo empírico para esta noción sea débil. También deben caracterizarse los efectos secundarios más frecuentes y los órganos diana de la toxicidad en relación con la dosis y el esquema de tratamiento, así como la extensión, la duración y la reversibilidad de los mismos. Deben determinarse los principales parámetros farmacocinéticos.

Además, siempre que sea posible deben realizarse medidas del tumor y evaluación de la respuesta. Sin embargo, la ausencia de enfermedad medible no debe ser una contraindicación para la participación en estos estudios.

Población

Un aspecto básico de la evaluación es determinar si la población elegida para el estudio se conforma a la especificada para este tipo de ensayos. Normalmente deben realizarse en pacientes de cáncer sin alternativas terapéuticas establecidas.

A veces se admite la realización de estudios de “ventana de oportunidad” (ver glosario), aunque estos suelen ser más apropiados en la fase II. Siempre que la seguridad se haya establecido razonablemente y haya una justificación científica, puede ser apropiado llevar a cabo estudios de búsqueda de dosis y/o esquema de administración también en pacientes para los que haya tratamientos alternativos disponibles. Esto incluye el estudio de tratamientos neoadyuvantes en pacientes sin tratamiento previo programa-

dos para cirugía, siempre que no haya un beneficio establecido para otros tratamientos neoadyuvantes y que el retraso en la cirugía no sea dañino para el paciente. La seguridad e intereses del paciente deben garantizarse siempre y debe proporcionarse en el protocolo una justificación detallada. En estos casos se espera el uso de determinaciones sensibles de la actividad antitumoral. De forma similar, pueden incluirse en este tipo de estudios los pacientes con enfermedades donde la actividad tumoral es baja (definida por síntomas mínimos y previsible progresión lenta), donde la actividad antitumoral se pueda medir fácilmente y que no tengan tratamientos curativos disponibles. Un ejemplo podría ser la leucemia linfática crónica clínicamente indolente.

Escalada de dosis

Cuando no hay experiencia previa en humanos, la dosis de comienzo se basa normalmente en la dosis desprovista de toxicidad severa en los estudios animales. En cada nivel de dosis del agente en estudio debe exponerse al menor número de pacientes posible. En cada nivel de dosis deben obtenerse datos adecuados antes de que la escalada tenga lugar. Debe describirse la metodología y esquema utilizado para la escalada de dosis (por ejemplo, esquema de *Fibonacci* modificado, escalada de dosis guiada por los datos de farmacocinética, titulación acelerada, etc.). Los incrementos de dosis variarán usualmente desde el 100% en el primer nivel de dosis hasta el 20-25% de la dosis previa al final del ensayo.

En caso de toxicidad mínima, u ocasionalmente en caso de toxicidad no significativa, puede ser apropiada la escalada intrapaciente con el fin de reducir el número de pacientes expuestos a dosis no activas, pero es aceptable sólo si los datos preclínicos no aportan evidencia de toxicidad acumulativa.

El protocolo debe especificar las situaciones que obliguen a la suspensión del tratamiento. Generalmente esto ocurrirá cuando haya evidencia de progresión de la enfermedad, hayan ocurrido acontecimientos adversos no aceptables, o el paciente lo pida.

Evaluación de la toxicidad

Los requisitos mínimos para la evaluación de los acontecimientos adversos incluyen la evaluación de los síntomas, la exploración física, el ECG, análisis de sangre y orina y exámenes radiológicos apropiados. Los datos preclínicos deben usarse para guiar la necesidad de exámenes adicionales. Si no hay señales respecto al QTc en los estudios preclínicos o en relación con la misma clase de productos, no se espera que se hagan estudios formales de QTc, pero se recomienda la inclusión del ECG como parte de la monitorización rutinaria. La toxicidad local en el sitio de administración debe registrarse de forma específica. La toxicidad debe clasificarse según algún sistema reconocido generalmente (por ejemplo, los criterios de toxicidad de la OMS, criterios de terminología común para acontecimientos adversos, CTCAE).

Los factores que influyen sobre la toxicidad (disfunción de órganos, tratamientos concomitantes) debe explorarse apropiadamente. Estos factores deben dilucidarse más extensamente en las fases II/III.

En caso de muerte durante el estudio, debe evaluarse la causa de la muerte y su posible relación con el producto medicinal en estudio, incluyendo la autopsia cuando sea posible. También deben recogerse, cuando sea apropiado, sangre y material tisular para estudios farmacocinéticos, bioquímicos e histológicos.

Terminación e informe final

Los estudios de fase I deben finalizar cuando se hayan identificado la MDT, los órganos diana de la toxicidad y la DRF2. El informe deberá describir todas las toxicidades encontradas, su gravedad y reversibilidad, relación con la dosis (exposición) y medidas sintomáticas, si están disponibles. También deben comunicarse todas las respuestas tumorales observadas.

3.1.2. Estudios fase II

Los estudios de fase II pueden tener varios tipos de objetivos, tales como investigar la actividad de agentes únicos en una variedad de tipos tumorales, o en un tipo de tumor seleccionado, o investigar la actividad y factibilidad de regímenes de combinación o de tratamiento multimodal. El protocolo debe seguir las siguientes indicaciones.

Objetivos y diseño

Los estudios de fase II pueden conducirse con o sin un referente aleatorizado, aunque generalmente se realizan sin él y tienen por tanto las limitaciones de inferencia estadística que ello implica. Estos estudios están dirigidos a:

- a) Determinar si pueden conseguirse respuestas significativas con el agente(s) en estudio con las dosis y esquemas definidos en estudios previos de fase I/II, o si se detiene la investigación en ese tipo de tumor específico.
- b) Caracterizar mejor el perfil farmacocinético.
- c) Caracterizar mejor los efectos secundarios del medicamento (detección de manifestaciones menos comunes de toxicidad, evaluación de la toxicidad acumulativa y subaguda, evaluación de posibles medidas para el manejo de la toxicidad).
- d) Cuando sea aplicable, caracterizar la mejor vía de administración.

Selección y número de pacientes

Debe darse una definición exacta de la enfermedad escogida, el tratamiento previo (si fuera el caso) y el estadio. Cada paciente elegible debería tener al menos un indicador medible o evaluable de la enfermedad.

En la mayoría de los casos, la población escogida para estos ensayos la constitu-

yen también pacientes con enfermedad avanzada y sin opciones de tratamiento estándar disponibles.

El uso de un compuesto experimental en pacientes con disponibilidad de otras opciones terapéuticas puede ser apropiado cuando hay una evidencia previa de actividad en pacientes en los que falla la opción de tratamiento disponible. Sin embargo, hay elementos médicos y éticos complejos que deben enjuiciarse para incluir estos pacientes en ensayos de fase II. Si estuviera apropiadamente justificado desde la perspectiva del paciente, los estudios de ventana de oportunidad pueden ser aceptables como se discutió previamente.

La inclusión debe llevarse a cabo de acuerdo con un plan predefinido que permita la consecución de los objetivos con el mínimo número posible de pacientes. Frecuentemente resulta apropiado aplicar reglas de parada predefinidas para una actividad que se considere demasiado baja y una toxicidad que se considere demasiado alta y dar un poder al estudio para obtener una estimación suficientemente precisa de la actividad antitumoral que permita decidir si está indicado proseguir con nuevos estudios.

Dosis y esquema

La dosis y el esquema deben definirse claramente. Los detalles sobre la administración del producto medicinal con precauciones especiales (hidratación de los pacien-

tes, protección frente a la luz y el calor, etc.) deben declararse, así como otros agentes que estén contraindicados durante el periodo del estudio.

El protocolo debe especificar claramente las modificaciones de dosis en relación con la gravedad de la toxicidad observada, las reglas para la escalada de dosis en casos de baja toxicidad (en su caso).

Cualquier otro tratamiento antineoplásico debe evitarse durante el periodo del estudio. Si debe emplearse la cirugía o la radioterapia según establece el protocolo, el área tratada no puede usarse para evaluación de la respuesta.

Evaluación de la toxicidad

Debe conducirse a intervalos predeterminados. Cualquier evidencia de toxicidad acumulativa debe registrarse y estimarse en función de la dosis total. Esta debe estudiarse específicamente de acuerdo con el órgano o la función diana.

Evaluación de la actividad

Los métodos que se vayan a usar para medir y evaluar la actividad deben justificarse en el protocolo. En los estudios multicéntricos las técnicas de imagen y los procedimientos de análisis de imagen deben estandarizarse tanto como sea posible. Cuando sea posible debe obtenerse una caracterización citológica/patológica de la o las lesiones representativas.

La respuesta objetiva se define como una reducción medible de la carga tumoral, determinada por la reducción de la lesión diana u otro indicador utilizando procedimientos de imagen justificados. Cuando haya múltiples lesiones presentes, pueden seleccionarse lesiones representativas para la determinación de la respuesta objetiva, pero durante el periodo del estudio debe seguir evaluándose la progresión de la demás lesiones y la aparición de lesiones nuevas. Las técnicas de imagen pueden ser inapropiadas para la evaluación de ciertos tumores; por ejemplo, lesiones superficiales en las que puede usarse la documentación fotográfica y la medición con calibres. En los estudios exploratorios, esto es aceptable sin otro tipo de medidas encaminadas a reducir los posibles sesgos.

La tasa de respuesta global (TRG) debe documentarse de acuerdo con estándares internacionales (por ejemplo, los criterios RECIST u OMS). En ciertas situaciones puede ser apropiado alguna modificación de estos criterios (por ejemplo, mesotelioma), pero ello debe justificarse. El protocolo debe aportar detalles acerca de los criterios de respuesta/progresión y el momento de las valoraciones de respuesta.

Para evaluar la TRG deben comunicarse los datos de todos los pacientes incluidos en el ensayo. Incluso cuando se considere que el interés principal del estudio radica en la TRG del grupo según protocolo, también deben comunicarse los datos de todos los pacientes incluidos en el ensayo.

Normalmente deben comunicarse los datos sobre tiempo hasta progresión/ supervivencia libre de progresión (THP/SLP) y los datos disponibles sobre supervivencia global (SG).

En los pacientes con enfermedad sintomática en el momento basal, la evaluación del control de los síntomas es deseable, si se trata de un estudio de fase II aleatorizado.

Terminación e informe final

El estudio debe terminar cuando se haya completado el plan experimental y debe estar previsto que el informe incluya información sobre si la actividad antitumoral es suficiente para continuar su estudio, la adecuación de la dosis y esquema de administración estudiados, la adecuación de las reglas para reducción y escalada de las dosis, los principales parámetros de farmacocinética (FC) y los datos de toxicidad, incluyendo la toxicidad acumulativa.

Puede haber una terminación precoz cuando se observe una actividad antitumoral demasiado baja, haya ocurrido una toxicidad no aceptable o haya emergido una toxicidad acumulativa que impida el uso ulterior del agente.

3.2. Compuestos no citotóxicos

Esta denominación comprende un grupo heterogéneo de compuestos que incluye agentes antihormonales, compuestos antisentido, inhibidores de la transmisión de

señales, angiogénesis o ciclo celular, moduladores inmunes, etc.

Tienen en común que la toxicidad puede no ser un criterio de valoración adecuado en los ensayos de búsqueda de dosis y esquema de administración y que la TRG puede no ser una medida adecuada de la actividad antitumoral, mientras que puede ser necesaria una exposición prolongada en muchos casos. Por estas razones, las fases iniciales del desarrollo farmacológico son más complejas y tienen que ajustarse a la farmacología presumible de cada compuesto individual según se pueda deducir de los estudios preclínicos. La separación bastante estricta entre ensayos de fase I y II, realizada para los compuestos citotóxicos convencionales, puede ser menos relevante dado que pueden necesitarse determinaciones de la actividad antitumoral basadas, por ejemplo, en la evaluación de biomarcadores para definir la dosis y el esquema de administración.

La mayoría de los elementos discutidos en relación con los fármacos citotóxicos, y que constituyen el fundamento de la evaluación por un CEIC también son relevantes aquí, tales como las restricciones respecto a la elegibilidad de los pacientes, las recomendaciones respecto a las vías de administración, la evaluación de la toxicidad y de la actividad antitumoral, etc.

A continuación se mencionarán aquellos aspectos únicos a este tipo de compuestos y que pueden tener un impacto a la hora de su evaluación.

3.2.1. Estudios de fase I/II, de búsqueda de dosis y esquema de administración en monoterapia

Aquí los estudios iniciales pueden a veces realizarse en voluntarios sanos de acuerdo con la tolerabilidad preclínica, los hallazgos toxicológicos y la farmacología presumible del compuesto.

Objetivos

La tolerabilidad, seguridad, FC y también, si fuera posible, las determinaciones de actividad FD son objetivos apropiados.

Selección de pacientes

Los datos preclínicos y los datos de voluntarios sanos (cuando los haya) deben usarse para diseñar los estudios que deben llevarse a cabo en los pacientes, por ejemplo en cuanto a los criterios de elegibilidad y dosis de inicio. Al igual que con los compuestos citotóxicos, la disponibilidad de tratamientos eficaces establecidos debe considerarse normalmente un criterio de exclusión para participar en estos estudios. Sin embargo, pueden existir situaciones razonables y éticamente aceptables para la realización de estudios de ventana de oportunidad.

Determinación de la dosis

Aunque se haya demostrado saturación de la diana para la actividad de un fármaco o una actividad farmacodinámica (FD) deseada sin toxicidad significativa, sigue siendo deseable la investigación de dosis más altas con el fin de definir mejor la seguridad del compuesto y las posibles irregularidades de FC y FD. Esto puede incluir la definición de la TLD cuando sea factible y apropiado.

Evaluación de la actividad, estudios farmacodinámicos

La obtención de biopsias de tumores (sitios primarios o lesiones metastásicas) o, en algunos casos, de tejidos normales puede ser necesaria, y éticamente permisible, para tener datos de la saturación de la diana o de eventos de activación corriente abajo. Si además no hay otros medios de obtener información sobre la exposición, y la relación entre exposición al fármaco-actividad, tales como medios de imagen funcional o biomarcadores sanguíneos, esto puede ser crucial y debe tenerse en cuenta en la selección de investigadores y pacientes.

3.2.2. Fase II, estudios terapéuticos exploratorios con agente único

Diseño de los estudios y determinación de la actividad

Se ha demostrado la dificultad de predecir si un compuesto no citotóxico actuará

principalmente a través de la inhibición del crecimiento, o si provocará reducción precoz del tamaño tumoral en los pacientes. Esto tiene importancia dado que, estas propiedades antitumorales determinarán si el tiempo hasta progresión (THP), o la TRG serán las medidas adecuadas de actividad antitumoral en la fase II. En este contexto, y reflejando la heterogeneidad de la población diana, se reconoce que un compuesto puede producir una rápida reducción del tamaño tumoral en un subgrupo de pacientes, mientras que la inhibición del crecimiento puede ser el efecto dominante en la mayoría de los pacientes que responden. Si los datos clínicos disponibles no ayudan a aclarar mejor este asunto crucial para el correcto diseño de los ensayos de fase II, es recomendable asumir que el THP refleja más apropiadamente la actividad antitumoral y diseñar el estudio consecuentemente. En estos estudios, se recomienda que la enfermedad en progresión documentada sea un criterio de inclusión. En la mayoría de los casos es recomendable aplicar cortos intervalos de tiempo para las evaluaciones tumorales del estudio.

La TRG a pesar de todas sus limitaciones en relación con la selección de pacientes, etc., es una determinación bastante convincente de la actividad, dado que para la mayoría de los tumores la regresión espontánea que cumpla criterios de al menos respuesta parcial es un fenómeno poco común. Se considera adecuada para propósitos exploratorios.

Estudios exploratorios con criterios de valoración en función del tiempo

No existe el diseño ideal único para estudios exploratorios de compuestos cuyo mecanismo de acción presumible es el control del crecimiento tumoral. A continuación se discuten algunas variedades de diseño, todas con ventajas e inconvenientes, que habrá que evaluar individualizadamente en cada caso concreto:

- a) Estudios aleatorizados de comparación de dosis (por ejemplo, comparando la dosis más baja que probablemente tenga actividad farmacológica con una o varias dosis más altas), si la demostración de una diferencia en THP proporcionaría evidencia de actividad pero no en términos absolutos.
- b) Retirada aleatorizada del tratamiento en pacientes con enfermedad no progresiva después de un periodo de tiempo definido con el tratamiento experimental. Sin embargo, la aceptabilidad de este diseño para los pacientes e investigadores puede ser un obstáculo y en algunos compuestos puede haber un efecto residual (*"carry-over"*). En pacientes previamente tratados, la comparación intrapaciente del THP puede proporcionar evidencia de actividad. Aquí el THP en el último tratamiento previo se compara con el THP con la terapia experimental. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la asunción subyacente de una tasa

de crecimiento que no disminuya con el tiempo no puede confirmarse siempre.

- c) Estudios de fase II aleatorizados frente a un compuesto con actividad conocida en la población seleccionada (o placebo/mejor tratamiento de soporte –MTS–, si estuviera justificado). Si dicho estudio se considera exploratorio no hay necesidad de criterios bien definidos de no inferioridad, por ejemplo. Debe notarse que en una comparación en términos de THP, un compuesto puramente inhibidor del crecimiento resulta "favorecido" en comparación con un compuesto que induzca reducción del tamaño tumoral, dado que la progresión se define en relación con la mejor respuesta del tumor. En el momento de la progresión del tumor, la carga tumoral en pacientes en los que falla un compuesto inhibidor del crecimiento puro será por tanto mayor que en los pacientes en los que se consiguió reducción del tamaño tumoral.
- d) Si no pueden aplicarse técnicas más refinadas, el THP sin referencia interna tiene que aceptarse como una medida de la actividad antitumoral en fase II. En estos casos es aconsejable una revisión sistemática de la literatura. Los criterios de valoración relacionados para un tiempo específico, como el porcentaje de pacientes sin progresión después de un periodo predefinido de tratamiento pueden usarse para definir

si la aparente actividad antitumoral es suficientemente alta para justificar la realización de estudios de fase III confirmatorios, por ejemplo.

En principio, son aplicables aproximaciones estadísticas similares a las de los ensayos de fase II para los compuestos citotóxicos. Sin embargo, es más difícil establecer los criterios para la terminación precoz. El número de pacientes debería ser suficiente para obtener una estimación razonablemente precisa del porcentaje de pacientes libres de progresión en un punto temporal predefinido. Al igual que para los compuestos citotóxicos la intención debe ser conseguir este objetivo con el menor número posible de pacientes.

3.3. Combinación de tratamientos

Los compuestos citotóxicos convencionales se han usado generalmente en combinación para aumentar la actividad antitumoral con niveles aceptables de toxicidad, mediante la combinación de compuestos con toxicidad parcialmente no superpuesta y actividad/resistencia parcialmente no solapados.

Las agencias reguladoras, así como las sociedades científicas, han aceptado esta aproximación. En principio, esto debería ser aplicable también para las combinaciones que incluyan compuestos no citotóxicos.

3.3.1. Citotóxicos convencionales

Cuando se seleccionan pacientes para los que hay tratamientos alternativos disponibles, debe tenerse en cuenta la actividad documentada de los componentes individuales de la combinación. La fase exploratoria comprende la determinación de la MDT y la DRF2 para la combinación y una evaluación preliminar de la actividad antitumoral en términos de TRG y SLP/THP. Mientras que el grado de actividad antitumoral de una combinación nueva se basa en la suposición, a menudo es posible predecir la toxicidad basándose en las toxicidades de los componentes individuales. Si pueden excluirse interacciones FC relevantes, y dependiendo de los perfiles de dosis-respuesta/toxicidad, los estudios de búsqueda de dosis pueden iniciarse a aproximadamente la mitad de la dosis recomendada para la monoterapia con cada compuesto. También puede resultar apropiado comenzar con la dosis completa recomendada en monoterapia para uno de los compuestos y una dosis reducida (50% o menos) para el otro compuesto. Como la secuencia de administración puede ser importante respecto a las posibles interacciones de FC y de actividad antitumoral, esto tiene que tenerse en cuenta en el diseño de los estudios. Normalmente se necesitan más pacientes en cada nivel de dosis en comparación con los estudios de búsqueda de dosis para agentes en monoterapia.

La escalada de dosis intrapaciente puede resultar apropiada si no se observa toxi-

cidad significativa en un paciente individual, y si los datos clínicos y preclínicos en monoterapia indican ausencia de toxicidad acumulativa. En estos casos se espera una justificación en el protocolo.

No hay normas prácticas de equilibrar la intensidad de dosis entre los componentes de un régimen de combinación para optimizar el beneficio-riesgo. Se acepta por tanto que se dé prioridad, por ejemplo, en términos de intensidad de dosis al compuesto con la mayor actividad en monoterapia.

Si uno de los componentes se considera un régimen de tratamiento aceptable en monoterapia, un estudio fase II aleatorizado comparando la monoterapia con la combinación puede ser informativo antes de iniciar estudios confirmatorios. Al igual que para todos los ensayos aleatorizados y especialmente si es posible enmascarar los tratamientos, puede ser valiosa la utilización de instrumentos reconocidos para la valoración de la calidad de vida o el control sintomático.

3.3.2. Combinaciones que incluyen fármacos citotóxicos y no citotóxicos

Para el diseño de estudios clínicos con la combinación de estos compuestos se necesitan datos de estudios preclínicos, pero hay ejemplos en los que los datos preclínicos no han sido informativos respecto a la actividad antitumoral de la combinación. Por tanto, se necesitan estu-

dios clínicos exploratorios para demostrar la posible actividad aditiva de un compuesto experimental no citotóxico, añadido a un régimen de quimioterapia convencional.

Si no hay fuertes argumentos biológicos/farmacológicos en contra, el régimen de quimioterapia seleccionado debe ser normalmente el “mejor disponible”. Si la intensidad de dosis del régimen de quimioterapia no se altera, puede asumirse que todos los pacientes recibirán el tratamiento apropiado. Por tanto, no hay necesidad de restringir la elegibilidad de pacientes desde esta perspectiva.

Los marcadores, de FD, etc., deben ser parte del plan experimental siempre que la experiencia previa, clínica y preclínica, haya sugerido que pueden ser informativos respecto a la actividad antitumoral. Esto puede incluir investigaciones acerca de si la expresión de la diana para el agente no citotóxico se afecta por el tratamiento con los agentes citotóxicos, y al contrario si es pertinente.

Dada la situación actual respecto a la capacidad predictiva de la actividad añadida en los modelos preclínicos, es aconsejable realizar ensayos fase II aleatorizados, que comparen el régimen experimental con la quimioterapia sola. Para estos estudios se recomienda que los datos convencionales de actividad antitumoral (TRG y THP), se suplementen con marcadores tumorales y determinaciones sensibles de, por ejem-

plo, la actividad metabólica del tumor, según sea pertinente.

Alternativamente, los objetivos de un ensayo fase II aleatorizado pueden investigarse en un ensayo de combinación fase II/III cuidadosamente justificado con un diseño adaptativo. Cuando la actividad añadida, del compuesto no citotóxico sobre un régimen de quimioterapia, se ha demostrado en estudios clínicos, la necesidad de más ensayos de fase II aleatorizados en el caso de nuevas indicaciones ha quedado descartada en su mayor parte. Si la expresión de la diana para el compuesto no citotóxico puede afectarse de forma diferente por regímenes de quimioterapia diferentes, puede ser aconsejable estudiar la expresión de la diana durante el tratamiento con un nuevo régimen de quimioterapia antes de realizar los estudios de adición.

Se recomienda la investigación dirigida a la comprensión de los mecanismos y prerrequisitos de los efectos añadidos, ya que puede mejorar la caracterización de la población diana en estudios futuros.

Es concebible que, para algunos compuestos no citotóxicos, se necesiten combinaciones no sólo para optimizar la actividad antitumoral sino que realmente se necesitan para lograr actividad. Para estos compuestos, la saturación de la diana en monoterapia, por ejemplo, y sobre todo, la toxicidad preclínica de la combinación puede usarse para definir dosis y esquemas de administración iniciales adecuados. Por lo

demás, los estudios exploratorios (de dosis/ esquemas y terapéuticos) pueden proceder esencialmente igual que para un régimen de monoterapia.

4. Estudios terapéuticos confirmatorios: Fase III

La finalidad de los estudios de fase III es establecer el perfil beneficio-riesgo del producto medicinal experimental, incluyendo las medidas de soporte, en una población diana bien caracterizada de relevancia para la práctica clínica.

Estos estudios son normalmente aleatorizados y controlados respecto a un referente. La población diana, así como el régimen comparador (que puede ser el MTS), quedan definidos normalmente por la enfermedad, su estadio y las líneas de tratamiento previas.

4.1. Diseño

4.1.1. Criterios de elegibilidad

Debe haber suficiente experiencia previa con el compuesto experimental en términos de actividad antitumoral y seguridad antes de iniciar los estudios de fase III en la población diana definida.

Como la intención de estos estudios es proporcionar una base para la práctica clínica

basada en la evidencia, cualquier criterio de exclusión, por ejemplo en relación con la edad, el estado funcional, insuficiencia de función orgánica, o localización tumoral, tiene que estar bien justificado desde la perspectiva de los pacientes en el estudio y de los pacientes que van a tratarse en la práctica clínica.

Se espera que los pacientes estén caracterizados por parámetros tumorales relevantes, por ejemplo, estadio, grado, expresión de la diana, otros marcadores biológicos de importancia para el pronóstico y/o la sensibilidad tumoral, tratamiento previo (sensible/refractario/resistente, etc.), además del estado funcional, la comorbilidad, disfunción orgánica, etc. Debe considerarse la estratificación basada en covariables de importancia pronóstica bien establecida.

4.1.2. Aleatorización y enmascaramiento

En muchos casos el diseño doble-ciego no es una opción viable debido a la existencia de diferencias obvias en la toxicidad o esquema de administración entre los diferentes regímenes del estudio, o debido a razones de seguridad. En cualquier caso, el protocolo debe justificar si el estudio tiene que conducirse de forma abierta.

4.1.3. Criterios de valoración del estudio

En general, la intención del tratamiento es mejorar la calidad de vida y la SG. Sin embargo, las condiciones prácticas de rea-

lización de los ensayos clínicos pueden hacer que estos fines sean inalcanzables. Por ejemplo, puede que haya un cruzamiento opcional en el momento de la progresión del tumor. De forma similar, debe aceptarse el uso de líneas de tratamiento activas a continuación.

Esto puede afectar la posibilidad de detectar diferencias en SG, así como en los síntomas relacionados con la progresión tumoral.

a) Criterios de valoración principales

Los estudios confirmatorios deben demostrar que el producto investigacional aporta un beneficio clínico. Por tanto, debe haber suficiente evidencia que demuestre que el criterio de valoración principal elegido puede proporcionar una medida válida y fiable de beneficio clínico en la población de pacientes descrita por los criterios de inclusión.

Los criterios de valoración aceptables incluyen la SG y la SLP/supervivencia libre de enfermedad (SLE). Si el criterio de valoración principal seleccionado es la SLP/SLE, la SG debe comunicarse como un criterio secundario y viceversa. Cuando la SG se comunica como un criterio de valoración secundario, el número de eventos requerido y la duración del seguimiento dependerá de los resultados en cuanto al criterio de valoración principal, la disponibilidad y actividad de las líneas de tratamiento sucesivas, la supervivencia esperada después

de la progresión y los resultados de seguridad comparando el medicamento a prueba con el control. Sin embargo, el efecto estimado del tratamiento sobre la SG deberá ser lo suficientemente preciso para asegurar que no habrá efectos negativos relevantes sobre este criterio de valoración. En situaciones en las que haya un gran efecto sobre la SLP, una presumible supervivencia larga después de la progresión, o un perfil de seguridad claramente favorable, pueden no necesitarse estimaciones precisas de la SG. Cuando la SLP se comunique como criterio de valoración secundario, se espera que hay congruencia con los efectos del tratamiento sobre la SG.

Si se espera que haya diferencias importantes de toxicidad en favor del régimen control (menos toxicidad), el criterio de valoración principal más apropiado es la SG. De igual manera, se considera que la SG es el criterio de valoración más apropiado si no hay líneas de tratamiento subsiguientes apoyadas en evidencia y si el periodo de tiempo desde la progresión de la enfermedad hasta la muerte se espera que sea corto. En los casos en los que se consideren criterios de valoración alternativos para recoger de forma adecuada el beneficio para los pacientes, la elección tiene que estar justificada. La SLP es un criterio de valoración aceptable en situaciones en las que se espera que líneas sucesivas de tratamiento con efecto sobre la SG pueden obstaculizar de forma importante la detección de un efecto relevante del tratamiento sobre la SG. Del mismo modo, si la intención es

demostrar no inferioridad y si hay suficientes líneas de tratamiento sucesivas disponibles basadas en la evidencia, la SLP/SLE debe normalmente elegirse como el criterio de valoración principal siempre que la calidad de los datos históricos sea suficientemente alta para permitir una definición adecuada del margen de no inferioridad.

Si la SLP es el criterio de valoración principal debe estar prevista una revisión independiente y confirmación de la mejor respuesta tumoral y de la progresión.

Otros criterios de valoración alternativos como el THP, el tiempo hasta fracaso del tratamiento (TFT) o la supervivencia libre de eventos (SLEv) podrían resultar apropiados excepcionalmente. Estos casos deben estar plenamente justificados.

En pacientes con síntomas basales relacionados con el tumor, el control sintomático, si se relaciona con los efectos antitumorales, es una medida válida de la actividad terapéutica y puede servir como un criterio de valoración principal en estudios de tratamiento de líneas tardías, siempre que el estudio pueda realizarse bajo condiciones apropiadas de doble ciego y puedan minimizarse otras fuentes de posible sesgo. En ciertos casos, el tiempo hasta la progresión sintomática del tumor puede ser también una medición primaria adecuada del beneficio del paciente.

Hay también ejemplos donde las actividades relacionadas con la respuesta tumoral

pueden ser medidas primarias razonables del beneficio de los pacientes, por ejemplo la cirugía de rescate de un miembro. Sin embargo, deben evitarse en general los análisis de eventos específicos por localización o causa, ya que podría desviarse la atención del objetivo principal, es decir el éxito global de la estrategia de tratamiento en cuestión.

Si no hubiera justificación adicional, la TRG no es un criterio de valoración aceptable para los estudios confirmatorios. Los pacientes con leucemia aguda destinados a trasplante pueden servir como un ejemplo donde la RC es un criterio de valoración principal aceptable, apoyado por datos de trasplantes con éxito y, por ejemplo, supervivencia libre de leucemia.

Pueden usarse marcadores tumorales que hayan demostrado de forma convincente que reflejan la carga tumoral para definir la respuesta tumoral y la progresión. Un ejemplo es el mieloma múltiple y el componente M. Para las nuevas clases de compuestos, sin embargo, tiene que demostrarse que el marcador es una medida válida de la carga tumoral.

El protocolo debe prever la documentación de la primera línea de tratamiento administrada después de la progresión, así como otros tratamientos posteriores siempre que sea factible.

Si no pueden usarse criterios de valoración como el beneficio en supervivencia o el con-

trol sintomático como la medida principal del beneficio de los pacientes, el protocolo debe contener una justificación adecuada.

b) Criterios de valoración secundarios y análisis exploratorios:

Independientemente del criterio de valoración principal elegido, debe preverse la comunicación de SG/SLP, TRG y tasa de estabilización tumoral (durante 3 meses por ejemplo).

En los estudios doble ciego y especialmente en el contexto paliativo, la calidad de vida puede ser un criterio valioso.

Debe investigarse la influencia sobre el desenlace del estudio de covariables basales definidas en el protocolo y seleccionadas entre aquellas generalmente reconocidas como relevantes en la literatura. La importancia de otros factores como los polimorfismos de la expresión de la diana o ciertas mutaciones del tumor debe investigarse como corresponda de acuerdo con los hallazgos de estudios exploratorios.

4.1.4. Tratamiento de referencia (control)

La elección del régimen de referencia debe justificarse y seleccionarse entre las mejores opciones disponibles basadas en la evidencia. Entre los mejores tratamientos control disponibles debe darse prioridad a regímenes con duración similar de los ciclos, ya que eso facilita una programación idéntica de las evaluaciones tumorales. En este

contexto, la definición de “mejor opción disponible basada en la evidencia” debe entenderse como un régimen ampliamente usado, **no necesariamente aprobado**, con un cociente beneficio-riesgo favorable convenientemente documentado a través de ensayos aleatorizados y al menos tan bueno como otras opciones de tratamiento basadas en la evidencia.

En la mayoría de los casos de enfermedad avanzada, el tratamiento se mantiene hasta progresión de la enfermedad o toxicidad/tolerabilidad no aceptable. Se acepta sin embargo que para ciertas áreas terapéuticas se administre un número fijo de ciclos de acuerdo con la práctica clínica. Para el tratamiento (neo)adyuvante y en la mayoría de los casos en los que el tratamiento se administra con intención curativa, se da un tratamiento de duración definida. En los ensayos controlados con comparador activo, la evaluación se ve facilitada si la duración del tratamiento es similar.

Si para una población diana concreta no hay un régimen con relación beneficio-riesgo favorable basada en la evidencia, entonces es aceptable algún régimen usado en la práctica clínica y con un perfil de seguridad benigno y bien documentado. Alternativamente, es aceptable “la mejor elección del investigador” entre algunos pocos regímenes seleccionados con estas características (que pueden incluir el MTS). En estos casos, la eficacia superior tiene que demostrarse frente a los resultados agrupados en la rama control.

El placebo, como una adición al MTS o tratamiento activo de fondo, se usa cada vez más como comparador. Si el MTS o el tratamiento activo de fondo seleccionado son aceptables, la adición de placebo ofrece la posibilidad de reducir el sesgo en general y de evaluar el control de los síntomas (por ejemplo) de una forma productiva.

Agentes únicos y tratamientos de combinación. Independientemente de si el agente experimental se usa como un agente único o en combinación, el régimen experimental debe compararse con el mejor comparador disponible.

Si el agente experimental (A) se añade a un régimen establecido (B), debe demostrarse la superioridad de AB sobre B y el beneficio-riesgo debe demostrarse favorable. Se espera una discusión basada en los datos disponibles sobre la intensidad de dosis de B y el beneficio-riesgo. Si se prevé una diferencia importante en cuanto a toxicidad, entonces es recomendable en la mayoría de los casos diseñar el estudio para demostrar un beneficio de supervivencia.

En el caso de los estudios de sustitución, esto es, estudios donde un componente (C) de un régimen establecido se reemplaza con un agente experimental (A) y si el objetivo es la no inferioridad (BC frente a BA), la contribución de C a la actividad de BC tiene que estar bien definida.

De forma poco frecuente, una combinación enteramente nueva AB se compara frente

a un régimen de referencia. En estos casos, debe haber sólidos datos preclínicos y de fases clínicas I/II que apoyen la necesidad de todos los componentes del régimen experimental.

4.1.5. Tratamientos (neo)adyuvantes

Los objetivos del tratamiento neoadyuvante pueden incluir la mejoría del resultado global y la preservación de órganos (por ejemplo, más cirugía conservadora). Si la preservación de órganos es el principal objetivo, debe documentarse que al menos hay una SLE/SLP no inferior. En cuanto al tratamiento adyuvante, frecuentemente se administra un número definido de ciclos. Dependiendo de los objetivos del estudio, se acepta que el tratamiento se retire si no se observa disminución del tamaño tumoral después de un periodo de tratamiento definido.

En el contexto adyuvante, los efectos sobre la SLE se consideran relevantes para los pacientes individuales. Como el uso de tratamiento adyuvante puede limitar las opciones terapéuticas en el momento de la recidiva, los datos de SG deben comunicarse. En las áreas con tratamientos adyuvantes establecidos, como cáncer de mama y cáncer colorrectal, y si el beneficio-riesgo se considera favorable para el régimen experimental de acuerdo con la SLE y los datos disponibles de seguridad y supervivencia, entonces los datos maduros de supervivencia pueden comunicarse después de la autorización. En algunos casos,

debido a cuestiones de seguridad, tienen que demostrarse efectos favorables sobre la SG.

4.1.6. Prevención de tumores

Conceptualmente la situación es muy parecida al contexto adyuvante. Por tanto, los individuos en riesgo deben definirse de manera que la reducción de riesgo observada en la incidencia de tumores sobrepase los efectos secundarios del tratamiento. Dado que la prevención tumoral puede seleccionar tumores con una conducta biológica alterada, pueden necesitarse datos sobre la SG.

4.2. Consideraciones metodológicas

4.2.1. Análisis intermedios

En los estudios fase III a menudo se hacen análisis intermedios, pero la detención precoz, ya sea por diferencias o futilidad (no efecto), es un tema delicado. Si la mayoría del número total de eventos esperados a largo plazo ya se han observado y se ha documentado una diferencia, esto se acepta normalmente como una indicación de que el estudio está razonablemente maduro, y de que los resultados del estudio permanecerán estables con el seguimiento prolongado. La interpretación de los análisis intermedios llevados a cabo sobre datos menos maduros puede ser problemática. En los casos en los que el efecto del tratamiento se haya infraestimado en

la planificación del estudio, puede crearse un dilema si se demuestran demasiado pronto efectos estadísticamente convincentes en cuanto a supervivencia global. No se recomiendan los análisis intermedios basados en eventos de progresión.

4.2.2. Análisis de tiempo hasta evento y evaluación de la respuesta y la progresión

En los estudios en los que SLP/SLE son el criterio de valoración principal, es esencial que haya simetría en cuanto a los métodos de imagen y las visitas del estudio.

Las diferencias en el modo de acción entre el compuesto experimental y el tratamiento de referencia pueden generar problemas en cuanto a las determinaciones de carga tumoral y la actividad antitumoral. Un ejemplo puede ser el aumento aparente (por edema) precoz del tumor como se ha discutido con anterioridad. Siempre que se prevean este tipo de problemas, que pueden exigir una desviación de los criterios estándares (RECIST, OMS), se recomienda que se alcance un acuerdo con las autoridades reguladoras antes de la iniciación de los estudios pivotaes. Igualmente si no pueden usarse técnicas de evaluación que permitan la adjudicación independiente, es aconsejable discutir las alternativas disponibles con las agencias reguladoras (**y el resultado de esta discusión debería quedar reflejado explícitamente en la justificación del protocolo para conocimiento del CEIC**).

4.2.3. Criterios de valoración a tiempo fijo

En los estudios abiertos, en lugar de la SLP/SLE evaluada repetidamente, la comparación en un tiempo fijo predeterminado de la proporción de pacientes que están libres de evento tiene algunos méritos, como determinación principal de eficacia en los estudios de superioridad. La comparación en un tiempo fijo puede proporcionar una alternativa al diagnóstico, cuando los estudios previos hayan aportado datos robustos respecto a la distribución esperada de los eventos de progresión, y cuando sea posible definir el momento temporal apropiado para evaluar la progresión con confianza. La posibilidad de que se pierda un pequeño beneficio del tratamiento, en momentos no capturados en el análisis en un único punto temporal, es un riesgo si el efecto del tratamiento del agente experimental difiere del detectado en estudios históricos.

Desde una perspectiva estadística, esta aproximación reduce en alguna medida la sensibilidad del ensayo para detectar diferencias en la distribución de los tiempos hasta evento entre las ramas de tratamiento, pero la medida es menos susceptible a sesgos de detección, y reduce la necesidad de métodos de imagen frecuentes y costosos en recursos. En este caso “sesgo de detección” se refiere a la interpretación por los investigadores y pacientes de los signos y síntomas clínicos, una interpretación que puede o no desencadenar

actividades diagnósticas. Como criterio de valoración secundario, la SLP/SLE debe presentarse también como un análisis convencional de tiempo hasta evento, basado en la evaluación de la progresión tumoral llevada a cabo igual que en la práctica clínica.

4.2.4. Estudios de no inferioridad

Dada la importancia de la capacidad de detectar diferencias para la evaluación de los ensayos de no inferioridad, donde se asume una actividad similar del control y el probando, es relevante planificar análisis de subgrupos que excluyan a los pacientes con malos factores pronósticos en el momento basal, tales como mal EF, comorbilidades, etc., dado que en estos pacientes puede ser más difícil detectar una diferencia de actividad entre los regímenes de tratamiento, si hay alguna. Igualmente, debe definirse un conjunto de análisis según protocolo de manera que las violaciones de protocolo, problemas de cumplimiento terapéutico, etc, no reduzcan la posibilidad de detectar una diferencia.

4.2.5. Análisis basados en un agrupamiento de pacientes sobre un resultado del tratamiento

Las comparaciones de las variables de tiempo hasta evento (como la SG o la SLP) agrupando los pacientes sobre un resultado del tratamiento son problemáticas. Dado que los resultados como la respues-

ta tumoral, intensidad de dosis, toxicidad, o cumplimiento representan una interacción entre el tratamiento, el paciente y el tumor, la contribución del tratamiento no puede aislarse. Sin embargo, ciertos resultados inesperados, como supervivencia claramente mejorada a pesar de una reducción de la dosis debida a toxicidad, o ausencia de supervivencia prolongada en los pacientes que responden, pueden ser informativos. La investigación de hallazgos inesperados constituye una justificación para la realización de estos análisis exploratorios.

La duración de la respuesta comparando grupos de pacientes con diferentes tratamientos puede considerarse como informativa. Los datos deben comunicarse con intervalos de confianza para las ramas individuales de tratamiento, pero deben evitarse las pruebas de significación comparando la duración de la respuesta entre las ramas del estudio, dado que la comparación se refiere a grupos no aleatorizados.

4.2.6. Estudios en poblaciones muy pequeñas, tumores muy raros

En algunos tumores verdaderamente raros o en indicaciones muy estrechas, ya sea debido al fenotipo del tumor o a restricciones debidas a la expresión de la diana, puede que sencillamente no sea posible incluir un número suficientemente grande de pacientes para realizar estudios aleatorizados y tener una potencia

razonable para detectar diferencias clínicamente relevantes de actividad antitumoral. En algunos casos la mejor opción es un pequeño estudio aleatorizado con grupo control. En otros casos un análisis intrapaciente de THP (o la combinación) puede ser una alternativa mejor. En este último caso, el THP respecto al último tratamiento previo se compara con el tiempo hasta la progresión en la rama experimental como se ha discutido con anterioridad.

Como no hay una solución general para el problema de como documentar el beneficio-riesgo en estos casos, se recomienda el asesoramiento científico regulador. Como se ha dicho antes, la discusión entre la autoridad reguladora y el promotor, que justifica la elección de determinados criterios de valoración no habituales en situaciones especiales, debería quedar reflejada en el protocolo, para orientación y conocimiento de los CEIC. Sin embargo, esto no es habitual debido, por ejemplo, a la renuencia de las autoridades reguladoras a comprometer su capacidad de decisión futura a causa de acuerdos escritos.

4.2.7. Uso de controles externos:

La imposibilidad de controlar los sesgos restringe el uso de los diseños con control externo a las situaciones donde el efecto del tratamiento sea dramático y el curso usual de la enfermedad altamente predecible. Tales efectos dramáticos no se docu-

mentan frecuentemente en el tratamiento de las enfermedades malignas, pero se reconoce que tales efectos, obvios para cualquier observador cualificado, se ven ocasionalmente. En estos casos, la confirmación prospectiva en estudios aleatorizados con grupo control no sólo no es aceptable para investigadores, pacientes y comités de ética, sino además, innecesaria. Un caso reciente ha sido el del mesilato de imatinib en pacientes con LMC y GIST.

4.3. Poblaciones especiales

4.3.1. Pacientes ancianos y frágiles

En muchas indicaciones, los pacientes ancianos representan la mayoría de la población de pacientes. Debe justificarse si no estuvieran razonablemente representados en la población del estudio. Algunos compuestos pueden ser específicamente adecuados para el tratamiento de los ancianos debido, por ejemplo, a propiedades FC como una baja sensibilidad para funciones orgánicas deficientes. En estos casos se recomiendan estudios dedicados en la población anciana.

Se reconoce que puede ser difícil identificar tratamientos de referencia apropiados en algunos de estos casos y que otras medidas distintas de la SLP/SLE pueden ser más relevantes. En estos casos es aconsejable solicitar acuerdo regulador sobre el programa de desarrollo.

Los pacientes frágiles, ancianos o no, con un estado funcional claramente dañado constituyen un grupo vulnerable de pacientes que raramente se incluye en los estudios confirmatorios convencionales. Los ensayos clínicos en este grupo de pacientes son recomendables, aunque difíciles de llevar a la práctica.

4.3.2. Niños

Algunas de las consideraciones anteriores también son aplicables en este apartado. Las autoridades reguladoras europeas tienen normativa orientativa al respecto (CPMP/EWP/569/02), y los protocolos debería ajustarse a ella.

4.3.3. Género

En algunos tumores se han comunicado diferencias en la actividad antitumoral en relación con el género. Cuando sea probable *a priori* que pueda haber una interacción de tratamiento por género, ello debe tenerse en cuenta en el diseño del estudio. En otros casos se espera que la proporción de mujeres y varones refleje la prevalencia de la enfermedad y que el promotor aporte análisis de subgrupos por género para eficacia y seguridad.

4.3.4. Pacientes con funciones orgánicas dañadas

Raramente están indicados los estudios en paciente con función hepática descompensada, pero los pacientes con metástasis

hepáticas deben normalmente incluirse en el programa de desarrollo. Para los compuestos metabolizados por el hígado, se esperan estudios de FC que exploren, por ejemplo, la relación entre los niveles enzimáticos, o el aumento de bilirrubina, y la exposición.

Para los compuestos desarrollados para su uso en líneas de tratamiento tardías, la necesidad de reducciones de dosis en pacientes con reserva hematopoyética dañada debido a tratamientos previos de quimioterapia/radioterapia puede precisar de una atención especial.

Se recomiendan los estudios exploratorios, incluyendo farmacocinética, en pacientes con ascitis maligna u otras condiciones del tercer espacio.

Los efectos de la insuficiencia renal deben estudiarse cuando sea apropiado.

Si estuviera indicado por la indicación diana, este tipo de estudios antes mencionados pueden llevarse a cabo después de la autorización.

4.4. Seguridad

Además de la comunicación estándar de acontecimientos adversos, se espera que se delineen los efectos de las medidas preventivas, tales como antieméticos o el uso de factores de crecimiento. Debe preverse en el protocolo la descripción de las toxicidades agudas, subagudas y tardías.

Para los eventos comunes, la seguridad en relación con el ciclo de tratamiento (primero, segundo, tercero, etc.) tiene valor. Igualmente, deben comunicarse el momento de suceder y la duración de algunos eventos como las náuseas y vómitos, o las citopenias.

Cuando sea apropiado, puede utilizarse la farmacogenómica para identificar pacientes con aumento del riesgo para toxicidad graves.

La toxicidad acumulativa debe investigarse siempre. Si fuera relevante, los tumores secundarios deben permanecer como objetivo para las actividades de farmacovigilancia posteriores a la comercialización.

5. Bibliografía

1. Simon RM. Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition. En: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 513-542.
2. Alés Martínez JE. El ensayo clínico en oncología. En: El ensayo clínico en España. Serie Científica de Farmaindustria. Madrid; 2001. p. 149-160.
3. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Committee for medicinal products for human use (CHMP). London, 14 December 2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/020595en.pdf>

OTRAS REFERENCIAS DE CARÁCTER GENERAL:

- Tuech JJ, Pessaix P, Moutel G, Thomas V, Schraub S, Herve C. Methodological quality and reporting of ethical requirements in pha-

se III cancer trials. J Med Ethics 2005; 31; 251-255.

- Nottage M, Siu LL. Principles of Clinical Trial Design. J Clin Oncol 2002; 20 (18 Suppl.): 42s-46s.

6. Glosario

- **Madurez de los datos:** Un estudio clínico se considera maduro cuando la distribución de los eventos en el tiempo (precoces-tardíos) hace posible la estimación del efecto del tratamiento en la población completa del estudio. Este supuesto asume que hay una diferencia biológica entre, por ejemplo, los tumores que progresan antes y los que progresan tardíamente y que el efecto del tratamiento puede diferir entre ambos. El número de eventos tardíos debería ser por tanto suficientemente grande para que los datos del estudio sean estables. En la práctica, si se ha establecido una diferencia del tratamiento y ya han ocurrido la mayoría de los eventos que se espera que ocurran a largo plazo, el estudio puede considerarse maduro.
- **Citostático:** compuesto antitumoral que inhibe la división celular sin efectos directos sobre la viabilidad de las células tumorales en estudios no clínicos.
- **Citotóxicos:** compuestos anticancerosos que inducen lesiones letales irreversibles a través de la interferencia

con la replicación del ADN, mitosis, etc., después de una exposición corta en estudios no clínicos.

- **No citotóxicos:** compuestos anticancerosos que no pertenecen a la clase de los compuestos citotóxicos.
- **Ensayo fase II aleatorizado:** estudio exploratorio aleatorizado diseñado para proporcionar datos de importancia para el diseño de estudios confirmatorios de fase III, por ejemplo con respecto al tamaño del efecto, utilizando una medida clínicamente relevante de la actividad y/o biomarcadores.
- **Ventana de oportunidad:** bajo ciertas condiciones bien definidas es aceptable realizar un ensayo clínico con un compuesto experimental en situaciones (línea de tratamiento, estadio, etc.)

donde los datos disponibles para este compuesto se considerarían normalmente como demasiado limitados. Las condiciones para la realización de estos estudios deben establecerse rigurosamente, de modo que el interés de los pacientes quede salvaguardado. Ejemplos de circunstancias que deben tomarse en cuenta incluyen el beneficio-riesgo de los tratamientos disponibles, los datos disponibles de actividad/seguridad del compuesto experimental, los síntomas relacionados con el tumor (ausentes en la mayoría de los casos), la evolución esperada de la enfermedad si se deja sin tratamiento o se trata con las terapias disponibles, la facilidad para monitorizar frecuentemente la evolución del tumor (incluyendo el uso de biomarcadores), el tipo de actuación después de la quimioterapia, etc.

Guía para la evaluación de ensayos clínicos en psiquiatría

9

Iciar Alfonso Farnós

*Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.
Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi.*

1. Consideraciones generales
2. Aspectos éticos y legales de la realización de ensayos clínicos en psiquiatría
3. Ensayos clínicos en las primeras fases de desarrollo de fármacos en psiquiatría
 - 3.1. Consideraciones metodológicas
 - 3.2. Otras consideraciones
4. Ensayos clínicos en poblaciones especiales y medidas de seguridad
5. Evaluación clínica de la seguridad
6. Consideraciones específicas en los trastornos del estado de ánimo
 - 6.1. Depresión mayor
 - 6.2. Trastorno bipolar
7. Consideraciones específicas en los trastornos de ansiedad
 - 7.1. Ansiedad generalizada
 - 7.2. Trastorno obsesivo-compulsivo
 - 7.3. Trastorno de pánico
 - 7.4. Ansiedad social
8. Bibliografía

1. Consideraciones generales

El ensayo clínico controlado y aleatorizado se considera actualmente el método más

fiable para la evaluación de la eficacia y/o seguridad de la terapia médica, desempeñando un papel crucial en el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas.

El problema principal de los ensayos clínicos en psiquiatría reside en la dificultad de generalizar los resultados de los estudios. Las autoridades reguladoras recomiendan realizar ensayos clínicos comparados con placebo, siempre que no implique un riesgo para el paciente. Los pacientes que se incluyen en los ensayos clínicos, por la exigencia de utilización de placebo y no tomar medicación concomitante, no suelen ser representativos de los pacientes valorados en la práctica habitual, por lo que será difícil extrapolar los resultados de los ensayos clínicos.

2. Aspectos éticos y legales de la realización de ensayos clínicos en psiquiatría

En la evaluación de protocolos de ensayos clínicos en psiquiatría, se valorará el cumplimiento de la legislación vigente en materia de ensayos clínicos, haciendo especial hincapié en las siguientes consideraciones:

- 1) Cuando el ensayo clínico contemple la posibilidad de incluir a pacientes incapacitados, situación que puede tener lugar en patología psiquiátrica, el protocolo será aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión, o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psico-sociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.
- 2) Cuando se prevea incluir a sujetos adultos sin capacidad para otorgar su consentimiento informado, deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para éste.
- 3) Cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.
- 4) No se realizarán, en ningún caso, ensayos clínicos comparados con placebo cuando impliquen un mínimo riesgo para el paciente.

3. Ensayos clínico en las primeras fases del desarrollo de fármacos en psiquiatría

Estudios de Fase I

Consisten en la administración de dosis única o dosis múltiples, para determinar la tolerabilidad de la nueva molécula. La dosis que se administra por primera vez en humanos deberá basarse en los estudios de toxicidad animal (i.e. 1/5 a 1/10

de la dosis máxima no tóxica en animales). Deben realizarse exploraciones físicas y pruebas de laboratorio para establecer si existe afectación hematológica, hepática, renal y/o cardiovascular. Los datos se obtendrán al menos semanalmente durante la administración del fármaco en estudio, y como mínimo una semana después del tratamiento.

Estudios farmacodinámicos: Pueden realizarse estudios de evaluación de la función cognitiva, del tiempo de respuesta o de patrones del sueño, que pueden suministrar información sobre el perfil de efectos secundarios. Se estudiarán las posibles interacciones farmacodinámicas.

Estudios farmacocinéticos: Es necesario realizar estudios farmacocinéticos, especialmente en el seno de estudios de búsqueda de dosis. Deben estudiarse las potenciales interacciones farmacocinéticas con alcohol, y con otros fármacos que actúen en el Sistema Nervioso Central.

Estudios de búsqueda de dosis: Se realizarán estudios paralelos, controlados con placebo, utilizando un mínimo de tres dosis fijas, para establecer el límite inferior del rango de dosis clínicamente eficaz, así como la dosis óptima. Generalmente es útil añadir un comparador activo. La población en estudio debe ser homogénea, los pacientes no deberán tomar medicación concomitante ni tener asociada patología orgánica.

3.1. Consideraciones metodológicas

3.1.1. Diagnóstico

Debe definirse la enfermedad según un sistema de clasificación internacionalmente aceptado, preferiblemente el DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales), pudiendo utilizarse también la 10ª edición de la CIE (Sistema de Clasificación Internacional de las Enfermedades). Debe utilizarse el mismo sistema de clasificación en todos los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo clínico del fármaco en estudio.

El diagnóstico debería realizarse por un psiquiatra y confirmarse por una entrevista diagnóstica estructurada. La utilización de una única escala es insuficiente y no equivale al diagnóstico.

3.1.2. Criterios de valoración de la respuesta al tratamiento

La eficacia se valorará mediante la utilización de *escalas validadas*, cuya elección estará justificada a partir de criterios de calidad (fiabilidad, validez), conociendo la sensibilidad al cambio. Los límites de las escalas estarán definidos y justificados en el protocolo, tanto para respuesta como para remisión.

La mejoría de los síntomas debe documentarse como la diferencia entre la puntuación basal y post-tratamiento, expresada como la proporción de pacientes respon-

dedores y/o en remisión. Los *pacientes respondedores* se definen como aquellos que presentan una reducción clínicamente relevante respecto a la situación basal en la escala de resultados principal. La *remisión* se define como la condición en la que no hay, o hay muy pocos signos de enfermedad. El punto de corte en la escala estará justificado y definido en el protocolo.

Los resultados deben tratarse en términos tanto de relevancia clínica como de significación estadística. Cuando se encuentre un efecto estadísticamente significativo se valorará en términos clínicos en función del objetivo del ensayo. La relevancia del efecto es la base de la valoración riesgo/beneficio, y debe tenerse en cuenta en el cálculo del tamaño muestral.

En general, no es útil un periodo de lavado con placebo para excluir a los pacientes respondedores a placebo, lo que podría alterar la generalización de resultados. Cualquier motivo para excluir a los pacientes respondedores a placebo debería justificarse.

3.2. Otras consideraciones

El análisis estadístico debe incluir análisis por intención de tratar y por protocolo. El tratamiento de las retiradas y datos perdidos debe estar planificado en el protocolo. Debe documentarse detalladamente las retiradas y las razones para las mismas. Es necesario suministrar la información referente al periodo anterior a la retirada,

así como toda información sobre pacientes reclutados y no incluidos en el estudio.

Debe demostrarse que la eficacia no es secundaria a un efecto terapéutico ejercido sobre otros trastornos psiquiátricos concomitantes.

Los investigadores deben tener experiencia en evaluación de pacientes. Para cada investigador debe documentarse, antes y si es necesario durante el estudio, el índice Kappa para evaluar la fiabilidad interobservador, tanto respecto al diagnóstico como a las escalas utilizadas.

El protocolo debe especificar si los pacientes pueden recibir psicoterapia u otros tratamientos durante el estudio, y cómo va a analizarse su efecto en los resultados obtenidos.

4. Ensayos clínicos en poblaciones especiales y medidas de seguridad

4.1. Ancianos

Debido a las características farmacocinéticas de los fármacos y a la diferente sensibilidad farmacodinámica en la población geriátrica, es difícil extrapolar las dosis a esta población de pacientes.

Antes de comercializar el fármaco, es necesario definir un rango de dosis seguro en estos pacientes, bien a través de la base

de datos global de los estudios, o a través de ensayos clínicos específicos. Puede aceptarse el primer método para obtener información preliminar, cuando se investiguen fármacos de clases farmacológicas conocidas, siempre y cuando se haya incluido un número suficiente de pacientes ancianos, para poder realizar así un análisis de subgrupo. Cuando se investiguen fármacos que presenten un nuevo mecanismo de acción, deben realizarse estudios de búsqueda de dosis, controlados con placebo, en esta población de pacientes. En ambos casos, se realizarán estudios farmacocinéticos para reforzar la elección de la dosis escogida.

4.2. Niños y adolescentes

Los ensayos clínicos en niños deben realizarse una vez se ha obtenido la autorización en adultos. Deben utilizarse escalas específicas y validadas para cada grupo de edad. Los ensayos clínicos estarán reforzados por estudios farmacocinéticos adecuados.

Antes de solicitar la autorización del producto, debe estudiarse su efecto en las funciones endocrinas; así como su repercusión en el conocimiento y en el aprendizaje, mediante escalas reconocidas y validadas para los pacientes de este grupo de edad. Una vez comercializado el fármaco debe determinarse el efecto a largo plazo en el aprendizaje, desarrollo, crecimiento y función sexual.

Antes de la autorización, es necesario considerar también las diferencias en el impacto de efectos adversos en adultos, niños y adolescentes. Los niños y los adolescentes son particularmente proclives a presentar alteraciones del comportamiento y eventos psiquiátricos; por ello, es necesario monitorizar estrechamente la aparición de irritabilidad, agitación, ideas suicidas, autolesión u otros síntomas.

4.3. Medidas de seguridad

El protocolo debe incluir medidas específicas para prevenir complicaciones de la enfermedad (especialmente riesgo de suicidio), como monitorización estrecha y la posibilidad de utilizar medicación de rescate o la de retirar a los pacientes que han sufrido deterioro de su estado para instaurar el tratamiento más adecuado.

5. Evaluación clínica de la seguridad

5.1. Recomendaciones generales

Deben monitorizarse y documentarse todos los acontecimientos adversos detectados, caracterizándolos en relación a la duración del tratamiento, dosis y/o niveles plasmáticos, tiempo de recuperación, edad y otras variables relevantes, identificando además las retiradas y los fallecimientos. Las observaciones clínicas serán confirmadas por

pruebas de laboratorio y/o registros electrocardiográficos, o cualquier otra prueba complementaria.

Es importante verificar el cumplimiento terapéutico mediante el recuento de la medicación, las entrevistas y/o la determinación de los niveles séricos del fármaco.

Deben monitorizarse los efectos secundarios característicos de clase, investigando los posibles efectos serotoninérgicos y dopaminérgicos (p. ej. síndrome serotoninérgico, síntomas extrapiramidales), y las posibles interacciones con otros sistemas de neurotransmisores.

Es importante realizar una monitorización específica en niños, adolescentes y en ancianos.

Se suministrará cualquier información referente a las características observadas en sobredosis accidental o intencionada. En los pacientes con depresión, debe vigilarse el riesgo de suicidio.

5.2. Eventos adversos específicos

5.2.1. Rebote, síndrome de retirada, dependencia

La retirada de los fármacos debe ser lenta y gradual, con el fin de evitar un síndrome de retirada. Cuando se interrumpe bruscamente el tratamiento, debe observarse

a los pacientes durante un tiempo razonable, para evaluar la aparición de rebote y/o síndrome de retirada. El rebote implica un aumento de los síntomas inmediatamente después de la suspensión de la medicación, mientras que la retirada conlleva el desarrollo de síntomas diferentes a los iniciales.

Cuando se investigue una nueva clase de fármacos, deben realizarse pruebas en animales para estudiar la posibilidad de dependencia, y en función de los resultados, se realizarán estudios en humanos.

5.2.2. Reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central

En función de la clase de medicamento investigado y las posibles interacciones con diferentes receptores, es necesario estudiar el efecto en la comprensión, tiempo de respuesta y/o conducción, y la extensión de la sedación.

Cuando se utilicen fármacos antipsicóticos, se observará la aparición de posibles efectos secundarios extrapiramidales o discinesia tardía. Se registrará la aparición de confusión, coma o convulsiones.

5.2.3. Reacciones adversas hematológicas

Debe prestarse especial atención a la aparición de agranulocitosis, anemia aplásica y a la reducción del recuento de plaquetas.

5.2.4. Reacciones adversas cardiovasculares

Es necesario evaluar la posibilidad de hipertensión, hipotensión ortostática y efectos cardíacos, como el alargamiento del QT.

5.2.5. Reacciones adversas endocrinológicas

Se estudiarán las posibles alteraciones sexuales, de la libido o ganancia de peso. Dependiendo de las propiedades farmacológicas del nuevo fármaco, puede ser necesario determinar parámetros endocrinos (por ejemplo, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, secreción de prolactina).

5.3. Extensión de la población expuesta para valorar seguridad incluyendo información a largo plazo

La experiencia clínica total debe incluir información de grupos numerosos y representativos de pacientes.

6. Consideraciones específicas en los trastornos del estado de ánimo

6.1. Depresión mayor

Según el DSM-IV los trastornos depresivos se dividen en trastorno depresivo mayor, distimia y trastorno depresivo no especificado. El trastorno depresivo mayor se carac-

teriza por uno o más episodios depresivos mayores, presenta una elevada prevalencia, tiende a cronificarse, y presenta con frecuencia recaídas y recurrencias.

Un episodio depresivo mayor también puede ser observado en el marco de un trastorno bipolar; en este caso, es en ocasiones referido como “depresión bipolar”.

El tratamiento de la depresión mayor se focaliza en los síntomas agudos y en el mantenimiento del efecto durante el episodio. Un medicamento es considerado antidepressivo cuando demuestra su eficacia en el tratamiento de los episodios de depresión mayor. Diversas revisiones sistemáticas han mostrado que los antidepressivos son eficaces en el tratamiento agudo de la depresión en todos sus grados, aunque su beneficio frente a placebo está menos claro en los casos más leves.

6.1.1. Criterios de selección

a) Diagnóstico y criterios de inclusión

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos deben estar diagnosticados de depresión mayor mediante los criterios establecidos en el DSM-IV. Debe definirse: la gravedad de los pacientes mediante escalas globales, las características sociodemográficas, los antecedentes de la enfermedad y la respuesta previa al tratamiento.

Aunque los estudios iniciales pueden ser realizados en pacientes hospitalizados,

la mayoría serán realizados en pacientes ambulatorios.

b) Criterios de exclusión:

Deben identificar a pacientes que estén en el límite entre esquizofrenia y trastornos afectivos.

6.1.2. *Valoración de los criterios de eficacia*

a) Variable principal

Las escalas aceptadas son la escala de Hamilton de la depresión, preferiblemente la versión de 17 apartados y la escala de depresión Montgomery y Asberg.

b) Variable secundaria

Puede utilizarse la valoración global, por ejemplo la escala de impresión clínica global (CGI).

6.1.3. *Métodos para evaluar la eficacia*

a) Ensayos realizados durante un periodo corto de tiempo

Se realizarán ensayos paralelos, de dosis fijas, utilizando por lo menos tres dosis, para establecer el límite inferior del rango de dosis eficaz, así como la dosis óptima. Generalmente es útil añadir un brazo placebo, y un comparador activo, justificando en el protocolo el comparador escogido y la dosis. Cuando los pacientes ya están en tratamiento con fármaco antidepresivo

podría ser necesario plantear un periodo de lavado.

El objetivo del estudio puede ser evaluar la superioridad frente a placebo o comparador activo o demostrar al menos similar balance riesgo/beneficio del fármaco en estudio frente al antidepresivo estándar. La mejoría debería documentarse como la diferencia entre la situación basal y post-tratamiento, de la puntuación de la sintomatología, pudiendo expresarse también como porcentaje de respondedores. En la depresión mayor se acepta como *respuesta clínicamente relevante* una mejoría en el 50% en las escalas habituales. Pueden utilizarse otras definiciones de respondedores, por ejemplo remisión en pacientes con depresión leve, aspecto que estará contemplado en el protocolo.

b) Ensayos realizados durante un periodo prolongado de tiempo

La **recaída** se define como un aumento de la sintomatología poco tiempo después de suspender la medicación antidepresiva, indicando que la duración del tratamiento fue demasiado corta; los síntomas son considerados como parte del mismo episodio. En el protocolo se definirá como un aumento clínicamente relevante de los síntomas, a través de una escala validada aplicada en una o más visitas.

La **recurrencia** se define como una reaparición de los síntomas depresivos tras un periodo asintomático y sin medicación.

Es considerada como el comienzo de un nuevo episodio.

La depresión abarca un grupo heterogéneo de pacientes y hay una gran variación en el curso natural. Podemos distinguir entre tratamiento de la fase aguda, de la fase de continuación y si se requiere, fase de mantenimiento. Se considera *fase aguda* hasta la remisión de los síntomas (8-12 semanas); es recomendable iniciar el tratamiento con dosis bajas para minimizar los efectos adversos e ir aumentándolas poco a poco, hasta observar una respuesta adecuada. La **fase de continuación** tiene una duración de 6 meses, que corresponde a la duración media de un episodio de depresión, y su objetivo es prevenir las recaídas. El objetivo de la **fase de mantenimiento** es prevenir la aparición de recurrencias; son candidatos a entrar en esta fase los pacientes que presentan 3 o más episodios de depresión mayor en los últimos 5 años, o más de 5 en toda su vida.

Debe demostrarse que el efecto a corto plazo puede ser mantenido durante todo el episodio. Para ello puede realizarse un *ensayo aleatorizado de retirada*, también llamado estudio de prevención de recaída, en el que los pacientes son incluidos en una primera fase, en la que reciben el fármaco en estudio, durante un periodo de 8 a 12 semanas, de forma abierta y sin grupo control. Los pacientes respondedores son posteriormente aleatorizados a fármaco activo o placebo, durante un periodo de hasta 6 meses. La eficacia se expresa general-

mente como el número de pacientes que empeoran y/o recaen, y el tiempo transcurrido hasta alcanzar este evento.

No es aconsejable realizar un estudio de extensión controlado con placebo, ya que hay un riesgo de que los resultados puedan ser ambiguos, debido a diferencias en los abandonos en las primeras semanas, al hecho de que respondedores a placebo continúen siendo respondedores, a que los grupos de pacientes ya no sean comparables, o a la posibilidad de que tras un cierto tiempo las curvas tiempo efecto puedan volverse paralelas.

La realización de estudios de larga duración permitirá demostrar la eficacia en la prevención de un nuevo episodio. Deberán incluirse pacientes que cumplan los criterios de depresión mayor (recurrente) en remisión mantenida. Para distinguir entre recaída y recurrencia, los pacientes deben estar estables y sin medicación durante un periodo predefinido.

Como principio general, la duración de estos estudios es por lo menos de un año, aunque podría ser necesario dos años o más.

6.1.4. Consideraciones específicas

a) Utilización de placebo

Los ensayos clínicos deben suministrar evidencia precisa de la actividad antidepresiva y de la dosis o rango de dosis eficaz. En el tratamiento de la depresión es difícil inter-

pretar la comparación entre un fármaco nuevo y el fármaco de referencia, debido a que existe una elevada y variable respuesta a placebo, y a que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas no necesariamente indica equivalencia terapéutica. Entre un tercio y dos tercios de los ensayos, en los que se ha utilizado un control activo como tercer brazo, el efecto de este último puede ser difícilmente distinguible del placebo. Por ello, es difícil determinar un margen de no inferioridad, de forma que un ensayo de no inferioridad no es una opción admitida como único método para demostrar la eficacia de un fármaco antidepressivo.

Por lo tanto, desde un punto de vista científico, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados doble ciego frente a placebo, para evaluar adecuadamente la eficacia; aunque posteriormente deberán realizarse estudios para demostrar superioridad frente al comparador activo. Por otra parte, la comparación frente a placebo permite distinguir las manifestaciones de la enfermedad de las reacciones adversas medicamentosas.

Desde el punto de vista ético, la utilización de placebo es controvertida, especialmente cuando se realizan estudios durante episodios agudos, o en pacientes no ingresados.

Deben extremarse las precauciones para minimizar el riesgo para los pacientes, para ello se limitará la duración del estudio, generalmente una duración de 6 semanas, y se establecerán criterios de retirada ante

el posible deterioro del estado del paciente. No se incluirán a pacientes con depresión grave en un ensayo clínico comparado con placebo.

Medicación concomitante: Debe registrarse la medicación tomada por el paciente de forma concomitante, tanto antes como durante el estudio. Si al inicio del tratamiento, no puede suprimirse la medicación hipnótica o ansiolítica, podría estratificarse y analizar así el efecto en el tratamiento.

b) Comorbilidad

Pueden observarse síntomas de depresión en otros trastornos psiquiátricos o en otros tipos de depresión. Deben realizarse los estudios específicos para cada indicación. En referencia a la combinación depresión/ansiedad, hay que tener en cuenta que los síntomas de ansiedad pueden ser parte de una depresión o debidos a otros trastornos, como el trastorno de ansiedad generalizada. En el primer caso el efecto observado será secundario a la acción antidepressiva; en el segundo caso, los pacientes deben ser diagnosticados correctamente y debe demostrarse que el fármaco mejora la ansiedad independientemente del efecto en la depresión.

La depresión mayor puede clasificarse en leve, moderada o grave. Como norma general, los ensayos clínicos se realizarán en pacientes con enfermedad moderada, ya que es difícil demostrar eficacia en enfermedad leve. Para obtener la autorización

en episodios de depresión mayor, se considera suficiente con demostrar una relación riesgo/beneficio aceptable en pacientes con enfermedad moderada.

Un episodio depresivo mayor puede ocurrir en el seno de un trastorno bipolar. En general, el desarrollo de un fármaco en este grupo de pacientes será igual que para depresión unipolar.

c) Pacientes resistentes

La eficacia de los fármacos antidepresivos es insuficiente en aproximadamente un 30% de los pacientes. Por regla general, un paciente es considerado resistente al tratamiento, cuando la administración consecutiva de dos fármacos de diferentes clases, durante un tiempo suficiente y a dosis adecuadas no consigue obtener el efecto esperado.

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para estos pacientes. Debe demostrarse de forma prospectiva que los pacientes son realmente resistentes, ya que una de las razones para no conseguir un efecto adecuado puede ser por incumplimiento terapéutico. La duración de los ensayos clínicos debe ser suficiente para demostrar el efecto y el mantenimiento del mismo.

Puede incluirse como variable principal el porcentaje de pacientes en remisión. Los ensayos pilotos deberían incluir placebo y/o comparador activo, justificando la elección del comparador.

d) Ancianos

Aproximadamente un 10% de las personas mayores de 60 años sufren depresión en un grado suficiente como para necesitar tratamiento.

Es importante tener en cuenta una serie de consideraciones en el tratamiento de este grupo de edad. Por un lado, las dosis de fármacos antidepresivos a utilizar en la fase aguda deben ser menores a las usadas en un adulto joven; y es posible que el efecto máximo tarde más de 6 semanas en manifestarse. La fase de continuación puede tener una duración de hasta 12 meses en estos pacientes. Por otro lado, y teniendo en cuenta que los ancianos presentan mayor probabilidad de recaída tras retirar el tratamiento antidepresivo, la terapia de mantenimiento en muchos pacientes debe continuarse durante al menos 2 años.

e) Niños

Los ensayos clínicos deben diferenciar entre niños y adolescentes, siendo necesario realizar ensayos específicos en ambas poblaciones de pacientes, ya que tanto la presentación de los síntomas como la evolución de la enfermedad pueden ser claramente diferentes. Es necesario utilizar escalas validadas específicas para cada grupo de edad.

La depresión en adolescentes se asocia frecuentemente a trastornos de ansiedad,

alteraciones del comportamiento y abuso de sustancias.

6.2. Trastorno bipolar

El trastorno bipolar es un trastorno afectivo caracterizado por la presencia de episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos o mixtos. Estos episodios generalmente siguen una evolución recurrente, con periodos de estado de ánimo normal entre los intervalos.

Presenta una gran repercusión en el bienestar social, psicológico y profesional de los sujetos que lo padecen.

Según la forma en que se combinan los diferentes tipos de episodios afectivos, existen varias categorías nosológicas, fundamentalmente el tipo I y el tipo II. La característica fundamental del **trastorno bipolar tipo I** es la presencia de episodios maníacos o mixtos, siendo frecuente que los pacientes tengan uno o más episodios de depresión mayor. El **trastorno bipolar tipo II** consiste en la recurrencia, fundamentalmente de episodios depresivos, e hipomanías; en este subtipo clínico no pueden aparecer cuadros maníacos o mixtos.

En la mayoría de los países, el litio tiene autorizada la indicación en la prevención de episodios recurrentes en trastorno maniaco-depresivo, depresión unipolar recurrente y tratamiento de manía.

Se denomina *cicladores* rápidos a los pacientes que presentan una rápida alternancia entre episodios depresivos y maníacos (definido por al menos 4 episodios afectivos al año). Esta circunstancia sucede aproximadamente en un 15% de los trastornos bipolares y se caracteriza por presentar mala respuesta al tratamiento con litio en monoterapia.

El trastorno bipolar presenta una edad de inicio alrededor de los 20-25 años, sin embargo no es infrecuente la presencia de episodios de alteración de conducta en las edades infantiles ni un inicio en la década de los 30. El comienzo del trastorno en mayores de 55 años debe orientar hacia la existencia de una patología orgánica que explique los síntomas.

6.2.1. Criterios de selección

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos deben estar diagnosticados mediante los criterios establecidos en el DSM-IV.

Debe definirse: la gravedad de los pacientes mediante escalas globales, las características sociodemográficas, los antecedentes de la enfermedad y la respuesta previa al tratamiento.

6.2.2. Valoración de los criterios de eficacia

a) Indicación de “trastorno bipolar”

Por regla general, los pacientes a lo largo de su vida tendrán episodios tanto de

manía como de depresión. Por lo tanto, debe demostrarse la eficacia en el tratamiento de episodios maníacos, en el tratamiento de episodios de depresión mayor, y en la prevención de episodios depresivos/maníacos.

b) Indicación de “tratamiento de episodio maniaco”

Debe demostrarse la eficacia a corto plazo en el tratamiento de un episodio maniaco, y el efecto mantenido durante el episodio, estableciendo tanto el comienzo de la acción farmacológica como la duración de la respuesta. Es preferible incluir pacientes que han tenido únicamente un episodio de manía y que están sin medicación estabilizadora del estado de ánimo, durante el tiempo suficiente para excluir posibles fenómenos de rebote. Si los pacientes que presentan un episodio maniaco, estaban previamente en tratamiento con medicación estabilizadora del estado de ánimo, es conveniente incluirles en un periodo de lavado. No se incluirán pacientes resistentes al litio.

Es conveniente realizar estudios de búsqueda de dosis, con titulación de dosis o con dosis fijas, de 12 semanas de duración, controlados con un comparador activo, para establecer el límite inferior del rango de dosis eficaz, así como la dosis óptima.

También puede demostrarse la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco mediante

estudios de tres brazos, comparados con placebo de 3 semanas de duración, seguidos de una fase de dos brazos, de 9 semanas de duración, en la que se compara el fármaco en estudio con el tratamiento activo. Otra opción es realizar estudios de 6-12 semanas de duración, en los que la nueva molécula se compara con el tratamiento activo, y con la combinación de ambos.

Variable principal: Las escalas utilizadas son la escala para valoración del estado maniaco (MSRS) y la escala de manía de *Young* (MRS), que son utilizadas tanto en el tratamiento del episodio como en el mantenimiento del efecto. Debe registrarse la mejoría en la sintomatología

Como **variable secundaria** pueden utilizarse las escalas globales (CGI).

Para valorar el posible cambio a depresión, se utilizarán las escalas específicas utilizadas en el tratamiento de la depresión.

En el protocolo debe justificarse la elección del criterio de valoración escogido. En estudios de 12 semanas de duración, la variable relevante debería ser el porcentaje de pacientes que están en remisión.

c) Indicación de “prevención de recurrencia”

Se demostrará la eficacia a largo plazo, estableciendo la proporción de pacientes que desarrollan manía o depresión, y el tiempo que transcurre hasta el evento.

En los ensayos clínicos deben incluirse pacientes con trastorno bipolar I con antecedentes de recurrencias frecuentes, que estén en remisión durante un tiempo razonable, para diferenciar de una posible recaída. La duración de los estudios debe ser al menos de un año, para objetivar la prevención de recurrencias.

Se realizarán ensayos clínicos comparados con placebo y tratamiento activo (p.ej litio). Debe justificarse la elección del comparador, y se valorarán los riesgos. Debería considerarse incluir más de una dosis de la nueva molécula para establecer la dosis óptima en el tratamiento a largo plazo.

d) Indicación de “episodio de depresión asociado a trastorno bipolar”

Se utilizarán las escalas específicas de depresión. En los ensayos clínicos pueden incluirse a pacientes con trastorno bipolar I y II. No deberían incluirse pacientes resistentes al litio.

Antes de la comercialización, deberán realizarse estudios en depresión unipolar y bipolar. Los estudios en la fase aguda durarán 6-8 semanas. Se recomienda realizar ensayos clínicos de tres brazos, incluyendo placebo y comparador activo. Debe justificarse la elección del comparador activo. Es necesario demostrar el mantenimiento del efecto durante 3-6 meses. Debe establecerse la incidencia de cambio a manía o hipomanía.

Los fármacos pueden utilizarse en monoterapia o en combinación. Para solicitar la indicación en monoterapia, los pacientes deben estar sin medicación estabilizadora del estado de ánimo, durante el tiempo suficiente para excluir posibles fenómenos de rebote, excluyendo a los pacientes resistentes al litio.

e) Indicación de *cicladores rápidos*:

Debe sustentarse en estudios específicos. La eficacia se establecerá mediante la reducción clínicamente relevante del número de ciclos.

6.2.3. *Consideraciones específicas.*

Ancianos y niños: El trastorno bipolar presenta baja prevalencia en niños y en población geriátrica, por lo que no es necesario realizar ensayos específicos en estos pacientes.

7. Consideraciones específicas en los trastornos de ansiedad

7.1. Ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno crónico y recurrente con una baja tasa de remisión, que se caracteriza por una preocupación excesiva, agobiante e incontrolable. Los síntomas psíquicos asociados incluyen irritabilidad, inquietud y problemas de concentración. Se asocia

a una significativa afectación psicosocial y a un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Frecuentemente los pacientes presentan otros trastornos psiquiátricos.

Un fármaco ansiolítico es aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad sin producir sedación o sueño. Las benzodiazepinas y los ansiolíticos no benzodiazepínicos, como la buspirona, han sido el eje del tratamiento en las últimas décadas; aunque al ser un cuadro crónico, habitualmente se necesita un tratamiento farmacológico durante periodos prolongados de tiempo, generando preocupación sobre el uso de benzodiazepinas, por el riesgo de abuso y dependencia. Los resultados de varios ensayos sugieren que la terapia cognitivo-conductual puede producir mejorías terapéuticas clínicamente relevantes y a largo plazo.

7.1.1. Criterios de selección

a) Diagnóstico y criterios de inclusión

La enfermedad se define preferiblemente según el DSM-IV, aunque puede utilizarse también la CIE 10. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con otros trastornos de ansiedad. Son pacientes que habitualmente se encuentran en régimen ambulatorio.

Puede utilizarse como criterio de inclusión los límites de puntuación basados en escalas apropiadas de gravedad.

Debe registrarse la gravedad, la historia detallada de la enfermedad, la duración o la existencia de tratamientos previos.

b) Criterios de exclusión

Pacientes con historia actual o reciente (seis meses previos) de depresión mayor. Los pacientes con sintomatología depresiva predominante o severa; deberían presentar una puntuación baja en la escala de depresión de *Hamilton*. Pacientes con síntomas graves de otros trastornos de ansiedad; con antecedentes o presencia de cualquier trastorno psicótico o con un trastorno bipolar.

Pacientes que presenten abuso crónico de alcohol o de otras sustancias.

7.1.2. Métodos para evaluar la eficacia

a) Variable principal

Las escalas totales pueden utilizarse como variable principal; la escala de Ansiedad de *Hamilton* (HAM-A) puede ser útil como variable secundaria.

b) Variables secundarias:

Escala de impresión clínica global; u otras escalas como la de incapacidad de *Sheehan*.

c) Otros criterios de eficacia

Gravedad de la enfermedad; escalas validadas de calidad de vida.

7.1.3. Estrategias y diseño en ensayos clínicos confirmatorios

a) Ensayos realizados durante un periodo corto de tiempo

Para evaluar la eficacia durante un periodo corto de tiempo (al menos 8 semanas), deben realizarse ensayos clínicos paralelos doble-ciego, de tres brazos de tratamiento, controlados con placebo y con un fármaco activo a dosis adecuadas. Debe justificarse la elección de los comparadores, así como las dosis escogidas. El fármaco control tendrá la indicación autorizada en el trastorno de ansiedad generalizada. La utilización de placebo como grupo control estaría justificada ya que el efecto puede ser importante y muy variable entre diferentes estudios.

Si los pacientes estaban recibiendo medicación activa, y no presentaban la respuesta farmacológica esperada, podría ser necesario un periodo de lavado.

b) Ensayos clínicos de larga duración

Son necesarios para demostrar el efecto farmacológico mantenido en el tiempo. El diseño más recomendado es el de un estudio aleatorizado de retirada, caracterizado por una primera fase en la que los pacientes son tratados, generalmente de forma abierta, y una segunda fase en la que los pacientes respondedores son aleatorizados a placebo o a uno o dos fármacos activos. La duración de la fase abierta debería ser de un mínimo de 2 meses y durar

hasta un máximo de 6 meses. La duración de la fase aleatorizada debería ser de 6 a 12 meses, al inicio de la cual es conveniente reducir paulatinamente la medicación para evitar un síndrome de retirada.

La eficacia se expresa generalmente como número de pacientes que empeoran o recaen, y/o el tiempo que tardan en alcanzar este evento. El análisis debe considerar la posibilidad de sesgo a causa de retiradas (no por causa de recaídas) y el método estadístico para tratarlas.

En el protocolo debe definirse claramente el concepto de empeoramiento o recaída como un aumento clínicamente relevante de los síntomas, a través de una escala validada, objetivado en una o más visitas.

c) Ensayos clínicos realizados en niños y adolescentes

El trastorno de ansiedad generalizada es infrecuente en niños, por lo que es difícil realizar estudios en esta población de pacientes. A pesar de la baja prevalencia, es necesario realizar estudios en adolescentes. Las escalas de puntuación deben ser específicas y validadas en este grupo.

7.2. Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo es un trastorno crónico de ansiedad, que presenta como síntomas habituales obsesiones (pensamientos o imágenes mentales recurrentes)

tes y persistentes que el paciente reconoce que son inadecuados), y compulsiones (actos mentales o conductas repetitivas como respuesta a las obsesiones). Puede alterar significativamente la rutina diaria normal, lo que causa una escasa calidad de vida, deterioro social y angustia mental continua. Los síntomas a menudo fluctúan en gravedad e intensidad, aumentando en periodos de estrés y de estado de ánimo bajo. Se asocia frecuentemente a otros trastornos psiquiátricos como depresión mayor, otros trastornos de ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación.

El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y mejorar la interacción social. Un 40-60% de los pacientes responden parcialmente a los tratamientos autorizados (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y clomipramina), habiéndose observado respuesta a placebo en un 5-20% de los pacientes tratados. Un 40-60% de los pacientes no responden a un inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS) y en la mayoría de los ensayos clínicos se observa que en los pacientes respondedores sólo hay una reducción del 25% en la gravedad de los síntomas.

Algunos autores clasifican al trastorno obsesivo-compulsivo que comienza en la infancia, como un trastorno diferente, debido a que parece tener predominio masculino, está más frecuentemente caracterizado por la presencia de tics, Síndrome de *Gilles de la Tourette* y/o historia familiar de esta enfermedad, y presenta diferente respuesta al tratamiento.

7.2.1. Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

Se define preferiblemente según el DSM-IV, aunque puede utilizarse también la CIE 10. Debe documentarse la gravedad mediante escalas validadas, por ejemplo la escala de Compulsiones y Obsesiones de *Yale-Brown* (Y-BOCS), y la escala del Instituto Nacional de Salud (NIMH-OC). Los criterios de inclusión se basarán en límites de puntuación justificados.

b) Criterios de exclusión

Deben excluirse otros trastornos psiquiátricos, para demostrar que el efecto obtenido en el trastorno obsesivo-compulsivo no es secundario al ejercido sobre trastornos concomitantes. Debe excluirse a pacientes con historia actual o reciente de enfermedad psicótica, depresión mayor o abuso crónico de alcohol o de otras sustancias. Debe excluirse también a pacientes con trastorno bipolar, trastorno por ansiedad social, trastorno de alimentación o trastorno de personalidad.

Si los pacientes están recibiendo tratamiento con fármacos psicotrópicos, deben ser sometidos a un periodo de lavado.

c) Características basales

Debe documentarse la edad de comienzo, duración y gravedad de la enfermedad, tipo de obsesiones, grado de alteración funcional, resultado de tratamientos previos, pre-

sencia de tics, Síndrome de *Gilles de la Tourette* y/o historia familiar de trastorno obsesivo-compulsivo.

Los síntomas depresivos, incluso en ausencia de depresión mayor, deben ser documentados mediante escalas validadas.

7.2.2. Métodos para valorar eficacia

a) Criterio de valoración principal:

Las escalas actualmente aceptadas en el trastorno obsesivo-compulsivo son principalmente Y-BOCS, aceptándose también NIMH-OC.

b) Criterio de valoración secundario:

Cuando se utiliza la escala Y-BOCS como variable principal, la escala NIMH-OC puede utilizarse como variable secundaria.

Debido a la posible repercusión en las relaciones sociales y laborales, puede ser útil aplicar escalas globales, por ejemplo la escala de impresión clínica global, o la escala de incapacidad de *Sheehan*. Es conveniente utilizar escalas de calidad de vida validadas en esta población.

7.2.3. Estrategias y diseño en ensayos clínicos confirmatorios

b) Ensayos realizados durante un periodo corto de tiempo

Deben realizarse ensayos clínicos paralelos doble-ciego, de tres brazos de trata-

miento, controlados con placebo y con un fármaco activo. Debe justificarse la elección de los comparadores, así como las dosis escogidas. La utilización de placebo como grupo control estaría justificada debido a la baja eficacia de los tratamientos autorizados, y a que en algunos estudios no se ha observado superioridad del fármaco activo frente a placebo.

En estudios previos se ha observado una respuesta significativa alrededor de la 8ª semana de tratamiento, por lo deberían realizarse estudios de 10-14 semanas de duración.

b) Ensayos realizados durante un periodo prolongado de tiempo

Debido al curso crónico de la enfermedad, es necesario demostrar la eficacia de los fármacos a largo plazo, durante un mínimo de 6 meses, en al menos un ensayo clínico, siendo preferible un estudio de retirada, en el que los resultados se expresen como número de pacientes que empeoran, y el tiempo transcurrido hasta objetivar el empeoramiento.

Es importante registrar las retiradas, que pueden ser numerosas, y sesgar los resultados del estudio. Debe demostrarse que el efecto no es secundario al ejercido sobre otros trastornos concomitantes.

Debido a que la variable principal está basada en el cambio en la gravedad respecto a la situación basal, debe incluirse la gra-

edad como una covariable en el análisis principal.

7.2.4. Ensayos clínicos en poblaciones especiales

a) Niños y adolescentes

El trastorno obsesivo-compulsivo puede iniciarse a la edad de 6 años, con síntomas diferentes respecto al trastorno propio del adulto. Las obsesiones en los niños son diferentes, los síntomas compulsivos son más pronunciados, y los niños pueden no reconocer los síntomas como un problema. Por ello, es necesario realizar ensayos específicos en niños y adolescentes. A menudo se observa en niños y adolescentes con retraso en el desarrollo. Aunque por razones metodológicas sería preferible no permitir el tratamiento con psicoterapia durante el estudio, puede admitirse por razones éticas.

b) Estudios en ancianos

Los datos disponibles indican que la eficacia de los tratamientos autorizados es similar en adultos que en ancianos.

7.3. Trastorno de pánico

El trastorno de pánico es una alteración estresante y muchas veces incapacitante en la que el paciente presenta ataques recurrentes e inesperados de intensa ansiedad acompañados de síntomas físi-

cos (taquicardia, mareo, sudoración, etc.), en ausencia de alteraciones objetivas. Cuando los ataques son repetidos, los pacientes desarrollan temor a situaciones o circunstancias de las que es difícil escapar (habitaciones pequeñas, ascensores...).

Los objetivos del tratamiento son: disminuir la frecuencia y la intensidad de los ataques de pánico, disminuir la ansiedad anticipada y reducir la evitación fóbica. Son eficaces tanto la terapia cognitivo-conductual, como la farmacoterapia; algunos estudios muestran que a largo plazo, hay menos recaídas con la terapia conductual que con medicamentos. Los antidepresivos, especialmente los ISRS, son los medicamentos de elección para el tratamiento de este trastorno. El alprazolam, aunque ampliamente utilizado, suele producir ansiedad de rebote entre las dosis y puede ser difícil interrumpir el tratamiento. Al ser un cuadro crónico, habitualmente se necesita tratamiento durante periodos prolongados de tiempo, dificultando el uso de benzodiazepinas.

Los pacientes con trastorno de pánico pueden tener problemas somáticos (dolor de pecho, dificultad para respirar) no siendo conscientes de presentar un problema psiquiátrico. Se asocia con una grave alteración psico-social y con un efecto negativo en la calidad de vida.

El trastorno de pánico puede cursar con o sin agorafobia. Suele empezar alrede-

dor de los 20 años de edad (entre la adolescencia y la treintena). En comparación con otros trastornos de ansiedad, el trastorno de pánico es raro en la población geriátrica, aunque la evitación fóbica es tan frecuente como en población más joven.

Se asocia frecuentemente a otros trastornos de ansiedad y a depresión. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con depresión mayor, ingesta de alcohol o de fármacos que pueden causar ansiedad e incluso ataques de pánico.

7.3.1. Criterios de selección

a) Diagnóstico y criterios de inclusión:

La enfermedad se define según el DSM-IV.

Debe establecerse la gravedad (frecuencia de ataques de pánico, grado de ansiedad anticipada), la duración de la crisis de pánico, grado de alteración funcional y respuesta a tratamientos previos. Son pacientes ambulatorios.

Deben utilizarse puntos de corte basados en escalas apropiadas.

b) Criterios de exclusión

Historia actual o reciente (6 meses) de depresión mayor. Pacientes con sintomatología depresiva predominante o severa; los pacientes deberían presentar una pun-

tuación baja en la escala de depresión de *Hamilton*.

Pacientes con síntomas graves de otros trastornos de ansiedad. Pacientes con antecedentes o presencia de cualquier trastorno psicótico. Trastorno bipolar. Trastorno de personalidad. Pacientes que presenten abuso crónico de alcohol o de otras sustancias. Tratamiento con terapia conductual.

7.3.2. Métodos para evaluar la eficacia

a) Variable principal

Debe registrarse la frecuencia y la gravedad de los ataques de pánico, la gravedad de la evitación agorafóbica y la ansiedad anticipada.

Se han desarrollado varias escalas específicas: la escala de gravedad del trastorno de pánico (PDSS) y la escala de pánico y agorafobia, enfocadas únicamente en la frecuencia y gravedad de los ataques de pánico.

La mejoría de los síntomas debería documentarse como la diferencia entre la puntuación basal y al final del tratamiento, expresada como la proporción de pacientes respondedores o en remisión.

b) Variables secundarias

Escala de impresión clínica global; escalas de incapacidad de *Sheehan*; escalas validadas de calidad de vida.

7.3.3. Ensayos clínicos confirmatorios

a) Ensayos realizados durante un periodo corto de tiempo

Para evaluar la eficacia durante un periodo corto de tiempo (entre 8 y 12 semanas), deben realizarse ensayos clínico paralelos doble-ciego, de tres brazos de tratamiento, controlados con placebo y con un fármaco activo a dosis adecuadas. Debe justificarse la elección de los comparadores, así como las dosis escogidas. El fármaco control debe tener la indicación autorizada. La utilización de placebo como grupo control estaría justificada ya que el efecto puede ser importante y muy variable entre diferentes estudios.

El objetivo del estudio puede ser: superioridad frente a placebo o el comparador activo; no inferioridad frente al comparador activo; o demostrar al menos, similar balance riesgo beneficio entre el fármaco a estudio y el tratamiento activo.

Debe demostrarse que el efecto no es secundario al ejercido sobre otros trastornos concomitantes.

b) Ensayos clínicos de larga duración

Debido al curso crónico de la enfermedad, es necesario demostrar el efecto terapéutico mantenido en el tiempo. El diseño más adecuado es el de un estudio aleatorizado de retirada, caracterizado por una primera fase en la que los

pacientes son tratados, generalmente de forma abierta, y una segunda fase en la que pacientes respondedores son aleatorizados a placebo o a uno o dos fármacos activos. La duración de la fase abierta debería ser de un mínimo de 8-12 semanas, y la de la fase aleatorizada de al menos 6 meses.

En los estudios aleatorizados de retirada, la eficacia se expresa generalmente como el número de pacientes que empeoran o recaen, y el tiempo que tardan en alcanzar este evento. El análisis debería considerar cuidadosamente la posibilidad de sesgo a causa de retiradas (no por causa de recaídas) y el método estadístico para tratarlas.

7.4. Ansiedad social

El trastorno por ansiedad social, conocido previamente como fobia social, es un trastorno crónico, prevalente e incapacitante, que presenta elevada comorbilidad (trastornos de ansiedad y depresión), y se asocia con un marcado deterioro funcional, que incluye disfunción académica, ocupacional y social.

Se caracteriza por presentar un temor intenso y persistente a una o más situaciones sociales o actuaciones en público, en las que el sujeto se ve expuesto a personas que no pertenecen a su ámbito familiar o a la posible evaluación por parte de los demás.

Las situaciones en las que con mayor frecuencia se observan las fobias son: hablar o comer en público, asistir a reuniones sociales, dictar clases, dar exposiciones, aparecer en televisión o en espectáculos públicos, asistir a una cita amorosa, etc. Las situaciones que provocan fobia se evitan o se soportan a costa de una intensa ansiedad, angustia o malestar. Se acompaña de síntomas físicos, como temblor, sudoración, palpitaciones o rubor. El individuo reconoce que este temor es excesivo o irracional, aunque en los niños puede faltar este reconocimiento.

La edad típica de inicio de la enfermedad es en la infancia y la adolescencia.

Los objetivos terapéuticos son: disminuir y controlar la ansiedad y reducir la evitación fóbica. Tanto el tratamiento farmacológico como la psicoterapia han demostrado eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con otros trastornos de ansiedad.

7.4.1. Criterios de selección.

b) Diagnóstico y criterios de inclusión

La enfermedad se define según el DSM-IV. Debe documentarse la gravedad, duración del trastorno por ansiedad social. Los criterios de inclusión se basarán en límites de puntuación justificados.

b) Criterios de exclusión

Pacientes en tratamiento con psicoterapia conductual, cognitiva o mixta, actual o reciente. Historia actual o reciente (6 meses antes) de depresión mayor. Sintomatología depresiva predominante o severa. Síntomas graves de otros trastornos de ansiedad. Antecedentes o presencia de cualquier trastorno psicótico. Trastorno bipolar. Trastorno de personalidad. Antecedentes de abuso de alcohol, drogas.

7.4.2. Métodos para evaluar la eficacia

a) Variable principal

La escala de *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) determina si los síntomas principales responden a la medicación y se utiliza como escala estándar para el trastorno de ansiedad social. Se ha desarrollado una versión específica para niños y adolescentes.

Otras escalas son la escala de fobia social breve (BPSP) y la escala de trastorno y evitación social.

Es fundamental determinar la mejoría de la sintomatología.

b) Variables secundarias

Se utiliza la escala *Social Phobia and Anxiety Inventory* (SPAI), la escala de impresión clínica global, la escala de incapacidad de *Sheehan*.

c) Otros criterios de eficacia

Gravedad de la enfermedad; escalas validadas de calidad de vida.

7.4.2. Estrategias y diseño en ensayos clínicos confirmatorios

a) Ensayos realizados durante un periodo corto de tiempo

Deben realizarse ensayos clínicos paralelos doble-ciego, de tres brazos de tratamiento, controlados con placebo y con un fármaco activo. Debe justificarse la elección de los comparadores, así como las dosis escogidas. El fármaco control debe tener la indicación autorizada en el trastorno por ansiedad social. La utilización de placebo como grupo control estaría justificada ya que el efecto puede ser importante y muy variable entre diferentes estudios. La duración recomendada de estos estudios es de 12 semanas.

b) Ensayos realizados durante un periodo prolongado de tiempo

Debido al curso crónico de la enfermedad, es necesario demostrar la eficacia de los fármacos a largo plazo, durante un mínimo de 6 meses, en al menos un ensayo clínico, siendo preferible un estudio de retirada. La duración de la fase abierta debería ser de un mínimo de 2 meses y prolongarse hasta un máximo de 6 meses. La duración de la fase aleatorizada debería ser de 6 a 12 meses; al inicio de la cual

la medicación podría necesitar una reducción gradual para evitar un síndrome de retirada.

8. Bibliografía

1. CANMAT. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders. Can J Psychiatry 2001; 46, supl 1: 13S-20S y 38S-58S.
2. Kapczinski F, Lima MS, Souza, JS, Schmitt, R. Antidepresivos para el trastorno de ansiedad generalizada (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Wilson K, Mottram P, Sivanantham A, Nightingale A. Antidepresivos versus placebo para ancianos con depression (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
4. Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ Tratamiento farmacológico para la fobia social (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, 2006. Oxford: Update Software.
5. Tratamiento de la depresión en situaciones especiales y otras indicaciones de los anti-depresivos. Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2002; 10(3): 13-18.
6. Crespo Blanco JM. Trastorno Bipolar. Medicine 2003; 8(105): 5645-5653.
7. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE 2004; 33: 5429-5443.
8. Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal products for the treatment of depression. Committee for medicinal products for human Use (CHMP). London, 25 April 2002.
9. Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal products for the treatment and prevention of Bipolar Disorder. Committee

for medicinal products for human Use (CHMP). London, 26 April 2001.

10. Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal products for generalised anxiety disorder. Committee for medicinal products for human Use (CHMP). London, 20 January 2005.
11. Guideline on Clinical Investigation of medicinal products for the treatment of obsessive compulsive disorder. Committee for medicinal products for human Use (CHMP). London, 20 January 2005.
12. Guideline on Clinical Investigation of medicinal products for the treatment of panic disorder. Committee for medicinal products

for human Use (CHMP). London, 20 January 2005.

13. Guideline on Clinical Investigation of medicinal products indicated for the treatment of social anxiety disorder (SAD). Committee for medicinal products for human Use (CHMP). London, 26 January 2006.
14. Guidelines for the clinical evaluation of Anti-depressant Drugs 1977. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Food and Drug Administration.
15. Guidelines for the clinical evaluation of Antianxiety Drugs. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Food and Drug Administration.

Guía para la evaluación de ensayos clínicos en pediatría 10

Josep Maria Arnau de Bolós

*Servicio de Farmacología Clínica. Fundación Institut Català de Farmacologia.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

1. Introducción
2. Valoración de protocolos de ensayos clínicos en pediatría
 - 2.1. Valoración de los aspectos locales
 - 2.2. Valoración de los aspectos éticos
 - 2.3. Pertinencia del ensayo clínico. Objetivos y diseño
 - 2.4. Población de estudio
 - 2.5. Variable principal y variables secundarias
 - 2.6. Consideraciones estadísticas y de análisis
 - 2.7. Seguimiento, exploraciones e intervenciones
 - 2.8. Difusión de los resultados
3. Bibliografía

1. Introducción

Los pacientes pediátricos deberían ser tratados con medicamentos que hayan sido evaluados adecuadamente para el uso en dicha población. Sin embargo, el número de medicamentos autorizados específicamente para el uso en pediatría es limitado.

Para registrar y comercializar un fármaco se requiere una documentación que asegure que llega al mercado con ciertas

garantías de eficacia y toxicidad. Sin embargo, la investigación para un uso en pediatría es a menudo inexistente o incompleta^{1,2}. Así, cuando el fármaco está destinado al tratamiento de patologías más frecuentes en adultos raramente se realizan ensayos clínicos en población pediátrica; incluso con fármacos destinados al tratamiento de enfermedades más propias de la infancia, pueden faltar estudios en algunos subgrupos de edad. De los fármacos que autorizó la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en los primeros tres años de funcionamiento, sólo

se aprobaron en niños el 34% de los destinados a enfermedades que podían afectar tanto a adultos como a niños³. En cambio, es previsible que el pediatra se plantee el uso de fármacos no aprobados en esta población en algunas ocasiones. En los últimos años, varios trabajos han puesto de manifiesto que un 25-66% de los niños hospitalizados y un 11-33% de los atendidos en atención primaria reciben fármacos en estas condiciones^{4,5}. La utilización de medicamentos en indicaciones o condiciones de uso no autorizadas es también un problema relevante en nuestro medio⁶ y preocupa especialmente porque, a pesar de que pueda ser necesaria, se realiza en condiciones de incertidumbre.

Existe un amplio consenso sobre la necesidad de disponer de más información procedente de ensayos clínicos en pediatría. Sin embargo, realizar ensayos clínicos en niños entraña más dificultades éticas, prácticas y económicas que en adultos^{7,8}. Por ejemplo, es difícil obtener el consentimiento “informado” de los pacientes de más corta edad y es necesario involucrar a los padres en su lugar^{9,10}. Además, el hecho de que existan variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas relevantes durante el crecimiento y desarrollo hace necesaria la realización de ensayos en diferentes edades. Por otro lado, tampoco constituyen un mercado muy rentable para la industria farmacéutica porque la utilización de fármacos en niños es bastante limitada.

Frente a esta realidad, en Estados Unidos se aprobaron hace años medidas legislativas para estimular el desarrollo de medicamentos en niños, y recientemente se han aprobado en Europa nuevas disposiciones reguladoras con la misma finalidad. El 7 de septiembre de 2005 el Parlamento Europeo votó a favor de la propuesta de la Comisión para la regulación de los medicamentos para uso pediátrico (Reglamento sobre Medicamentos Pediátricos). Después de las enmiendas realizadas en el parlamento, la propuesta ha sido revisada de nuevo por la Comisión y el Consejo, está pendiente de la segunda lectura por parte del Parlamento Europeo y debería ser ley en el año 2007¹¹. La nueva normativa europea prevé distintas maneras de impulsar una mayor y mejor investigación de medicamentos en niños y, sin ninguna duda, aumentará el número todavía limitado de ensayos clínicos en pediatría que se realizan en España.

Una terapéutica farmacológica eficaz y segura en pacientes pediátricos requiere la realización de una investigación específica con medicamentos y, a menudo, del desarrollo de formulaciones pediátricas de dichos medicamentos. Sin embargo, la investigación en pediatría debe realizarse de una manera segura, eficiente y ética con el objetivo de no comprometer el bienestar de los pacientes participantes en la misma. Esta responsabilidad es compartida por las industrias farmacéuticas, las autoridades reguladoras, los profesionales sanitarios y la sociedad en su conjun-

to. Los CEIC son un punto clave en el que se delega una parte importante de dicha responsabilidad.

2. Valoración de protocolos de ensayos clínicos en pediatría

La justificación para aplicar algunos criterios específicos de valoración en los ensayos clínicos en pediatría se basa en la asunción de que los menores representan una población especialmente vulnerable, al hecho de que legalmente tienen limitada su capacidad de otorgar el consentimiento informado y a las diferencias fisiológicas, fisiopatológicas, clínicas y de respuesta al tratamiento con la población adulta.

Seguidamente se comentan dichos criterios específicos¹²⁻¹⁷, que hacen referencia tanto a ensayos clínicos realizados exclusivamente en población pediátrica como ensayos clínicos realizados en población adulta pero que también incluyen menores.

2.1. Valoración de los aspectos locales

2.1.1. Composición del CEIC

El CEIC que valora protocolos de ensayos clínicos realizados en población pediátrica deberá contar con expertos en pediatría o deberá recabar asesoramiento sobre cuestiones clínicas, éticas y psicosocia-

les en el ámbito de la pediatría que afecten a la valoración de los protocolos (opción prevista en la legislación actualmente vigente¹³, aunque no se concreta como hacerlo).

2.1.2. Idoneidad del equipo investigador e instalaciones

Este es un criterio obligado de valoración para todos los ensayos clínicos¹³. Debido a la vulnerabilidad de la población pediátrica el CEIC debería valorarlo como criterio específico. El equipo debe tener suficiente experiencia en la realización de ensayos clínicos en pediatría que dé garantías respecto a cuestiones clave como la minimización de riesgos y molestias¹². También puede ser importante para garantizar una estimación realista del reclutamiento en el centro.

2.2. Valoración de los aspectos éticos

2.2.1. Consentimiento informado

El CEIC debe valorar como criterio específico que en todos los protocolos de ensayos clínicos en menores quede claro que se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor y que este refleje la presunta voluntad del menor. Así mismo como criterio específico debe quedar claro en el protocolo que cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su asentimiento para participar en el ensayo.

Por otro lado el CEIC debe valorar que, además, la legislación vigente¹³ prevé que:

- a) El menor reciba, del personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento;
- b) El investigador acepte el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida. En relación con el primer punto cabe añadir que en caso de existir una hoja de información dirigida al menor ésta debe contener únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para la edad del menor.

Deben existir garantías de que se cumplen todos estos elementos¹³.

2.2.2. Compensación económica

Como criterio específico debe tenerse en cuenta que en caso de realizarse ensayos clínicos sin un beneficio potencial directo para el menor se restringe el criterio de compensación económica previsto únicamente para los ensayos clínicos realizados en poblaciones capaces de otorgar su consentimiento informado. Por ello, no se puede plantear ninguna compensación económica por parte del promotor por las molestias sufridas. Esta obligación preten-

de evitar la explotación de los menores y contempla la excepción de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación en el ensayo¹³.

La vulnerabilidad de los menores obliga a ser especialmente exigente en la cobertura de los daños y perjuicios que puedan derivarse de la participación en el ensayo. Las condiciones que pueden eximir de la concertación de un seguro¹³ rara vez se darán en pediatría debido al limitado número de medicamentos e indicaciones autorizadas en dicha población.

2.3. Pertinencia del ensayo clínico.

Objetivos y diseño

Estos son criterios generales que se deben tener en cuenta siempre al valorar cualquier ensayo clínico y tienen relación con la información disponible hasta el momento sobre el tratamiento de la patología objeto de estudio, la información disponible del medicamento en investigación y el tipo de pregunta a responder como objetivo principal del ensayo clínico.

Debe tenerse en cuenta que el momento de iniciar los estudios en pediatría durante el desarrollo clínico dependerá del medicamento, tipo de enfermedad al que va dirigido, consideraciones de seguridad, y también sobre la eficacia y la seguridad de las alternativas disponibles. En la tabla 1 se recogen algunos factores

Tabla 1. Factores importantes a tener en cuenta en la toma de decisiones sobre el inicio de un programa de desarrollo de un medicamento en pediatría y la naturaleza del mismo¹².

1. Prevalencia de enfermedad o trastorno a tratar en la población pediátrica.
2. Gravedad de la enfermedad o trastorno.
3. Disponibilidad de tratamientos alternativos y su relación beneficio/riesgo.
4. Si el medicamento es nuevo o si pertenece a un grupo terapéutico con otros medicamentos de propiedades ya conocidas.
5. Si existen indicaciones exclusivas para la población pediátrica.
6. Necesidad de desarrollar variables de medida de eficacia específicas para la población pediátrica.
7. Rangos de edad de la población de pacientes a tratar.
8. Riesgos específicos de toxicidad para la población pediátrica.
9. Necesidad potencial de desarrollar formulaciones pediátricas.

importantes que se tienen en cuenta a la hora de decidir si, para un medicamento en concreto, se debe iniciar un programa de desarrollo en pediatría y la naturaleza del mismo¹².

2.3.1. Objetivos

Los objetivos deben adecuarse a la fase en que se encuentra el desarrollo del medicamento y, habitualmente, tienen que ver con hipótesis o preguntas relacionadas con la eficacia, la seguridad y la farmacocinética. Un aspecto crucial del desarrollo de medicamentos en pediatría es la valoración de hasta que punto es posible extrapolar los datos de eficacia de la población adulta y centrar la investigación en menores en la farmacocinética y la seguridad.

Cuando un medicamento vaya a utilizarse en la población pediátrica para la mis-

ma indicación o indicaciones que la(s) estudiada(s) y aprobada(s) en adultos, debido a que la enfermedad es similar en adultos y niños y los resultados son probablemente comparables, se puede plantear la extrapolación de los datos de eficacia en adultos. En estos casos, los estudios farmacocinéticos (o su combinación con estudios farmacodinámicos) junto con los estudios de seguridad pueden proporcionar información suficiente para seleccionar las dosis pediátricas adecuadas, siempre que este disponible la misma información en la población adulta y se haya documentado su relación con la eficacia. Si no se dan todas estas circunstancias no se puede plantear la extrapolación de los datos de eficacia de la población adulta y deben realizarse estudios de eficacia en niños con el objetivo de generar información suficientemente fiable en este campo.

2.3.2. Fase del desarrollo en la que se encuentra el medicamento

El programa de desarrollo en la población pediátrica se realizará de entrada, o de forma relativamente urgente y precoz, en casos seleccionados y después de una valoración de la seguridad inicial y de unas pruebas razonables de beneficios potenciales.

Este sería el caso de los productos dirigidos a enfermedades que afectan predominantemente o exclusivamente a pacientes pediátricos (por ejemplo, surfactantes para el síndrome de distrés respiratorio en prematuros o terapéuticas para ciertas enfermedades metabólicas o genéticas) o para aquellos dirigidos a tratar enfermedades graves o que ponen en peligro la vida, tanto en adultos como en niños y para las cuales no se dispone de opciones terapéuticas o estas son limitadas. Así mismo, para un producto dirigido a una enfermedad no grave pero para la cuál éste puede representar un avance terapéutico importante para la población pediátrica, los estudios en pediatría se deberían iniciar precozmente. En estos todos estos casos será necesario, habitualmente, realizar estudios de eficacia además de los correspondientes a farmacocinética y seguridad.

En cambio, la urgencia es menor para productos dirigidos a tratar otras patologías, aunque éstos vayan a utilizarse también en pacientes pediátricos. En estos casos,

el desarrollo en pediatría empezaría en fases más tardías del desarrollo clínico o, si existen problemas potenciales de seguridad, incluso después de una experiencia suficiente post-comercialización en adultos. En los casos en los que se cumplan los requisitos especificados en el apartado 2.3.1. para la extrapolación de los datos de eficacia en la población adulta, podría ser suficiente la realización de estudios de farmacocinética y de estudios de seguridad.

2.3.3. Justificación del diseño

En este terreno se puede incluir, entre otros aspectos, si el objetivo principal tiene base científica suficiente y es defendible por su relevancia o el conocimiento que se puede aportar (por ejemplo, no es un objetivo obsoleto o redundante), y si el grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo) esta suficientemente justificado.

En el caso de los ensayos en pediatría el CEIC debe ser especialmente riguroso al revisar la información disponible sobre el producto en investigación y decidir si es suficiente para evaluar la relación beneficio/riesgo. Así mismo, debe tener en cuenta que solo se pueden realizar ensayos clínicos con menores cuando el ensayo es de interés específico para la población que se investiga y es esencial para validar datos procedentes de otros ensayos clínicos realizados en otras poblaciones u obtenidos por otros métodos de investigación. Además, como también menciona el RD

223/2004¹³, el bienestar del sujeto debe prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. En el caso de ensayos sin beneficio directo para el menor se debe cumplir también (además de las condiciones ya mencionadas en otros apartados) que del ensayo se puedan obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla. Es evidente que, aunque puede existir un margen para la interpretación y la subjetividad, estos criterios suben el nivel de exigencia que se debe plantear sobre la relevancia del conocimiento que puede aportar el ensayo y otros aspectos cruciales del diseño como la justificación del uso del placebo (o la elección del grupo control en general), o del tratamiento de rescate elegido (si se da el caso).

2.4. Población de estudio

Los criterios de selección (criterios de inclusión y exclusión) del ensayo clínico son un aspecto fundamental que el CEIC debe valorar siempre ya que condicionan la validez externa del ensayo, la relación beneficio/riesgo para los sujetos participantes, así como las probabilidades de responder a la pregunta planteada como objetivo e interpretar adecuadamente los resultados.

2.4.1. Edad

En el caso de los ensayos en pediatría un criterio específico de valoración del pro-

toloco por parte del CEIC será identificar los subgrupos de edad incluidos en el ensayo ya que puede haber una variabilidad muy importante en la relación beneficio/riesgo y en la respuesta en función de la edad. Aunque es difícil clasificar la población pediátrica en función de la edad, la siguiente es una de las más aceptadas:

- Recién nacido prematuro.
- Recién nacido (0 a 27 días).
- Lactante y niño (28 días a 23 meses)*
- Niño (2 a 11 años).
- Adolescente (12 a 16-18 años).

**Habitualmente se utiliza el término lactante hasta los 12 meses y niño que da los primeros pasos durante el segundo año de vida.*

Por tanto, el CEIC deberá valorar si los criterios de inclusión en función de la edad son los adecuados en relación con la patología estudiada y suficientemente homogéneos para interpretar adecuadamente los resultados o, en caso contrario, si existen suficientes garantías adicionales (aleatorización estratificada, tamaño de muestra suficiente, etc.). Así mismo, se debe valorar como criterio específico si se recogen en el protocolo suficientes variables descriptivas de la población incluida en función de la edad para poder interpretar los resultados (por ejemplo, una dato descriptivo fundamental en recién nacidos prematuros sería la edad gestacional).

2.4.2. *Ensayos sin beneficio directo para la salud de los sujetos*

El CEIC debe tener en cuenta que, si los criterios de inclusión definen una población de menores en los que no se espera un beneficio directo de la participación en el ensayo, existen unos criterios adicionales sobre la minimización de riesgos, la relevancia del ensayo y la compensación económica por la participación en el mismo. Por ello, este tipo de ensayos se deberían plantear solo cuando sean realmente necesarios; de hecho incluso los estudios de farmacocinética se recomienda hacerlos en pacientes y no en menores sanos¹².

2.5. Variable principal y variables secundarias

Los criterios generales de valoración en este campo para cualquier ensayo clínico se pueden aplicar también a los ensayos en pediatría. En el caso más habitual, cuando se dispone de ensayos clínicos previos realizados en adultos, las variables utilizadas en los mismos serán un buen punto de referencia; aquí tenemos un argumento adicional sobre la importancia de disponer de una buena información previa del producto en investigación.

2.5.1. *Eficacia*

Un criterio específico de valoración de los protocolos de ensayos clínicos en niños en los que se investiga la eficacia es si las variables de medida utilizadas son las ade-

cuadas y están validadas para la población pediátrica estudiada. Con frecuencia se tienen que desarrollar y validar variables de medida específicas para diferentes grupos de edad. Por ejemplo, en el caso de síntomas subjetivos como el dolor, en enfermedades crónicas cuya respuesta puede modificarse según el momento de desarrollo y en enfermedades con manifestaciones muy específicas en subgrupos determinados (por ejemplo, los recién nacidos).

2.5.2. *Seguridad*

En lo referente a la seguridad también se debe valorar como criterio específico si las variables de medida son las adecuadas y están validadas para la población pediátrica estudiada (por ejemplo: valores de laboratorio, pruebas funcionales, etc.). Otro aspecto fundamental es si la recogida de información sobre seguridad ha tenido en cuenta las diferencias en el perfil de efectos indeseables en función de la edad y, especialmente, los efectos potenciales a largo plazo de los medicamentos sobre la maduración y desarrollo (esquelético, inmunológico, sexual, cognitivo y conductual).

2.5.3. *Farmacocinética*

En cuanto a los estudios de farmacocinética, las variables elegidas deben ser las adecuadas (y suficientemente precisas) para proporcionar información suficiente, para identificar diferencias relevantes en función de la edad y poder recomendar pautas de dosificación fiables.

2.6. Consideraciones estadísticas y de análisis

2.6.1. Tamaño de la muestra

Es un criterio general fundamental en la valoración de cualquier ensayo clínico y tiene entre sus objetivos que el tamaño de la muestra sea suficiente para que la probabilidad de obtener resultados falsamente negativos no sea demasiado alta. En el caso de la pediatría lógicamente se aplica el mismo tipo de razonamiento pero con un criterio específico relacionado con la especial vulnerabilidad de la población y la imposibilidad de consentir. En la línea de minimizar riesgos, se debe exigir como criterio específico el que el tamaño de la muestra sea el mínimo necesario para responder razonablemente a la pregunta planteada como objetivo¹².

2.6.2. Análisis intermedios

Debido a que el nivel de incertidumbre será habitualmente superior al de los ensayos en adultos, se debe hacer una monitorización especialmente adecuada de los riesgos y la necesidad o no de análisis intermedios no planteados en el protocolo.

2.7. Seguimiento, exploraciones e intervenciones

2.7.1. Minimización de los riesgos

Debido a la vulnerabilidad de los menores y a la imposibilidad de consentir se

deben minimizar los riesgos y las molestias. El CEIC debe verificar como criterio específico que existen datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo¹³. En el caso de los ensayos sin beneficio directo para la salud del menor, debe garantizarse la adopción de medidas necesarias para que el riesgo sea mínimo, y que las intervenciones a las que van a ser sometidos los sujetos son equiparables a la práctica médica habitual¹³. Desgraciadamente no existe un consenso sobre lo que se debería considerar un riesgo mínimo, un incremento menor sobre un riesgo mínimo o qué riesgos son razonables frente a los beneficios potenciales de la participación en el ensayo¹⁴⁻¹⁷; por lo tanto la recomendación es orientativa y con un importante grado de subjetividad cuando se aplica a protocolos concretos.

El CEIC debe utilizar como criterio específico de valoración todo lo que hace referencia a las exploraciones e intervenciones a las que se someten los participantes en el ensayo. El CEIC realizará una revisión específica del protocolo para identificar si hay intervenciones o exploraciones que podrían plantearse de manera menos agresiva o en menor número y si, en algún caso, se podrían evitar aprovechando las necesarias en la práctica médica habitual.

La minimización de riesgos y molestias también da argumentos adicionales a la necesidad de que el equipo investigador tenga

suficiente experiencia, en éste caso para la evaluación y manejo de los efectos indeseables, y que el CEIC incorpore expertos en pediatría.

2.7.2. Seguimiento

En el seguimiento se debe hacer una monitorización especialmente adecuada de los riesgos y el CEIC debe valorar la adecuación de la intensidad y periodicidad de dicha monitorización. Así mismo, es fundamental la adecuación de los criterios de retirada del ensayo para minimizar los riesgos y el CEIC debe revisar también si son suficientemente adecuados los criterios de interrupción del ensayo clínico.

2.8. Difusión de los resultados

La norma de buena práctica clínica referida a la obligación que tiene el promotor de publicar los resultados del ensayo en revistas científicas¹³ es todavía más importante en el caso de los ensayos en pediatría si tenemos en cuenta la escasez de información disponible para tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica habitual.

Por otro lado, es fundamental disponer de registros abiertos de ensayos clínicos que permitan tener acceso a información sobre la investigación en pediatría que esta planificada o en curso. Aunque es cierto que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se responsabiliza de la inclusión en la base de datos

europea de ensayos clínicos EUDRACT de los datos relativos a los ensayos clínicos que se llevan a cabo en el territorio nacional y que la AEMPS tiene su propia base de datos, en ambos casos no son bases de datos de acceso libre y completo. La única base de datos que cumple los requisitos recomendados por la OMS y el Comité de Editores de Revistas Médicas y que se centra en ensayos en pediatría es la del proyecto multiestado europeo DEC-net (www.dec-net.org)¹⁸.

Los CEIC deberían jugar un papel importante apoyando estas iniciativas¹⁹.

3. Bibliografía

1. Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999; 353: 1625.
2. Autret E, Bonati M, Choonara I, Gorodischer R, Guignard JP, Hoppu K, et al. Medicines for children. *Paed Perinatal Drug Ther* 2000; 4: 23.
3. Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 15-18.
4. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use. Issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 353-359.
5. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25: 1-5.
6. Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugrañes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolós, JM. Utilización de medicamentos

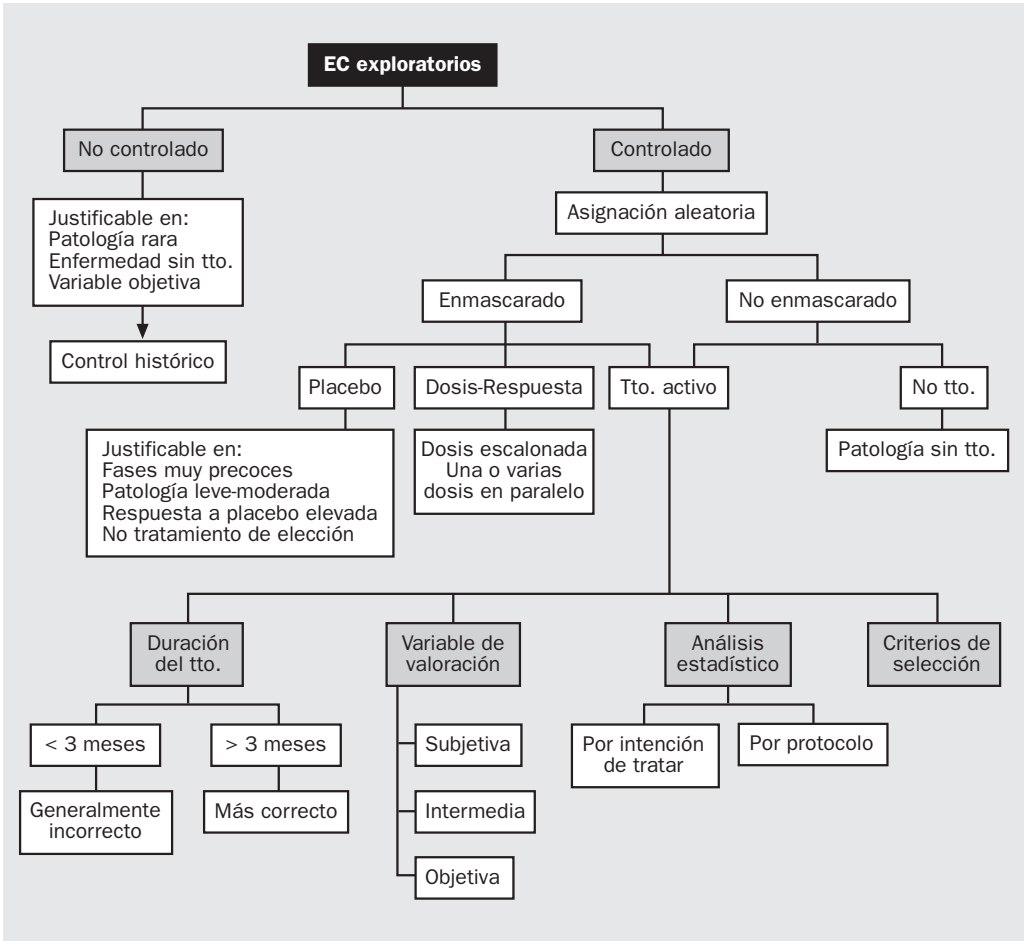
- y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *Ann Esp Pediatr* 2002; 57: 414-419.
7. Still JG. The pediatric research initiative in the United States: implications for global pediatric research. *Drug Inf J* 2000; 34: 207-212.
 8. Koren G, Kearns GL, Reed M, Pons G. Use of healthy children as volunteers in drug studies: the ethical debate. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 147-152.
 9. Kodish E. Informed consent for pediatric research: is it really possible? *J Pediatr* 2003; 142: 89-90.
 10. Morton NS. Ethical issues in research with children in the UK. *Paed Perinatal Drug Ther* 2001; 4: 135-139.
 11. Medicines for children – The European pediatric initiative. <http://www.emea.eu.int/htms/human/peg/pegfaq.htm>
 12. ICH Topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (CPMP/ICH/2711/99). EMEA 2000.
 13. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* 2004; 33: 5429-5443.
 14. Cadwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364: 803-811.
 15. Edwards SD, McNamee MJ. Ethical concerns regarding guidelines for the conduct of clinical research on children. *J Med Ethics* 2005; 31: 351-354.
 16. Shah S, Whittle A, Wilfond B, Gensler G, Wendler D. How do institutional review boards apply the federal risk and benefits standards for pediatric research. *JAMA* 2004; 291: 476-482.
 17. Wendler D, Belsky L, Thompson K, Emanuel EJ. Quantifying the federal minimal risk standard. Implications for pediatric research without a prospect of direct benefit. *JAMA* 2005; 294: 826-832.
 18. Proyecto DEC-net. <http://www.dec-net.org>.
 19. Danés I, Fuentes I, Arnau JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 212-214.

SECCIÓN IV

Algoritmos

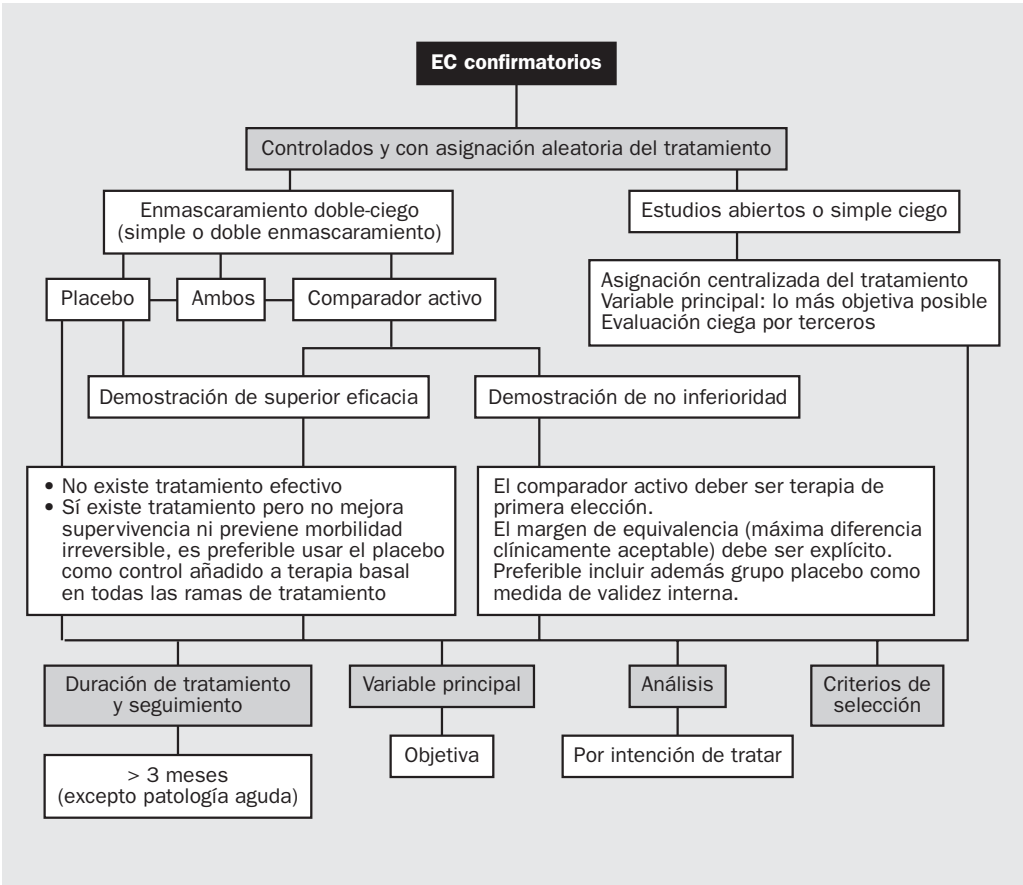
Algoritmo para la evaluación de los aspectos metodológicos: ensayos clínicos exploratorios

I. Galende



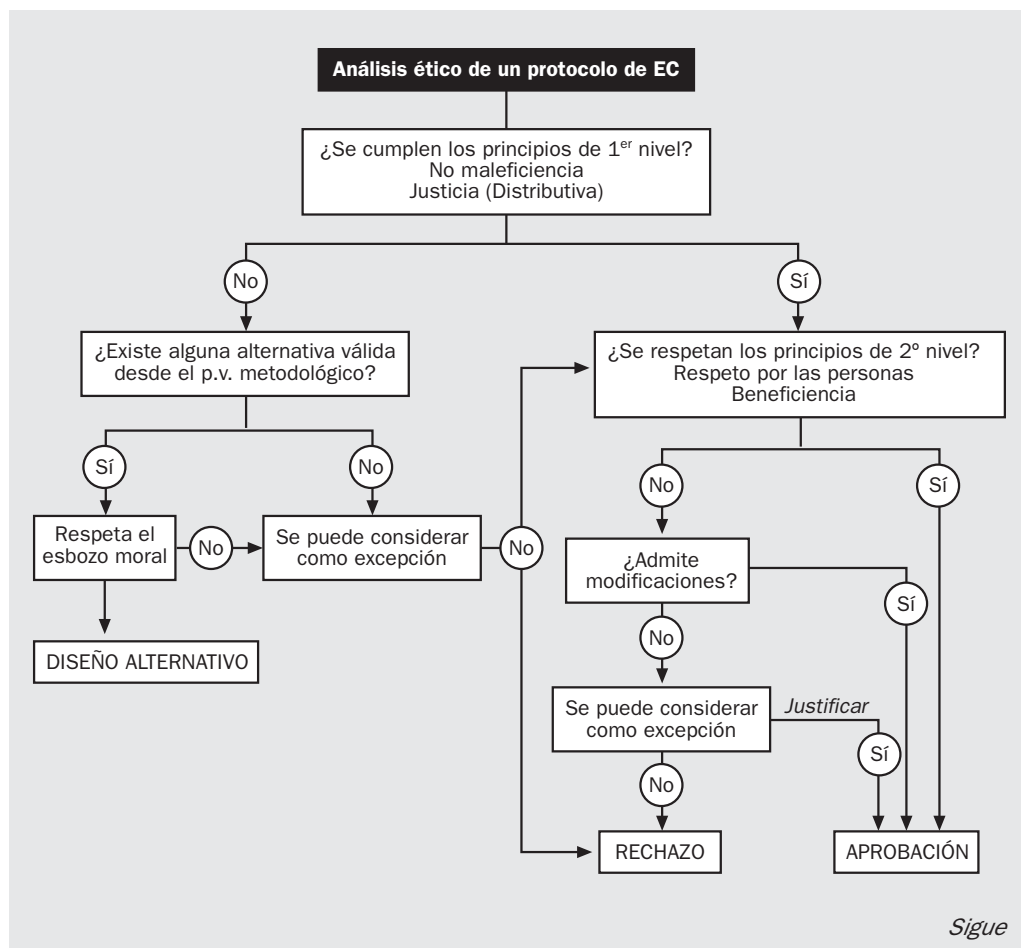
Algoritmo para la evaluación de los aspectos metodológicos: ensayos clínicos confirmatorios

J. Iñigo



Algoritmos para la evaluación de los aspectos éticos

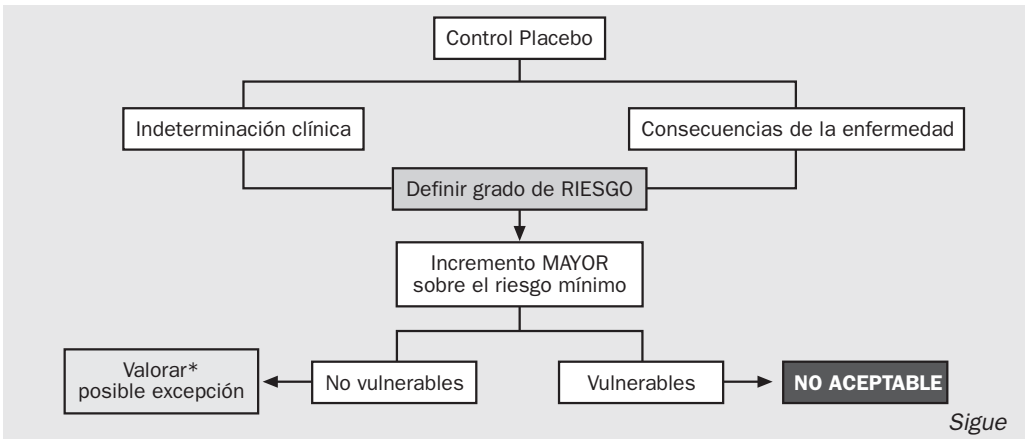
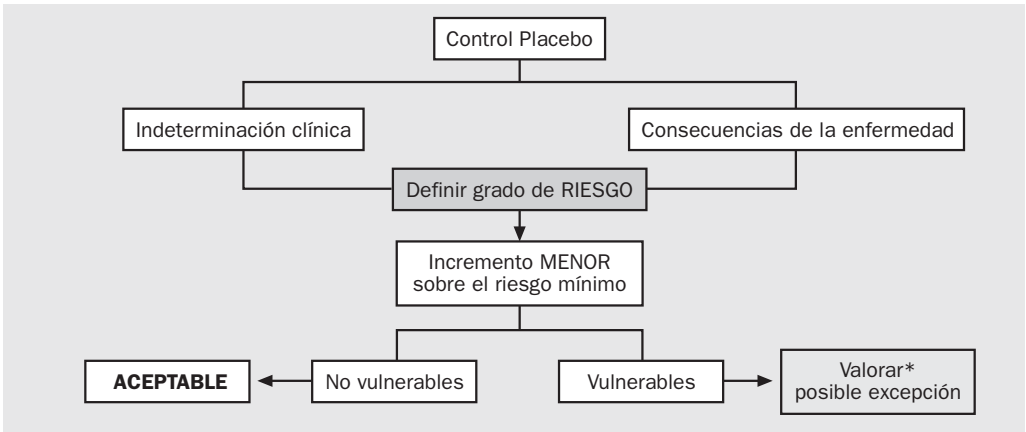
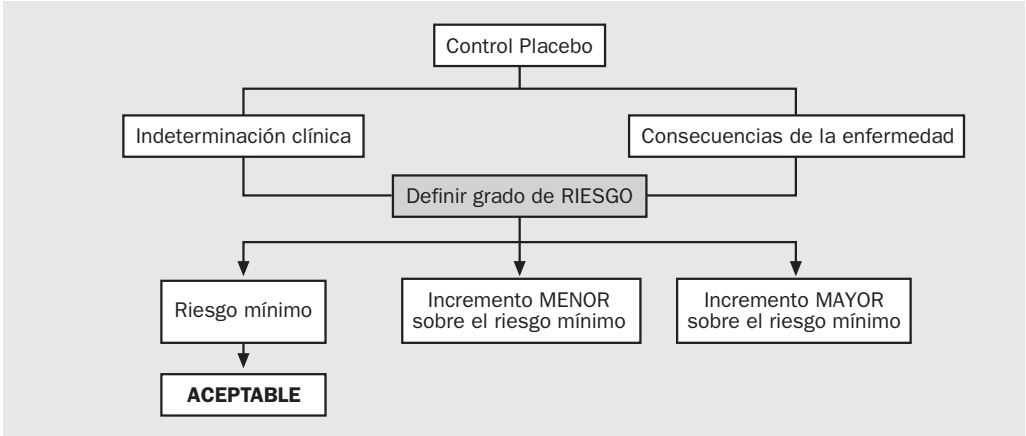
1. Análisis por principios*



*Tomado de FJ de Abajo. Ensayos clínicos en niños: aspectos éticos. Rev Esp Pediatr 2000; 56: 27-38. Modificado por I. Galende.

2. Valoración ética del uso de placebo - I

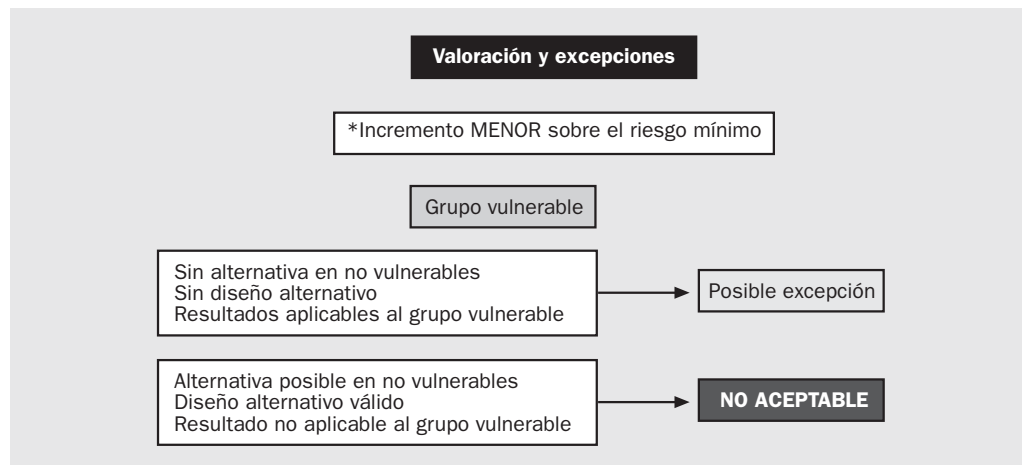
F.J. de Abajo (Comunicación personal)



Sigue

3. Valoración ética del uso de placebo - II

F.J. de Abajo (Comunicación personal)



Justificación de placebo como comparador. Propuesta de algoritmo

ABFyC*

<i>Clinical Equipoise</i>	Enfermedad grave	Enfermedad moderada	Enfermedad leve
SÍ	Mínimo ¹	Mínimo ¹	Mínimo
DUDOSA ²	Mínimo ¹	Mínimo ¹	Mínimo
NO	Superior ³	Superior ³	Mínimo

1. Programar análisis intermedios; 2. Tratar de definirla (metaanálisis u otros); 3. Minimizar los posibles riesgos: Criterios de retirada precoz, medicación de rescate, periodo de observación breve, variables intermedias validadas.

*Asociación de Biomédica Fundamental y clínica, 1996. (Referencia bibliográfica nº 7 del capítulo 2)

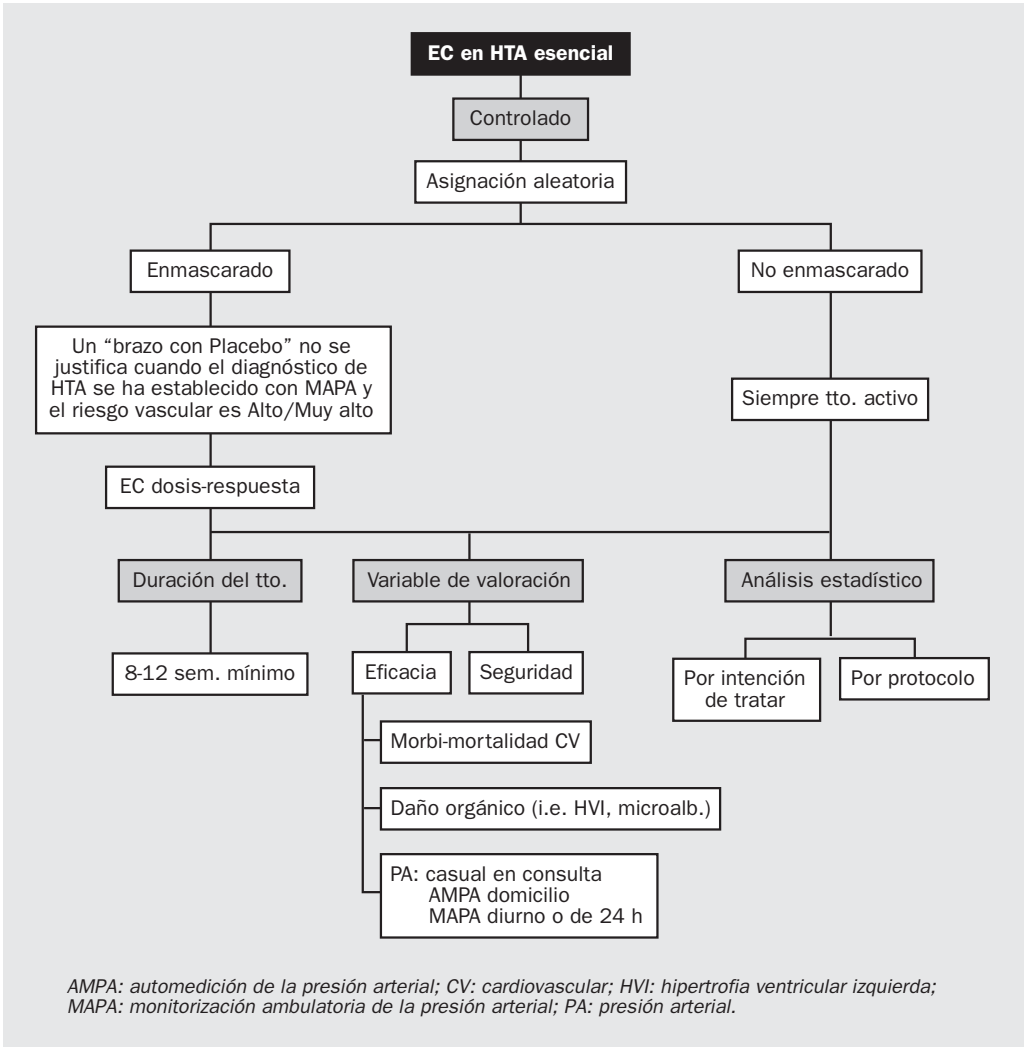
Lista guía para la evaluación de los aspectos legales en los ensayos clínicos con medicamentos

F. de Montalvo

	Sí	No	Incorrecto	No aplicable
HOJA INFORMACIÓN				
Título ensayo	☐	☐	☐	☐
Identificación promotor	☐	☐	☐	☐
Extensión adecuada y no excesiva	☐	☐	☐	☐
Información carácter experimental tratamiento	☐	☐	☐	☐
Descripción clara y no excesivamente prolíja objetivos, procesos y riesgos	☐	☐	☐	☐
Explicación del placebo	☐	☐	☐	☐
Mención expresa a la existencia de alternativas	☐	☐	☐	☐
Beneficios que no inciten a participar	☐	☐	☐	☐
Identificación aseguradora y número póliza	☐	☐	☐	☐
No cláusulas que limiten derechos de reclamación	☐	☐	☐	☐
Mención pago investigador	☐	☐	☐	☐
Sumisión expresa a la Ley protección datos	☐	☐	☐	☐
Garantía misma protección datos extranjero	☐	☐	☐	☐
Método de disociación datos	☐	☐	☐	☐
Acceso historia sólo por personas legitimadas	☐	☐	☐	☐
Medidas a adoptar ante acontecimientos adversos	☐	☐	☐	☐
Mención expresa revocación	☐	☐	☐	☐
Espacio datos investigador (nombre, tfno, ...)	☐	☐	☐	☐
HOJA CONSENTIMIENTO				
No contradicción con contenido información	☐	☐	☐	☐
No oral y testigos cuando se exijan cuadernos de calidad de vida	☐	☐	☐	☐
Mención expresa revocación	☐	☐	☐	☐
SEGURO				
Título ensayo correcto	☐	☐	☐	☐
Mención expresa centro	☐	☐	☐	☐
Mención expresa investigador	☐	☐	☐	☐
Límites cobertura, al menos, igual a los exigidos en Real Decreto	☐	☐	☐	☐
No cláusulas limitativas cobertura (exclusiones, franquicias, ...)	☐	☐	☐	☐
Compromiso renovación pólizas periodo anual	☐	☐	☐	☐

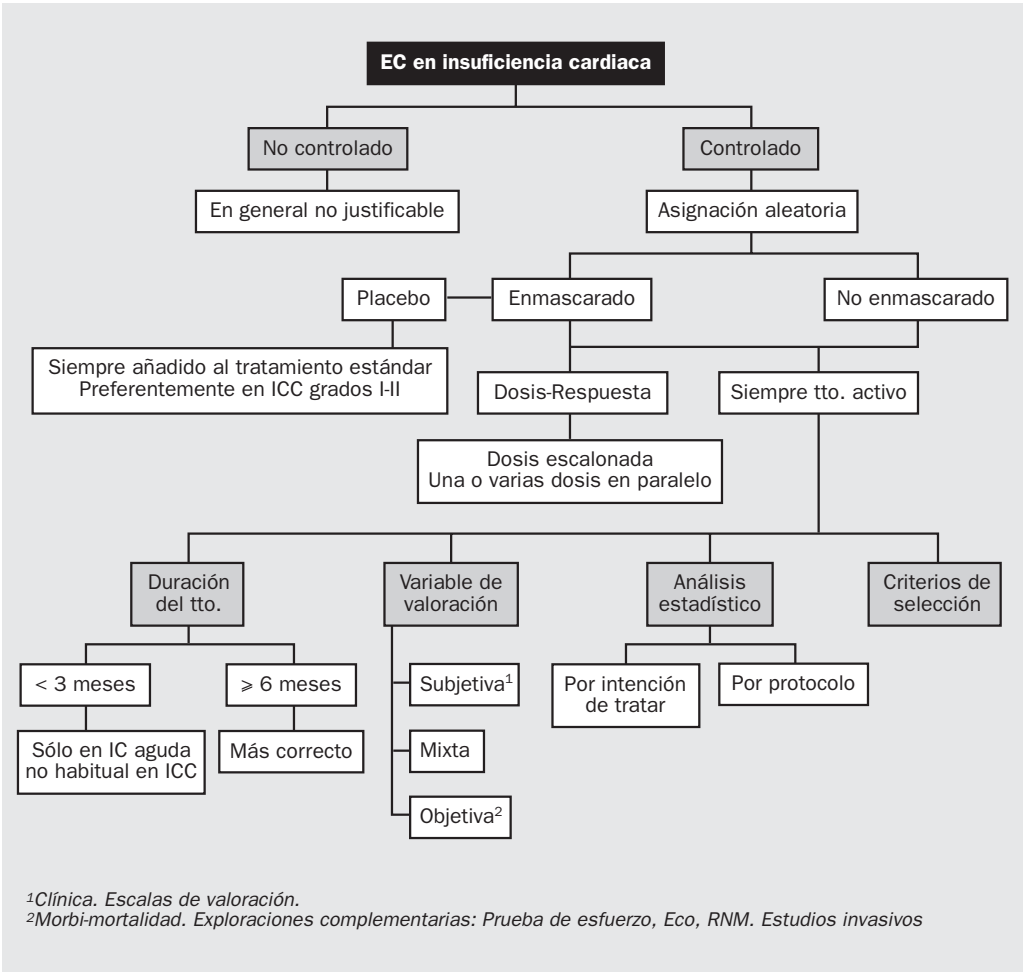
Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en hipertensión arterial

J. García Puig



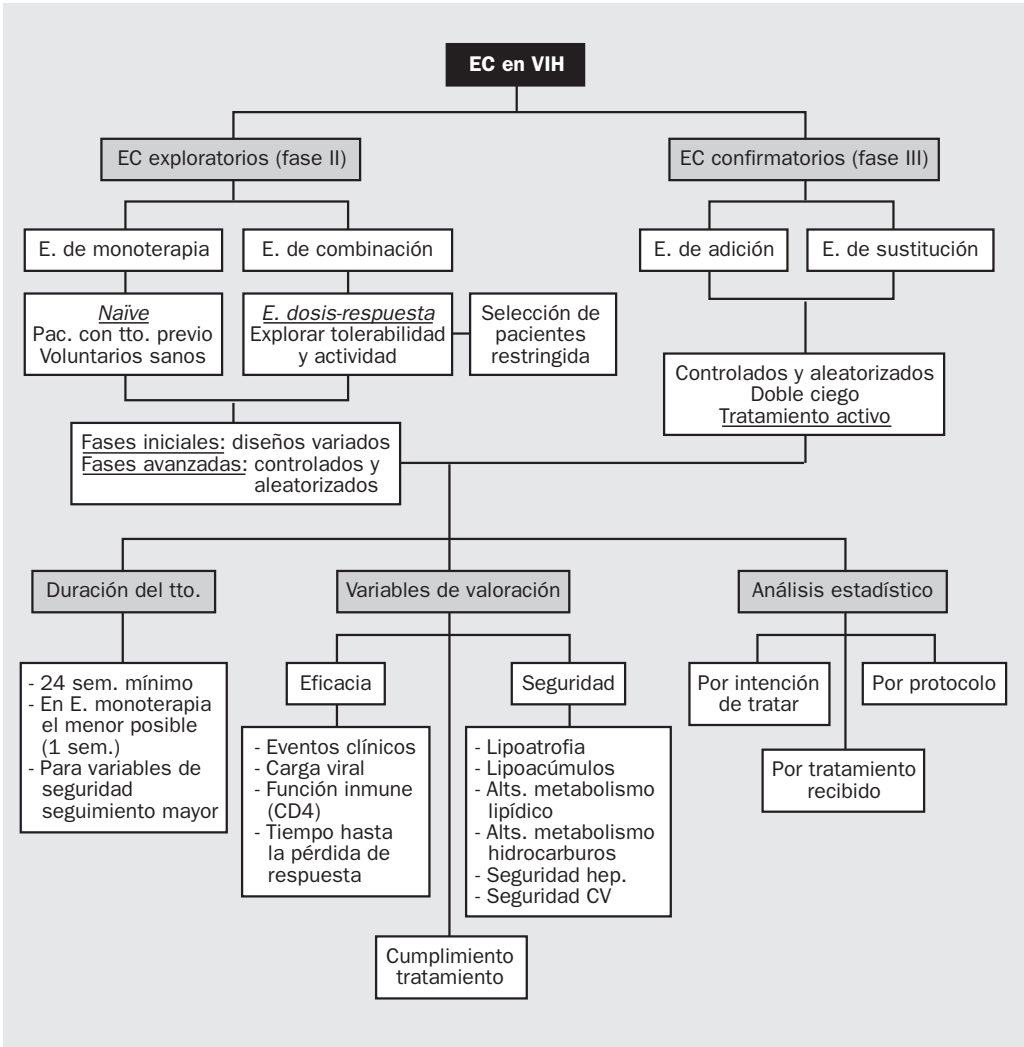
Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca

A. Fuertes



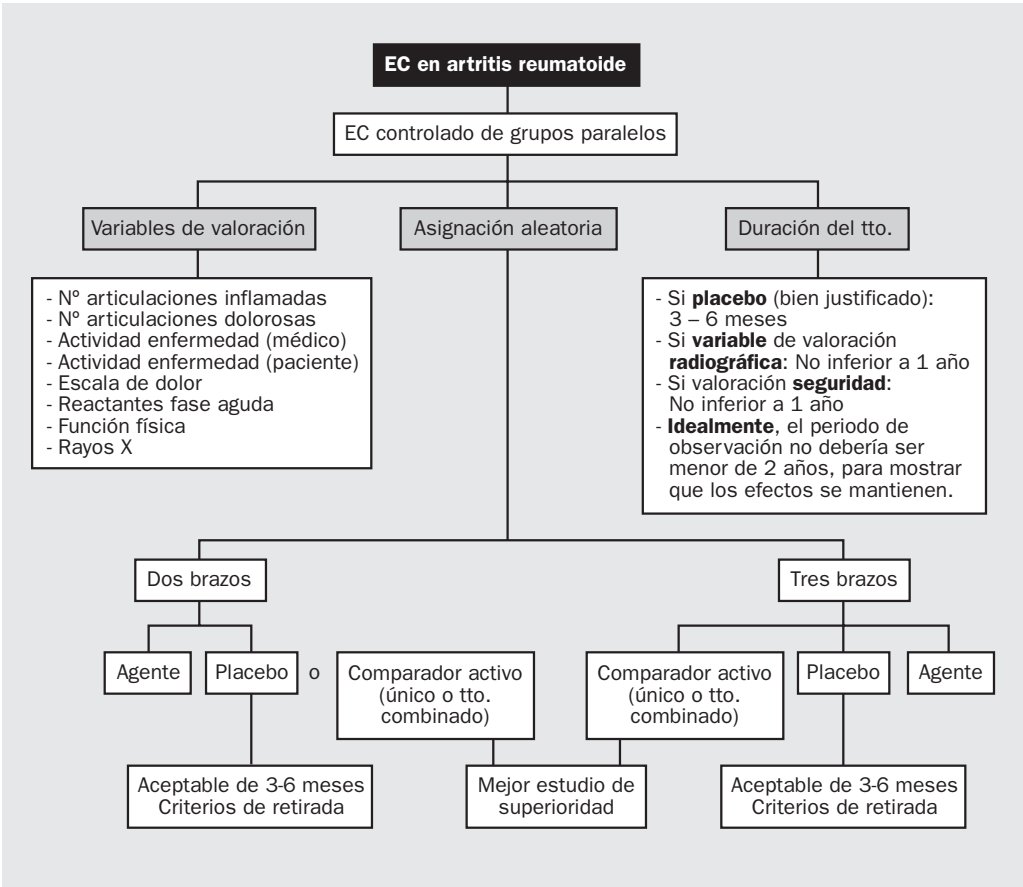
Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en SIDA

B. Mahílló



Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en artritis reumatoide

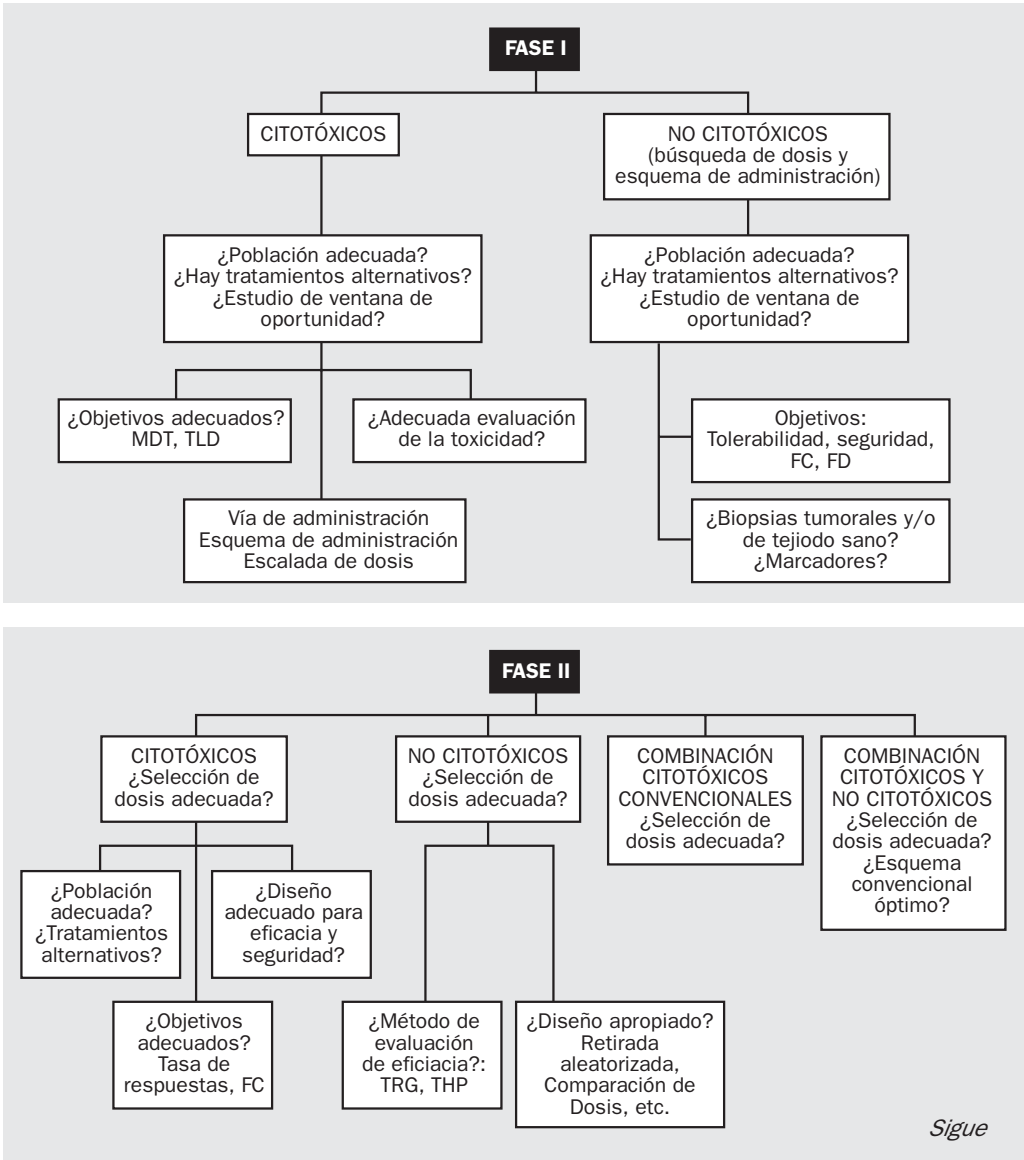
D. Vigil



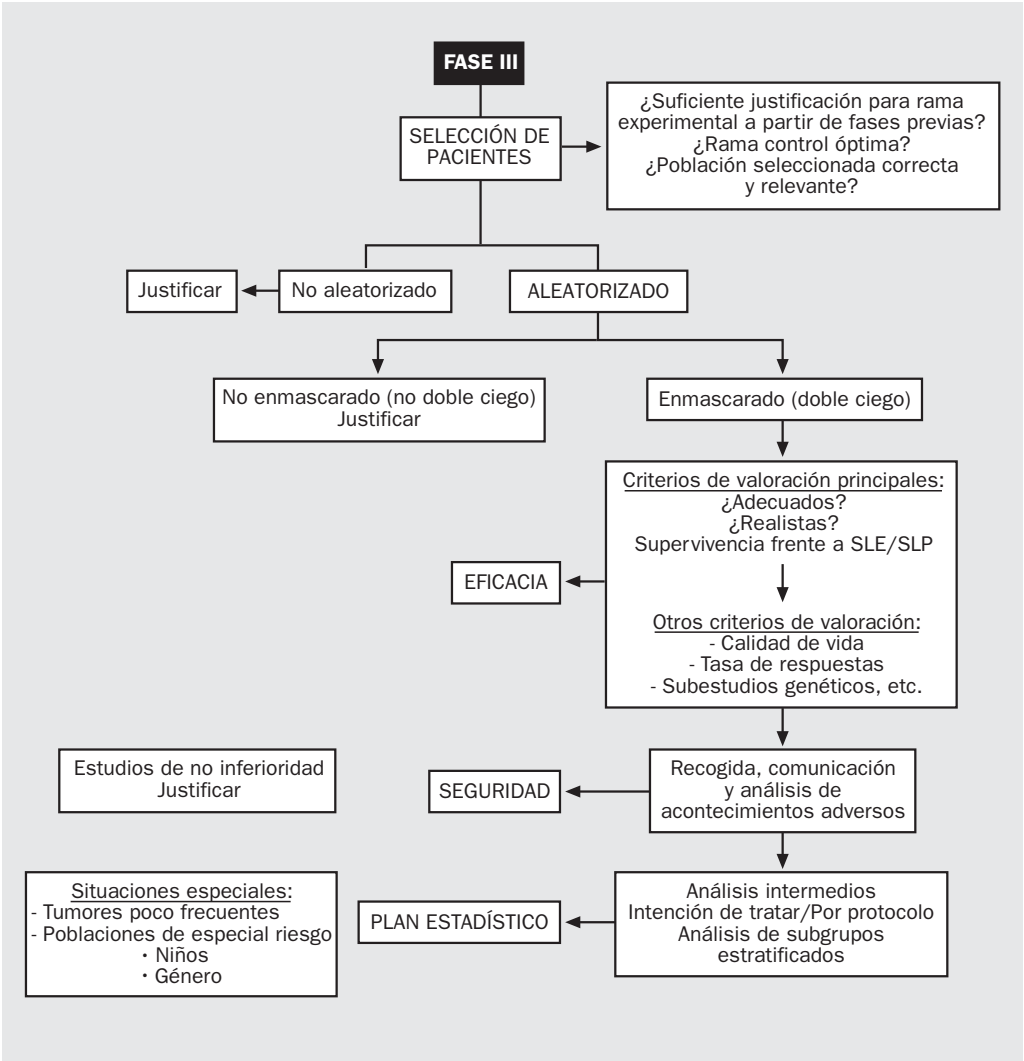
Algoritmos para la evaluación de ensayos clínicos en oncología

J.E. Alés

1. EC exploratorios. Fases I / II

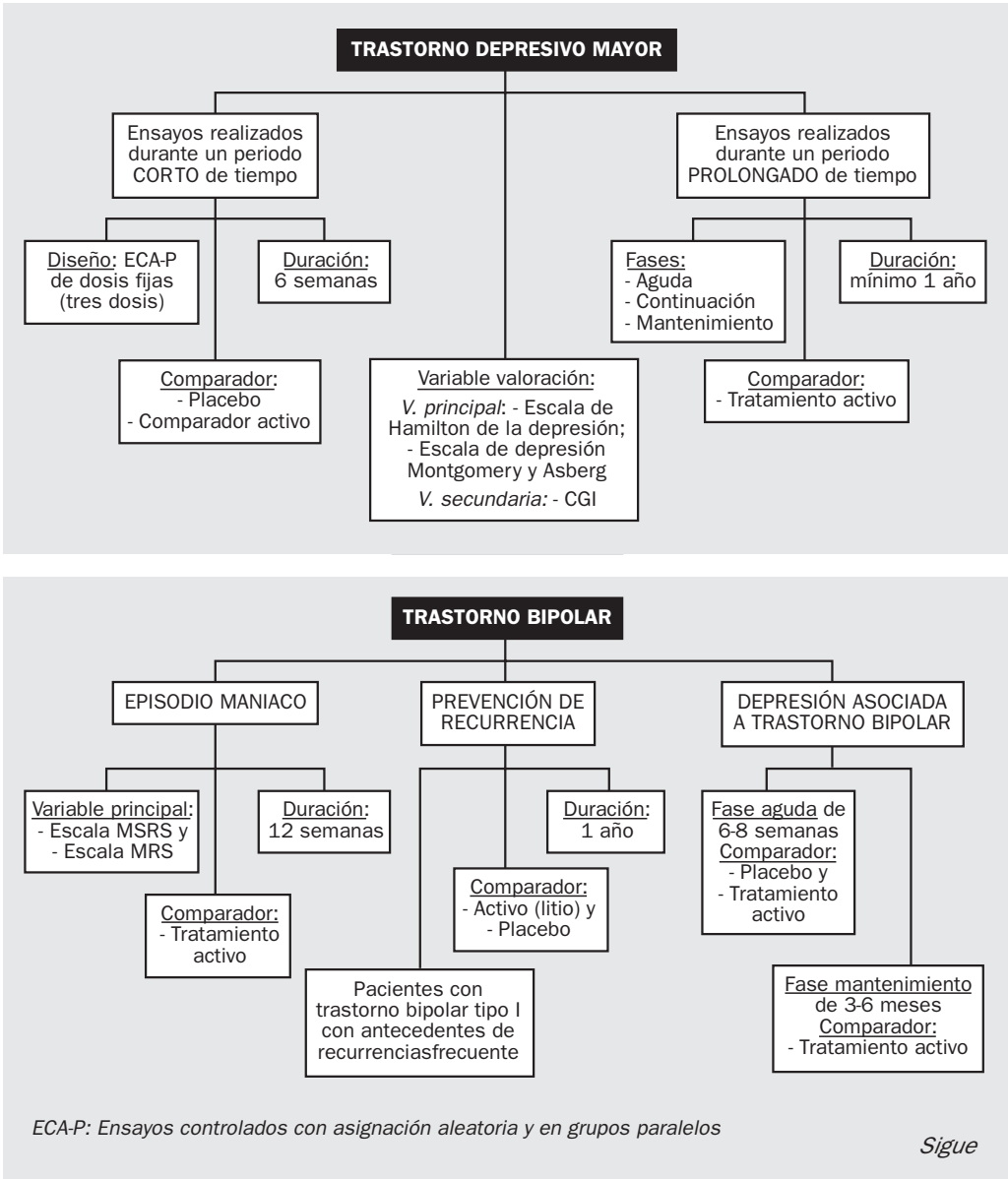


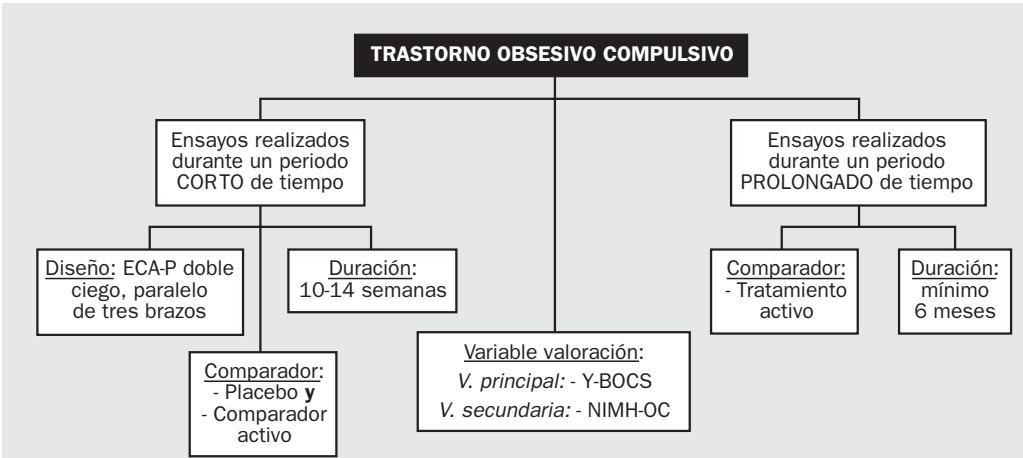
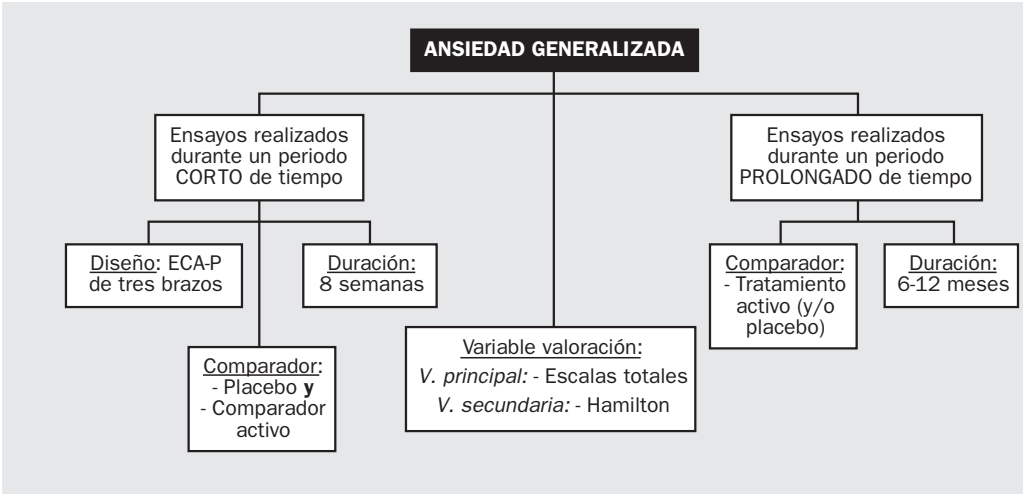
2. EC confirmatorios. Fase III



Algoritmos para la evaluación de ensayos clínicos en psiquiatría

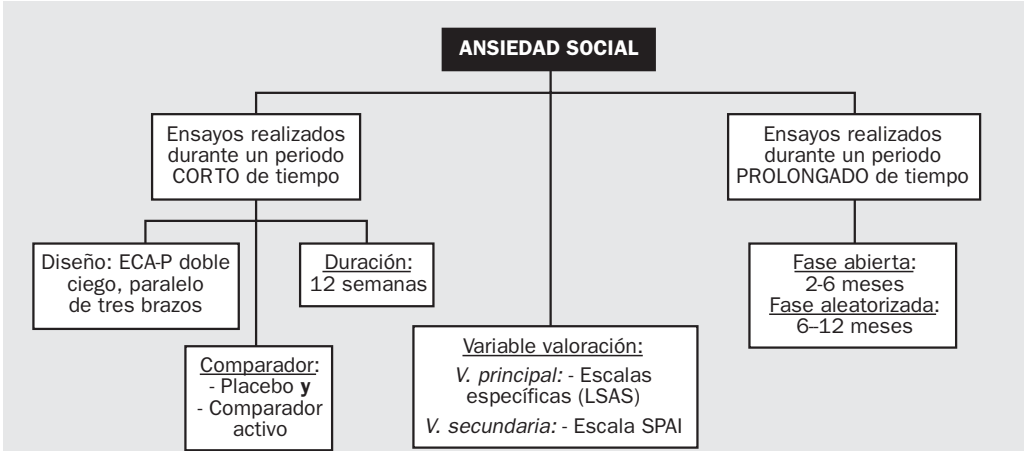
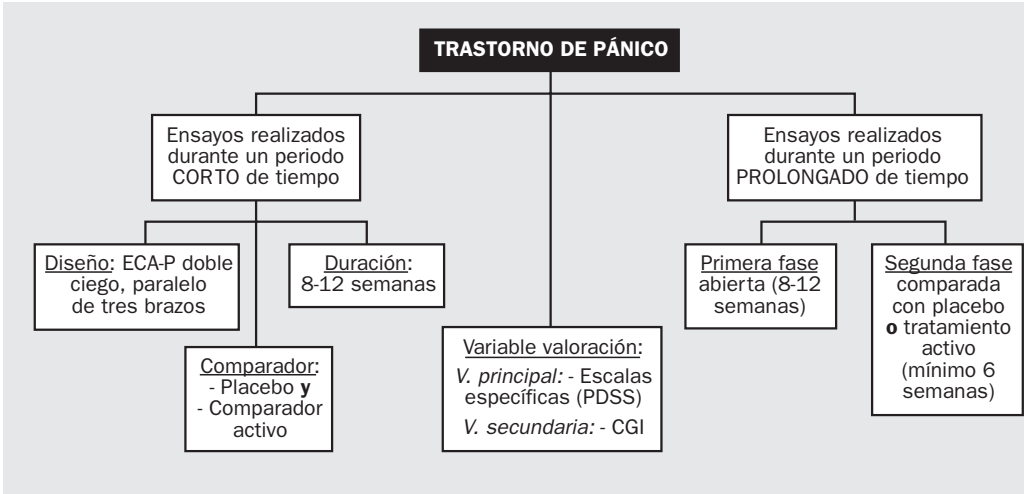
I. Alfonso





ECA-P: Ensayos controlados con asignación aleatoria y en grupos paralelos

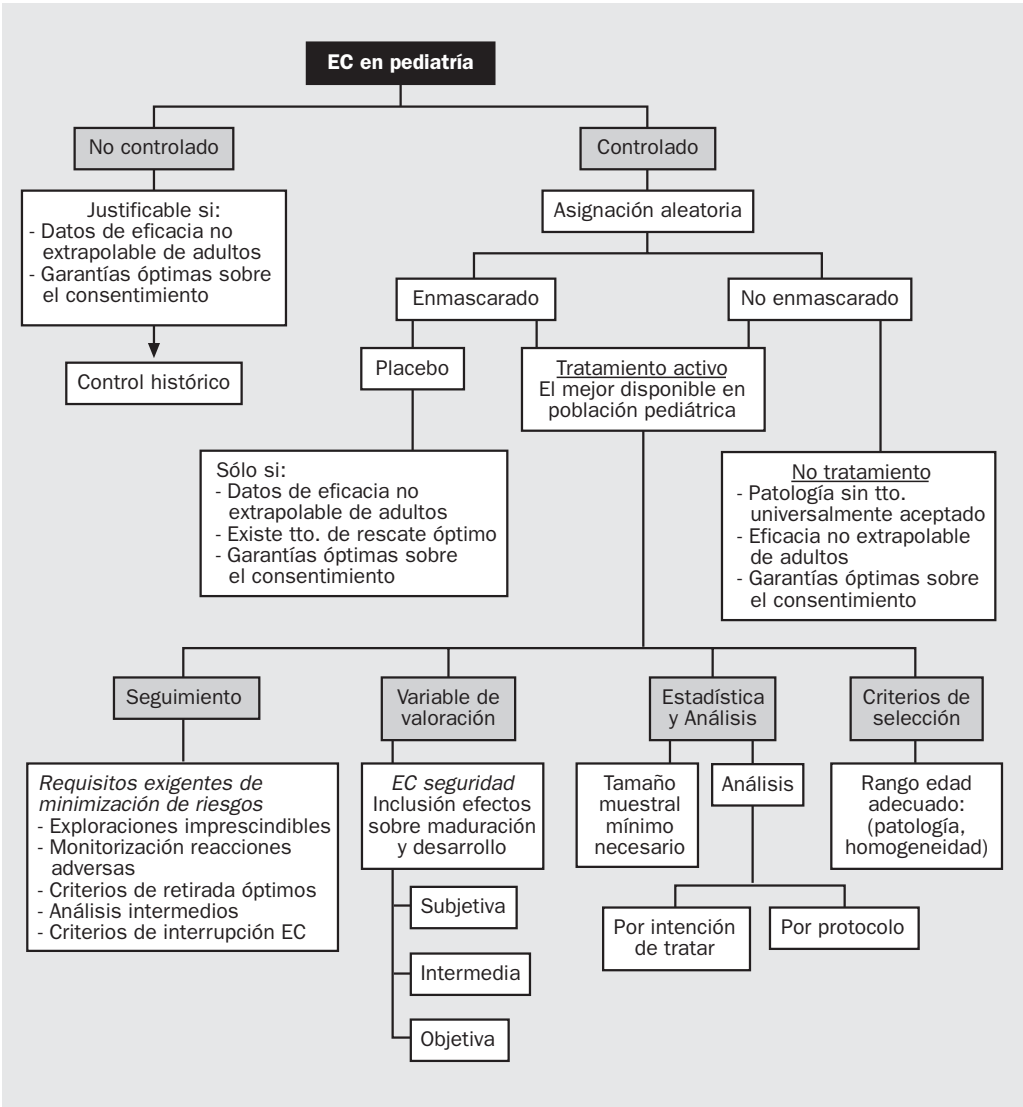
Sigue



ECA-P: Ensayos controlados con asignación aleatoria y en grupos paralelos

Algoritmo para la evaluación de ensayos clínicos en pediatría

J.M. Arnau



SECCIÓN V

Anexos

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

(BOE núm. 178, de 27-07-2006)

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

I

La Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento pretendía, según se señala en su exposición de motivos, dotar a la sociedad española de un instrumento institucional que le permitiera esperar confiadamente que los problemas relativos a los medicamentos fueran abordados por cuantos agentes sociales se vieran involucrados en su manejo, (industria farmacéutica, profesionales sanitarios, poderes públicos y los propios ciudadanos), en la perspectiva del perfeccionamiento de la atención a la salud. Los quince años transcurridos desde la aprobación de la citada Ley permiten afirmar que se ha alcanzado en gran parte el objetivo pretendido consagrándose la prestación farmacéutica como una prestación universal.

La prestación farmacéutica comprende los medicamentos y productos sanitarios y el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban y utilicen de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso y al menor coste posible.

Es necesario hacer una valoración positiva de lo que son y representan los medicamentos y los productos sanitarios para el Sistema Nacional de Salud, por lo que la política farmacéutica desarrollada durante este periodo se ha orientado en la dirección de asegurar su disponibilidad para cubrir las necesidades de los pacientes. A lo largo de estos años se ha completado la descentralización sanitaria prevista en la Ley General de Sanidad de 1986 y así, desde comienzos del año 2002, todas las Comunidades Autónomas han asumido las funciones que venía desempeñando y los servicios que venía prestando el Instituto Nacional de

Salud, lo que supone una descentralización completa de la asistencia sanitaria del Sistema Nacional de Salud, incluida la de la prestación farmacéutica.

En los últimos años el papel de los profesionales del sector ha sido fundamental en estos logros. El médico es una figura central en las estrategias de impulso de la calidad en la prestación farmacéutica dado el papel que se le atribuye en el cuidado de la salud del paciente y, por tanto, en la prevención y el diagnóstico de la enfermedad, así como en la prescripción, en su caso, de tratamiento con medicamentos. El trabajo que los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios realizan en los procedimientos de atención farmacéutica también tiene una importancia esencial ya que asegura la accesibilidad al medicamento ofreciendo, en coordinación con el médico, consejo sanitario, seguimiento farmacoterapéutico y apoyo profesional a los pacientes.

El desafío actual es asegurar la calidad de la prestación en todo el Sistema Nacional de Salud en un marco descentralizado capaz de impulsar el uso racional de los medicamentos y en el que el objetivo central sea que todos los ciudadanos sigan teniendo acceso al medicamento que necesiten, cuando y donde lo necesitan, en condiciones de efectividad y seguridad.

II

Durante estos años, la modificación de la configuración jurídica y la composición de las estructuras de la Unión Europea, obligada por los nuevos retos y necesidades emergentes, ha afectado a la regulación, entre otros, del sector farmacéutico, obligando a nuestro país a revisar la normativa interna vigente. Por este motivo se incorporan a través de esta Ley a nuestro ordenamiento jurídico 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 medicamentos

de uso humano, y la Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/82/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. Además, también se asegura la armonización de nuestra normativa con el Reglamento (CE) 726/2004, por el que se establecen los 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.

La experiencia derivada de la aplicación de la Ley 25/1990 ha puesto en evidencia la necesidad de intensificar la orientación de la reforma en torno a dos ideas-fuerza: la ampliación y reforzamiento de un sistema de garantías que gire en relación a la autorización del medicamento y la promoción del uso racional del mismo. Es de señalar que la citada Ley se refería ya a la primera de ellas al establecer la exigencia de garantía de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Sin embargo, el desarrollo tecnológico, la globalización y el acceso a la información así como la pluralidad de agentes que progresivamente intervienen en el ámbito de la producción, distribución, dispensación y administración de medicamentos aconsejan en estos momentos, además de intensificar dichas garantías, ampliarlas a la transparencia y objetividad de las decisiones adoptadas así como al control de sus resultados.

La transferencia de competencias a las Comunidades Autónomas en materia de sanidad iniciada con anterioridad a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, se ha ampliado y extendido a todas las Comunidades Autónomas con posterioridad a la entrada en vigor de la citada Ley. La gestión de las Comunidades Autónomas en materia de sanidad comprende un amplio espectro de políticas en cuanto a prioridades en el tratamiento de los problemas de salud, introducción de nuevas tecnologías y nuevos tratamientos, promoción de las alternativas más eficientes en los procesos diagnósticos y terapéuticos desarrollados por los profesionales de las respectivas Comunidades Autónomas, así como en políticas de rentas que afectan a los sistemas retributivos y de incentivos económicos a profesionales y centros sanitarios, todo ello dentro del amplio margen que corresponde al ejercicio de las competencias asumidas en el marco de los criterios establecidos por la Ley 16/2003, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, y demás normativa estatal sobre la materia.

Además, el Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud establece diversas estrategias que se incorporan en esta Ley para intensificar el uso racional de los medicamentos, entre las que se pueden señalar las orientadas a ofrecer una información de calidad, periódica e independiente a los profesionales, a garantizar una formación sobre uso racional de los medicamentos a los profesionales sanitarios, al refuerzo de la exigencia de la receta médica como documento imprescindible para la seguridad del paciente o las referidas a la modificación de los prospectos de los medicamentos para hacerlos inteligibles a los ciudadanos, ayudando a la consecución de la necesaria adherencia al tratamiento para que pueda alcanzarse el éxito terapéutico previsto por el médico con la imprescindible cooperación del farmacéutico.

Es necesario que nuestro Sistema garantice a los profesionales sanitarios que la información, la formación y la promoción comercial de los medicamentos tengan como elementos centrales de su desarrollo el rigor científico, la transparencia y la ética en la práctica de estas actividades.

Aunque los medicamentos han contribuido decisivamente a la mejora de la esperanza y al aumento de la calidad de vida, en ocasiones plantean problemas de efectividad y de seguridad que han de ser conocidos por los profesionales por lo que cobra especial relevancia el protagonismo que esta Ley otorga al sistema español de farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud, con un enfoque más innovador, que incorpora el concepto de farmacoepidemiología y gestión de los riesgos, y la garantía de seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo de los medicamentos autorizados.

Los próximos años dibujan un panorama con un sensible aumento de la población, un marcado envejecimiento de la misma y, por tanto, unas mayores necesidades sanitarias derivadas de este fenómeno así como de la cronicación de numerosas patologías. Estas necesidades tienen que garantizarse en un marco riguroso en cuanto a las exigencias de seguridad y eficacia de los medicamentos en beneficio de la calidad asistencial para los ciudadanos.

El crecimiento sostenido de las necesidades en materia de prestación farmacéutica tendrá, por tanto, que enmarcarse necesariamente en estrategias de uso racional de los medicamentos y de control del gasto farmacéutico, que permitan seguir asegurando una

prestación universal de calidad contribuyendo a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

En este sentido, la Ley considera necesario que la financiación selectiva y no indiscriminada de medicamentos se realice en función de la utilidad terapéutica de los mismos y de su necesidad para mejorar la salud de los ciudadanos.

Se modifica también en esta Ley el sistema de precios de referencia para posibilitar los necesarios ahorros al Sistema Nacional de Salud y asegurar la previsibilidad, la estabilidad y la gradualidad en el impacto para la industria farmacéutica, afectando a todos los medicamentos en fase de madurez en el mercado.

La aparición en estos años de los medicamentos genéricos, productos de eficacia clínica demostrada y más económicos al haber expirado el periodo de exclusividad de datos del medicamento original, asegura idénticas condiciones de calidad, seguridad y eficacia a menor precio. Por ello, en este objetivo de sostenibilidad, las medidas incorporadas en esta Ley pretenden eliminar los obstáculos que dificultan una mayor presencia de estos medicamentos en el mercado, equiparando la situación española con la de otros países de nuestro entorno.

Esta Ley aborda todos estos elementos e incorpora a la prestación farmacéutica las novedades pertinentes, las más relevantes de las cuales se señalan a continuación.

III

El título I aborda las disposiciones generales de la Ley, definiendo con precisión su ámbito de aplicación, extensivo tanto a los medicamentos de uso humano como veterinario, y las garantías de abastecimiento y dispensación que han de procurar laboratorios farmacéuticos, almacenes mayoristas, oficinas de farmacia y demás agentes del sector. Particularmente novedosa es la regulación de las garantías de independencia de los profesionales del sector, que se traduce básicamente en una más precisa definición de los supuestos en que pueden surgir conflictos de intereses, de la que es fiel reflejo la prohibición de conceder cualquier tipo de incentivo, bonificación, descuento no permitido, prima u obsequio por parte de quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de medicamentos y productos sanitarios. Como reconoce la Directiva 2001/83/CE, no debe permitirse otorgar, ofrecer o prometer a las per-

sonas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y en el marco de la promoción de los mismos frente a dichas personas, primas, ventajas pecuniarias o ventajas en especie. El título se cierra con normas relativas a la defensa y protección de la salud pública y a la colaboración y participación interadministrativa.

IV

El título II, «De los medicamentos», contempla a lo largo de seis capítulos la regulación de todos los aspectos relacionados con los mismos.

El capítulo I aborda una serie de modificaciones que traen causa de las directivas mencionadas, entre las que cabe destacar el abandono del concepto de especialidad farmacéutica sobre el que ha venido asentándose la normativa española, y que afecta a la definición de los medicamentos legalmente reconocidos, la nueva definición de medicamento de uso humano, el concepto de genérico armonizado en la Unión Europea y la incorporación de la definición de medicamento de uso veterinario.

El capítulo II incorpora criterios europeos de protección de la innovación, investigación y desarrollo, para colaborar en el fomento de la competitividad del sector en España. Particular importancia reviste el nuevo sistema de exclusividad de datos, diverso y plenamente respetuoso con la necesaria protección de la propiedad intelectual e industrial asociadas a la innovación, al tiempo que promueve la disponibilidad rápida de genéricos en el mercado. De acuerdo con el mismo, el solicitante de un producto genérico puede presentar la solicitud de autorización transcurridos ocho años como mínimo desde que se autorizó el medicamento de referencia en cualquier Estado miembro de la Unión Europea, lo que permitirá ir realizando la evaluación y tramitación administrativa para su autorización, si bien se garantiza el cumplimiento del periodo armonizado de exclusividad de los datos de la innovación al establecer que no podrá comercializar el medicamento hasta transcurridos diez años, u once si obtiene una indicación adicional con beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

Este régimen de protección se completa, como no podía ser de otra manera, con la incorporación, con fines aclaratorios, mediante la oportuna modificación de la Ley de Patentes, de la denominada «cláusula o estipulación Bolar», según la cual no se considera vio-

lación del derecho de patente la realización con fines experimentales de los estudios y ensayos necesarios para la autorización de medicamentos genéricos. Además, se incorpora la habilitación para, reglamentariamente, abrir la posibilidad de introducir en el mercado los medicamentos genéricos con marca, como consecuencia de la nueva regulación europea.

Es importante también la incorporación del concepto de «autocuidado de la salud» relacionado con la calificación de medicamentos como medicamentos no sujetos a prescripción médica. Se trata de adaptar la redacción de la Ley a la realidad social del siglo XXI, en la que cada vez tiene más importancia el uso de medicamentos sin prescripción en las condiciones que se establecen, pero que debe ser realizada en el marco de un uso racional del medicamento, a cuyos fines es imprescindible el papel del farmacéutico en todo lo relacionado con una automedicación responsable.

El capítulo III regula los medicamentos veterinarios, lo que constituye una auténtica novedad de la Ley, que acoge una concepción de estos medicamentos alejada de la consideración de medicamentos especiales. Se regulan como medicamentos dotados de características propias, toda vez que por efecto de la normativa comunitaria europea de aplicación, los citados medicamentos han de cumplir las garantías generales de calidad, seguridad y eficacia para la salvaguardia de la salud y el bienestar de los animales, así como la salud pública. Por este motivo se ha considerado necesario incorporar a la Ley un capítulo donde se regulen específicamente los aspectos fundamentales de estos medicamentos.

Asimismo, se incorpora como regla general la exigencia de prescripción veterinaria previa a la dispensación de medicamentos destinados a los animales productores de alimentos y se regula el sistema español de farmacovigilancia veterinaria, necesario por cuanto la Directiva 2001/82/CE impone el necesario reforzamiento de los sistemas de farmacovigilancia.

El capítulo IV se refiere a las garantías sanitarias de las fórmulas magistrales y preparados oficinales. Las primeras son preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación. Los preparados oficinales deberán cumplir determinadas condiciones, entre las

que destaca la necesidad de presentarse y dispensarse bajo principio activo, denominación común internacional (DCI) o, en su defecto, denominación común o científica y en ningún caso bajo marca comercial.

El capítulo V regula las garantías sanitarias de los medicamentos especiales, entendiendo como tales a aquellos medicamentos que por sus características particulares requieren una regulación específica. En esta categoría se incluyen las vacunas y demás medicamentos biológicos, los medicamentos de origen humano, los medicamentos de terapia avanzada, los radiofármacos, los medicamentos con sustancias psicoactivas con potencial adictivo, los medicamentos homeopáticos, los de plantas medicinales y los gases medicinales. De entre todos ellos, debe destacarse a los medicamentos de terapia celular. El texto pretende aclarar que la Ley y la normativa europea relativa a garantías y condiciones de autorización serán aplicables sólo a los que se fabriquen industrialmente; el resto de medicamentos, que no estén destinados a la producción industrial, aún cuando concurren en ellos las características y condiciones establecidas en las definiciones de «medicamento de terapia génica» o de «medicamento de terapia celular somática», tendrán la regulación que reglamentariamente se determine.

En materia de farmacovigilancia, tanto de medicamentos de uso humano como de uso veterinario, el capítulo VI regula las actividades de salud pública tendientes a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de sus posibles efectos adversos, siendo de destacar el sistema español de farmacovigilancia, en el que las Administraciones sanitarias han de realizar lo necesario para recoger, elaborar y, en su caso, procesar toda la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los mismos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar su seguridad.

V

El título III regula, bajo la rúbrica «de las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano», los ensayos clínicos con medicamentos. Destaca como novedad, y como garantía de transparencia, la posibilidad de que la Administración sanitaria pueda publicar los resultados de los ensayos clínicos cuando

dicha publicación no se haya llevado a cabo por el promotor del mismo en plazo y siempre que los citados resultados permitan concluir que el producto presenta modificaciones de su perfil de eficacia o de seguridad; y ello, porque se toma en especial consideración el interés que, tanto para los pacientes que han participado en el ensayo como para los médicos y para la población en general, reviste el poder conocer los resultados del mismo, si de éstos se deriva que el medicamento plantea problemas de eficacia o de seguridad. Además, se mantiene el régimen de autorización administrativa previa, respetando los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica, y la necesidad de que se cumplan las normas de buena práctica clínica como requisitos indispensables para garantizar la idoneidad del ensayo. Del mismo modo se mantienen las garantías de indemnización para los sujetos que pudieran verse perjudicados por su participación en los ensayos clínicos mediante la exigencia del aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquéllos.

Por otra parte, la Ley faculta al Ministerio de Sanidad y Consumo para el desarrollo de acciones que permitan que los Comités Éticos de Investigación clínica acreditados por las Comunidades Autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos en el conjunto del Sistema Nacional de Salud.

VI

Las novedades introducidas en el capítulo I del título IV se orientan, conforme exige la normativa comunitaria de aplicación, a garantizar la calidad de los medicamentos de uso humano y veterinario disponibles en el mercado, exigiendo que se respeten los principios relativos a las prácticas correctas de fabricación de estos medicamentos.

Por ello, se incorpora en esta Ley la autorización administrativa a las entidades que fabriquen medicamentos para su exportación y a las que fabriquen productos intermedios, así como la obligación para los fabricantes de principios activos utilizados como materias primas de cumplir las normas de correcta fabricación de las mismas. Por su parte, los laboratorios deberán utilizar únicamente, como materias primas, principios activos fabricados de conformidad con las directrices detalladas en las normas de correcta fabricación de dichas materias primas.

El capítulo II refuerza las obligaciones de los almacenes mayoristas, en especial en el ámbito del abastecimiento.

La Ley permite la utilización de estos intermediarios que posibilitan la llegada del medicamento a cualquier parte del territorio en un tiempo mínimo, lo que permite garantizar el acceso del ciudadano al medicamento cuando lo necesite. Precisamente por este motivo deben asumir una serie de obligaciones con el Sistema Nacional de Salud, entre las que debe destacar el tenerlo continuamente abastecido. Además, deben disponer de locales y medios precisos, garantizar la observancia de las condiciones generales o particulares de conservación de los medicamentos, mantener unas existencias mínimas, asegurar plazos de entrega, frecuencia mínima de repartos, cumplir servicios de guardia y prevención de catástrofes, etc.

VII

El título V está dedicado a las garantías sanitarias del comercio exterior de medicamentos, un ámbito que en un marco cada vez más globalizado va adquiriendo una mayor relevancia. Se regulan en este título las importaciones y exportaciones y el régimen de los medicamentos destinados al tratamiento de los viajeros.

VIII

El título VI está dedicado al uso racional de los medicamentos, principio que se concreta en medidas como una nueva regulación de la receta médica o la prohibición de que las actividades relacionadas con el proceso de puesta en el mercado de un medicamento tengan por finalidad aumentar las capacidades físicas de los deportistas. En relación con la receta médica, es destacable la previsión que contiene la Ley, que atribuye al médico u odontólogo en exclusiva la facultad de prescribir medicamentos, tendente a erradicar prácticas no deseables. La receta médica se configura como una auténtica garantía de servicio profesional para el paciente, por lo que el farmacéutico dispensará con receta aquellos medicamentos que la requieran y no podrá prescribir por sí mismo un medicamento que precise de receta médica, pero sí colaborar en el seguimiento farmacoterapéutico de los tratamientos prescritos, a través de los procedimientos de la atención farmacéutica.

La Ley contiene una precisa y concreta regulación de las obligaciones de trazabilidad. Se impone la obli-

gación, tanto a laboratorios como a almacenes mayoristas y oficinas de farmacia, de garantizar la adecuada trazabilidad de los medicamentos, como medida que coadyuva tanto a evitar un eventual desabastecimiento como a suministrar una precisa información sobre el destino último de los medicamentos comercializados en España. Como reconoce la Directiva 2004/27/CE, es necesario controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, desde su fabricación o su importación hasta su despacho al público, de forma que quede garantizado que los medicamentos se conservan, transportan y manipulan en condiciones adecuadas. Las disposiciones que conviene adoptar con este objetivo facilitarán considerablemente la retirada del mercado de productos defectuosos y permitirán luchar más eficazmente contra las imitaciones fraudulentas.

Por otra parte, se adoptan medidas que pretenden reforzar la política de promoción de medicamentos genéricos conforme a lo establecido en el Plan Estratégico de Política Farmacéutica.

IX

El título VII está dedicado a la financiación pública de los medicamentos. Regula el régimen de fijación y revisión de precios industriales y de márgenes de distribución y dispensación, incorporando, como criterio para la fijación de precio, la valoración de la utilidad terapéutica del medicamento y el grado de innovación, consecuencia de la aplicación efectiva del principio de financiación selectiva de medicamentos, principio que debe inspirar la incorporación de todo medicamento al Sistema Nacional de Salud.

Para garantizar la máxima objetividad en la fijación de precios, se tendrán en consideración los informes sobre utilidad terapéutica de los medicamentos que elabore la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, con la colaboración de una red de expertos independientes de reconocido prestigio científico propuestos por las Comunidades Autónomas.

Una de las novedades de este título es la modificación del sistema de precios de referencia. Este sistema de control del gasto farmacéutico es común en los países de nuestro entorno. Sin embargo, en la experiencia de su implantación en nuestro país, en los últimos años se han venido detectando deficiencias en su diseño que con este modelo se intentan paliar. Incorpora como novedades más relevantes la gradualidad

en su impacto, la objetividad, al afectar a todos los medicamentos con más de diez años en el mercado u once si han tenido alguna nueva indicación, y su previsibilidad, lo que determina la configuración de un marco predecible para la industria farmacéutica en nuestro país.

Por último, se dispone la aplicación de la normativa sobre medicamentos a los productos sanitarios que, financiados con fondos públicos, se dispensen, a través de receta oficial del Sistema Nacional de Salud, en territorio nacional.

X

El título VIII de la Ley está dedicado al régimen sancionador en materia farmacéutica, adaptado a las circunstancias actuales del sector y pendiente de revisión desde 1990. Por ello, con base tanto en la normativa comunitaria de reciente aprobación como en la interna de procedimiento administrativo común y en la experiencia acumulada, se considera necesario adaptar el catálogo de infracciones, modificando la calificación de algunas conductas y creando nuevos tipos de conductas sancionadas.

Entre las modificaciones más importantes, se incorporan algunas nuevas como vender medicamentos sujetos a prescripción médica a través de internet, falsificar medicamentos, no comunicar, por parte de los laboratorios farmacéuticos, almacenes mayoristas y oficinas de farmacia, a las Administraciones sanitarias competentes, las unidades de medicamentos vendidas para su dispensación en territorio nacional; incumplir los requisitos que, para la realización de la visita médica, establezca la normativa de las Comunidades Autónomas; incumplir el promotor o investigador de un ensayo clínico, las obligaciones establecidas en la legislación vigente o en las normas de buena práctica clínica, así como la realización de un ensayo clínico sin ajustarse al protocolo aprobado o el incumplimiento por parte del titular de la autorización de comercialización de la presentación de los informes periódicos de seguridad.

Otras infracciones ven agravada su tipificación, como ocurre con la modificación, por parte del titular de la autorización, de cualquiera de las condiciones por las que se otorgó la misma; el ofrecimiento directo o indirecto y la aceptación de cualquier tipo de incentivo, bonificación, descuento no permitido, prima u obsequio, efectuado por quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comer-

cialización de medicamentos, a/de los profesionales sanitarios, con motivo de la prescripción, dispensación y administración de los mismos, o a sus parientes y personas de su convivencia o no disponer las entidades de distribución y dispensación de las existencias de medicamentos adecuadas para la normal prestación de sus actividades o servicios.

XI

El título IX incorpora la acción de cesación, medida procesal importada, por expresa exigencia de la Directiva 98/27/CE, de 19 de mayo de 1998, del derecho comunitario europeo, y concebida para aquellos casos en los que la publicidad de un medicamento de uso humano sea contraria al contenido de la Ley o de sus disposiciones de desarrollo, afectando a intereses colectivos o difusos de los consumidores y usuarios. El objetivo fundamental de la medida es obtener el cese de la actividad contraria a las normas citadas y prohibir su reiteración futura.

XII

El título X recoge la regulación de las tasas correspondientes a los servicios suministrados por la Administración en el ámbito material de la Ley. Este título debe su modificación a la necesidad de adecuarlo a lo previsto por la Ley 4/2004, de 29 de diciembre, de modificación de tasas y de beneficios fiscales de acontecimientos de excepcional interés.

XIII

Por último, el texto regula, en su disposición adicional sexta, las aportaciones al Sistema Nacional de Salud por parte de los laboratorios, calculadas en función de su volumen de ventas. Tales aportaciones se destinan a la investigación en el ámbito de la biomedicina y al desarrollo de políticas de cohesión sanitaria y programas de formación para facultativos médicos y farmacéuticos y de educación sanitaria de la población, para favorecer el uso racional o responsable de medicamentos.

TÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1. *Ámbito de aplicación de la Ley*

1. La Ley regula, en el ámbito de las competencias que corresponden al Estado, los medicamentos de uso humano y productos sanitarios, su investigación clínica,

su evaluación, autorización, registro, fabricación, elaboración, control de calidad, almacenamiento, distribución, circulación, trazabilidad, comercialización, información y publicidad, importación y exportación, prescripción y dispensación, seguimiento de la relación beneficio-riesgo, así como la ordenación de su uso racional y el procedimiento para, en su caso, la financiación con fondos públicos.

La regulación también se extiende a las sustancias, excipientes y materiales utilizados para su fabricación, preparación o envasado.

2. Asimismo, regula la actuación de las personas físicas o jurídicas en cuanto intervienen en la circulación industrial o comercial y en la prescripción o dispensación de los medicamentos y productos sanitarios.

3. Regula también la Ley los criterios y exigencias generales aplicables a los medicamentos veterinarios y, en particular, a los especiales, como las fórmulas magistrales, y los relativos a los elaborados industrialmente incluidas las premezclas para piensos medicamentosos.

Artículo 2. *Garantías de abastecimiento y dispensación*

1. Los laboratorios farmacéuticos, almacenes mayoristas, importadores, oficinas de farmacia, servicios de farmacia de hospitales, centros de salud y demás estructuras de atención a la salud están obligados a suministrar o a dispensar los medicamentos y productos sanitarios que se les soliciten en las condiciones legal y reglamentariamente establecidas.

2. Los responsables de la producción, distribución, venta y dispensación de medicamentos y productos sanitarios deberán respetar el principio de continuidad en la prestación del servicio a la comunidad.

3. El Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación.

En el caso de los «medicamentos huérfanos» según lo dispuesto en el Reglamento (CE) 141/2000 y de los «medicamentos sin interés comercial», el Gobierno podrá adoptar, además de las medidas señaladas, las relativas al régimen económico y fiscal de dichos medicamentos.

A estos efectos así como a los previstos en el artículo 109.1 de esta Ley, se entiende por «medicamen-

tos sin interés comercial» aquéllos de los que existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías.

4. La prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios deberá realizarse de acuerdo con los criterios básicos de uso racional que se establecen en esta Ley.

5. Se prohíbe la venta por correspondencia y por procedimientos telemáticos de medicamentos y productos sanitarios sujetos a prescripción médica. La normativa de desarrollo regulará dichas modalidades de venta con respecto a los medicamentos no sujetos a prescripción médica garantizando, en todo caso, que se dispensen por oficina de farmacia autorizada, con la intervención de un farmacéutico, previo asesoramiento personalizado conforme previenen los artículos 19.4 y 84.1 de esta Ley, y con cumplimiento de la normativa aplicable a los medicamentos objeto de venta.

Se prohíbe, asimismo, la venta a domicilio y cualquier tipo de venta indirecta al público de medicamentos.

Lo establecido en este apartado se entiende sin perjuicio del reparto, distribución o suministro a las entidades legalmente autorizadas para la dispensación al público.

La normativa de desarrollo establecerá los requisitos para que puedan venderse directamente a profesionales de la medicina, odontología y veterinaria exclusivamente los medicamentos necesarios para el ejercicio de su actividad profesional.

6. La custodia, conservación y dispensación de medicamentos de uso humano corresponderá exclusivamente:

- a) A las oficinas de farmacia abiertas al público, legalmente autorizadas.
- b) A los servicios de farmacia de los hospitales, de los centros de salud y de las estructuras de atención primaria del Sistema Nacional de Salud para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los medicamentos que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud.

Artículo 3. *Garantías de independencia*

1. Sin perjuicio de las incompatibilidades establecidas para el ejercicio de actividades públicas, el ejercicio clínico de la medicina, odontología y de la vete-

rinaria serán incompatibles con cualquier clase de intereses económicos directos derivados de la fabricación, elaboración, distribución y comercialización de los medicamentos y productos sanitarios.

2. Asimismo el ejercicio profesional del farmacéutico en oficina de farmacia o en un servicio de farmacia hospitalaria y demás estructuras asistenciales será incompatible con cualquier clase de intereses económicos directos de los laboratorios farmacéuticos.

3. El ejercicio clínico de la medicina, odontología y de la veterinaria serán incompatibles con el desempeño de actividad profesional o con la titularidad de oficina de farmacia.

4. La pertenencia a los comités de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los Comités Éticos de Investigación Clínica o a los comités u órganos asesores o consultivos establecidos por las Administraciones sanitarias de las Comunidades Autónomas será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de los medicamentos y productos sanitarios.

5. El ejercicio de los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración de medicamentos, será incompatible con las funciones de delegados de visita médica, representantes, comisionistas o agentes informadores de los laboratorios farmacéuticos.

6. A efectos de garantizar la independencia de las decisiones relacionadas con la prescripción, dispensación, y administración de medicamentos respecto de intereses comerciales se prohíbe el ofrecimiento directo o indirecto de cualquier tipo de incentivo, bonificaciones, descuentos, primas u obsequios, por parte de quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de medicamentos a los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración de medicamentos o a sus parientes y personas de su convivencia. Esta prohibición será asimismo de aplicación cuando el ofrecimiento se realice a profesionales sanitarios que prescriban productos sanitarios. Se exceptúa de la anterior prohibición los descuentos por pronto pago o por volumen de compras, que realicen los distribuidores a las oficinas de farmacia, siempre que no se incentive la compra de un producto frente al de sus competidores y queden reflejados en la correspondiente factura.

Artículo 4. Garantías de defensa de la salud pública

1. Se prohíbe la elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos, preparados, sustancias o combinaciones de las mismas, que se presenten como medicamentos sin estar legalmente reconocidos como tales.

2. Queda expresamente prohibida la promoción, publicidad o información destinada al público de los productos incluidos en el apartado 1.

3. El incumplimiento de las prohibiciones anteriores dará lugar a las responsabilidades y sanciones previstas en el capítulo II del título VIII de esta Ley, con independencia de las medidas cautelares que procedan y de las responsabilidades civiles o penales a que haya lugar.

Artículo 5. Obligaciones de las Administraciones Públicas y participación de los profesionales

1. A efectos de salvaguardar las exigencias de salud y seguridad pública, las Administraciones públicas están obligadas a comunicarse cuantos datos, actuaciones o informaciones se deriven del ejercicio de sus competencias y resulten necesarias para la correcta aplicación de esta Ley.

2. Todos los profesionales que presten sus servicios en el Sistema Nacional de Salud o en el sistema público de investigación científica y desarrollo tecnológico español, tienen el derecho a participar y el deber de colaborar con las Administraciones sanitarias en la evaluación y control de medicamentos y productos sanitarios.

3. Las comisiones y comités previstos en esta Ley se ajustarán a lo dispuesto sobre órganos colegiados en las disposiciones vigentes.

Artículo 6. Transparencia en la adopción de decisiones por las administraciones sanitarias

Las administraciones sanitarias garantizarán la máxima transparencia en los procesos de adopción de sus decisiones en materia de medicamentos y productos sanitarios, sin perjuicio del derecho de la propiedad industrial. La participación en dichos procesos de toma de decisión será incompatible con cualquier clase de intereses personales derivados de la fabricación, comercialización, representación, distribución y venta, relacionados con los medicamentos y productos sanitarios.

**TÍTULO II
DE LOS MEDICAMENTOS****CAPÍTULO I****De los medicamentos reconocidos por la Ley y sus clases****Artículo 7. Medicamentos legalmente reconocidos**

1. Sólo serán medicamentos los que se enumeran a continuación:

- a) Los medicamentos de uso humano y de uso veterinario elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.
- b) Las fórmulas magistrales.
- c) Los preparados oficiales.
- d) Los medicamentos especiales previstos en esta Ley.

2. Tendrán el tratamiento legal de medicamentos a efectos de la aplicación de esta Ley y de su control general las sustancias o combinaciones de sustancias autorizadas para su empleo en ensayos clínicos o para investigación en animales.

3. Corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios resolver sobre la atribución de la condición de medicamento.

4. Los remedios secretos están prohibidos. Serán considerados secretos aquellos productos de los que se desconozca su composición y características.

5. Es obligatorio declarar a la autoridad sanitaria todas las características y propiedades conocidas de los medicamentos.

6. En caso de duda, cuando un producto pueda responder a la definición de medicamento se le aplicará esta Ley, incluso si a dicho producto se le pudiera aplicar la definición contemplada en otra norma.

Artículo 8. Definiciones

A los efectos de esta Ley se entenderá por:

a) «Medicamento de uso humano»: 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.

b) «Medicamento de uso veterinario»: 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 «medicamentos veterinarios» las «premezclas para piensos medicamentosos» elaboradas para ser incorporadas a un pienso.

c) «Principio activo»: toda materia, cualquiera que sea su origen –humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo– a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

d) «Excipiente»: aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

e) «Materia prima»: toda sustancia –activa o inactiva– empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

f) «Forma galénica o forma farmacéutica»: la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.

g) «Medicamento genérico»: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

h) «Producto intermedio»: el destinado a una posterior transformación industrial por un fabricante autorizado.

i) «Fórmula magistral»: el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el Art. 42.5.

j) «Preparado oficial»: aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

k) «Medicamento en investigación»: forma farmacéutica de un principio activo o placebo, que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

l) «Producto sanitario»: cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

- 1.º Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- 2.º Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia.
- 3.º Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- 4.º Regulación de la concepción.

y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.

m) «Producto de higiene personal»: sustancias o preparados que, sin tener la consideración legal de

medicamentos, productos sanitarios, cosméticos o biocidas, están destinados a ser aplicados sobre la piel, dientes o mucosas del cuerpo humano con finalidad de higiene o de estética, o para neutralizar o eliminar ectoparásitos.

n) «Producto cosmético»: toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, y/o corregir los olores corporales, y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.

CAPÍTULO II

De las garantías exigibles a los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente y de las condiciones de prescripción y dispensación de los mismos

Artículo 9. *Autorización y registro*

1. Ningún medicamento elaborado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e inscripción en el Registro de Medicamentos o 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 y que regula la Agencia Europea de Medicamentos.

2. Cuando un medicamento haya obtenido una autorización, de acuerdo con el apartado anterior, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentaciones adicionales, así como cualesquiera otras modificaciones y ampliaciones que se introduzcan, deberán ser objeto de autorización. Todas estas autorizaciones se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular a los efectos de la aplicación de los periodos de exclusividad de datos.

3. Toda modificación, transmisión y extinción de las autorizaciones de los medicamentos deberá constar en el Registro de Medicamentos que a estos efectos tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá de oficio a la incorpora-

ción al Registro de Medicamentos de las autorizaciones otorgadas por la Comisión Europea conforme al Reglamento (CE) n.º 726/2004/CE.

Artículo 10. *Garantías exigibles para la autorización de medicamentos*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios otorgará la autorización a un medicamento si satisface las condiciones siguientes :

- a) Alcanzar los requisitos de calidad que se establezcan.
- b) Ser seguro, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.
- c) Ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.
- d) Estar correctamente identificado.
- e) Suministrar la información precisa, en formato accesible y de forma comprensible por el paciente, para su correcta utilización.

2. La evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento se apreciarán en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública, entendido como relación beneficio/riesgo.

3. Lo establecido en este artículo será asimismo de aplicación a las modificaciones que se produzcan en la autorización y habrá de observarse durante toda la vida del medicamento.

4. El titular de la autorización o, en su caso, el fabricante deben contar con los medios materiales y personales, la organización y la capacidad operativa suficientes para su correcta fabricación.

Artículo 11. *Garantías de calidad*

1. Todo medicamento deberá tener perfectamente establecida su composición cualitativa y cuantitativa.

Alternativamente, en el caso de sustancias como las biológicas en las que esto no sea posible, sus procedimientos de preparación deben ser reproducibles.

2. El Ministro de Sanidad y Consumo establecerá el tipo de controles exigibles al laboratorio titular de la autorización de comercialización y al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos intermedios, del proceso de fabricación y del producto final, incluyendo envasado y conservación,

a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización del medicamento. Los procedimientos de control de calidad habrán de modificarse conforme al avance de la técnica.

3. La Real Farmacopea Española es el código que establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario. Se actualizará y publicará periódicamente.

El Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fijará y publicará en el «Boletín Oficial del Estado» la fecha de la puesta en vigor de los sucesivos volúmenes de la Real Farmacopea Española.

4. La Real Farmacopea Española está constituida por las monografías contenidas en la Farmacopea Europea del Consejo de Europa y, en casos justificados, por las monografías peculiares españolas. Para las sustancias fabricadas en países pertenecientes a la Unión Europea rige, en defecto de la Farmacopea Europea, la monografía de la farmacopea del país fabricante y, en su defecto, la de un tercer país. La Farmacopea incluirá monografías convenientemente ordenadas y codificadas con las especificaciones de identidad, pureza y riqueza de, como mínimo, los principios activos y excipientes, así como los métodos analíticos oficiales y textos generales necesarios para la correcta aplicación de las monografías. Las especificaciones definidas en las monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento. Toda materia prima presentada bajo una denominación científica o común de la Farmacopea en vigor debe responder a las especificaciones de la misma. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá reconocer la vigencia en España a monografías concretas de Farmacopeas extranjeras.

5. Las oficinas de farmacia, servicios farmacéuticos, entidades de distribución y laboratorios farmacéuticos deben garantizar que disponen de acceso a la Real Farmacopea Española.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las Comunidades Autónomas establecerán programas de control de calidad de los medicamentos para comprobar la observancia de las condiciones de la autorización y de las demás que sean de aplicación. A efectos de coordinación de dichos programas, en el marco del Consejo Interterritorial del

Sistema Nacional de Salud, se establecerán criterios unitarios relativos a la extensión, intensidad y frecuencia de los controles a realizar.

7. Las autoridades y profesionales sanitarios y los laboratorios y distribuidores están obligados a colaborar diligentemente en los referidos programas de control de calidad y comunicar las anomalías de las que tuvieran conocimiento.

Artículo 12. *Garantías de seguridad*

1. Los medicamentos, principios activos y materias primas que compongan aquéllos serán objeto de los estudios toxicológicos y clínicos que permitan garantizar su seguridad en condiciones normales de uso y que estarán en relación con la duración prevista del tratamiento.

2. Los estudios toxicológicos comprenderán ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de teratogenia, embriotoxicidad, fertilidad, ensayos de mutagénesis y, en su caso, de carcinogénesis y, en general, aquellos otros que se consideren necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamento en condiciones normales de uso y en función de la duración del tratamiento. En todo caso, se cumplirá la normativa en materia de protección de animales utilizados para fines científicos. Estos estudios deberán realizarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas.

3. Complementariamente a los estudios toxicológicos y a los ensayos clínicos, los solicitantes de la autorización deberán acreditar la capacidad de realizar una adecuada vigilancia post-comercialización de la seguridad del medicamento. Asimismo, deberán presentar los planes específicos de farmacovigilancia y de gestión de riesgos que, de acuerdo con las directrices nacionales y europeas, se consideren necesarios, así como el compromiso fehaciente de desarrollo y ejecución de los mismos.

4. Las garantías de seguridad del medicamento se extenderán a los riesgos relativos a su utilización y, en particular, a cualquier riesgo de efectos no deseados para el medio ambiente.

5. Sin perjuicio de su propia responsabilidad, todas las autoridades y profesionales sanitarios así como los laboratorios farmacéuticos y almacenes mayoristas están obligados a colaborar diligentemente en el conocimiento de la seguridad del producto. Asimismo, los profesionales sanitarios, los laboratorios farmacéuticos

y los almacenes mayoristas están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias las anomalías de las que tuvieran noticia, conforme a lo establecido en el capítulo VI de este título.

Artículo 13. *Garantías de eficacia*

1. La eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse con base en la realización previa de estudios preclínicos y ensayos clínicos que se ajustarán a las exigencias normativas y a las que se deriven de los avances en el conocimiento científico de la materia.

2. Los estudios en animales deberán diseñarse y realizarse de forma que permitan conocer el perfil farmacológico global de la sustancia. En todo caso, se cumplirá la normativa en materia de protección de animales utilizados para fines científicos.

3. Los ensayos clínicos estarán planificados y se realizarán de tal modo que permitan obtener la información necesaria para conocer el comportamiento de la sustancia en el organismo y evaluar la eficacia del medicamento.

El efecto terapéutico debe cuantificarse para las distintas dosis y en todas las indicaciones solicitadas. En todos los ensayos se respetarán los requisitos éticos establecidos para la investigación con seres humanos.

Artículo 14. *Garantías de identificación*

1. A cada principio activo le será atribuida una denominación oficial española (D.O.E.) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La denominación oficial española será de uso obligatorio, sin perjuicio de que pueda expresarse, además, en las correspondientes lenguas oficiales de las Comunidades Autónomas.

La denominación oficial española deberá ser igual, o lo más aproximada posible, salvadas las necesidades lingüísticas, a la denominación común internacional (D.C.I.) fijada por la Organización Mundial de la Salud.

Las denominaciones oficiales españolas de los principios activos serán de dominio público. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará una lista con las denominaciones oficiales españolas de los principios activos autorizados en España, que se actualizará periódicamente.

Los organismos públicos promoverán la utilización de las denominaciones oficiales españolas, si existen,

o, en su defecto, de las denominaciones comunes internacionales o, a falta de éstas, de las denominaciones usuales o científicas.

2. La denominación del medicamento podrá consistir en un nombre de fantasía que no pueda confundirse con la denominación común, o una denominación común o científica acompañada de una marca comercial o del nombre del titular de la autorización de comercialización.

Los medicamentos genéricos deberán designarse con una denominación oficial española de principio activo y, en su defecto, con la denominación común internacional o bien, si ésta no existiese, con la denominación común usual o científica de dicha sustancia, acompañada, en su caso, del nombre o marca del titular o fabricante. Se identificarán, además, con las siglas EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico).

La denominación del medicamento, cuando sea una denominación comercial o una marca, no podrá confundirse con una denominación oficial española o una denominación común internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá un Código Nacional de Medicamentos de general aplicación que facilite su pronta identificación y podrá exigir que sus números o claves figuren en el etiquetado de los medicamentos.

Artículo 15. *Garantías de información*

1. El Ministerio de Sanidad y Consumo regulará los aspectos relativos a las garantías de información: características, extensión, pormenores y lugares donde deba figurar. En todo caso, para la elaboración de esta información sobre el medicamento, su titular proporcionará información escrita suficiente sobre su identificación, indicaciones y precauciones a observar en su empleo. Esta información se presentará, al menos, en la lengua española oficial del Estado y con ella se elaborará la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado.

Los textos y demás características de la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado forman parte de la autorización de los medicamentos y han de ser previamente autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sus modificaciones requerirán asimismo autorización previa.

2. La ficha técnica o resumen de las características del producto reflejará las condiciones de uso autoriza-

das para el medicamento y sintetizará la información científica esencial para los profesionales sanitarios. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobará la ficha técnica en la que constarán datos suficientes sobre la identificación del medicamento y su titular, así como las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización. A la ficha técnica se acompañará, preceptivamente, información actualizada del precio del medicamento, y, cuando sea posible, la estimación del coste del tratamiento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá la ficha técnica a disposición de los servicios de salud de las Comunidades Autónomas, de los colegios u organizaciones profesionales, de los médicos, odontólogos y farmacéuticos en ejercicio y, en su caso, de los veterinarios en ejercicio. El titular de la autorización estará obligado a poner la ficha técnica actualizada a disposición de las Administraciones sanitarias y de los profesionales en todas sus actividades de promoción e información en los términos establecidos reglamentariamente.

3. El prospecto, que se elaborará de acuerdo con el contenido de la ficha técnica, proporcionará a los pacientes información suficiente sobre la denominación del principio activo, identificación del medicamento y su titular e instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sobre los efectos adversos, interacciones, contraindicaciones, en especial los efectos sobre la conducción de vehículos a motor, y otros datos que se determinen reglamentariamente con el fin de promover su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a adoptar en caso de intoxicación. El prospecto deberá ser legible, claro, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica.

4. En el etiquetado figurarán los datos del medicamento, como la denominación del principio activo, del titular de la autorización, vía de administración, cantidad contenida, número de lote de fabricación, fecha de caducidad, precauciones de conservación, condiciones de dispensación y demás datos que reglamentariamente se determinen. En cada embalaje figurarán codificados los datos del Código Nacional del Medicamento, el lote y unidad que permitan su identificación de forma individualizada por medios mecánicos, electrónicos e informáticos, en la forma que se deter-

mine reglamentariamente. En el embalaje deberá incluirse un espacio en blanco a rellenar por el farmacéutico donde éste podrá describir la posología, duración del tratamiento y frecuencia de tomas. Al dispensar un medicamento, las oficinas de farmacia deberán emitir un recibo en el que se haga constar el nombre del medicamento, su precio de venta al público, y, la aportación del paciente. En el caso de los medicamentos publicitarios, el recibo hará constar, además, el descuento que, en su caso, se hubiese efectuado.

5. A fin de garantizar el acceso a la información de las personas invidentes o con discapacidad visual, en todos los envases de los medicamentos deberán figurar impresos en alfabeto braille los datos necesarios para su correcta identificación. El titular de la autorización garantizará que, previa solicitud de las asociaciones de pacientes afectados, el prospecto esté disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

6. Los medicamentos se elaborarán y presentarán de forma que se garantice la prevención razonable de accidentes, especialmente en relación con la infancia y personas con discapacidad. Los envases llevarán, en su caso, algún dispositivo de precinto que garantice al usuario que el medicamento mantiene la composición, calidad y cantidad del producto envasado por el laboratorio. Asimismo, los embalajes incluirán el símbolo autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a efectos de facilitar la aplicación y desarrollo del sistema de recogida de residuos de medicamentos y favorecer la protección del medio ambiente.

Artículo 16. Procedimiento de autorización y sus modificaciones: requisitos y garantías de transparencia

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá requerir al solicitante para que aporte documentación, estudios, datos o informaciones complementarias, siendo de aplicación la normativa comunitaria, la específica de desarrollo de esta Ley y, en su defecto, la normativa reguladora del procedimiento administrativo común.

2. En el procedimiento de evaluación de los medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contará, a efectos de la emisión de los informes que correspondan, con comités u órganos de asesoramiento que incorporen a expertos cualificados del mundo científico y profesional.

3. En el procedimiento de autorización se podrá someter el medicamento, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a examen de los laboratorios oficiales de control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que podrá solicitar la colaboración de otro laboratorio nacional acreditado a tal efecto por la propia Agencia, de un laboratorio oficial de control comunitario o de un tercer país.

4. Para garantizar la transparencia de sus actuaciones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios asegurará el acceso público de sus decisiones sobre las autorizaciones de medicamentos, sus modificaciones, suspensiones y revocaciones, cuando todas ellas sean firmes, así como el resumen de las características del producto. Será, asimismo, de acceso público el informe de evaluación motivado, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial. La confidencialidad no impedirá la publicación de los actos de decisión de los órganos colegiados de asesoramiento técnico y científico del Ministerio de Sanidad y Consumo relacionados con la autorización de medicamentos, sus modificaciones, suspensiones y revocaciones.

Artículo 17. Expediente de autorización

1. El expediente para la autorización de un medicamento constará de toda la documentación relativa a información administrativa, resúmenes de expertos, información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan principios activos químicos y/o biológicos, el resultado de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas, y cualquier otra que se determine reglamentariamente. El solicitante o titular de una autorización será responsable de la exactitud de los documentos y datos presentados.

2. En la solicitud de autorización de los medicamentos, figurará, entre los datos de identificación, la completa y exacta composición cualitativa y cuantitativa, incluyendo no sólo principios activos, sino también todos los excipientes y los disolventes, aunque estos últimos desaparezcan en el proceso de fabricación.

Asimismo, en la solicitud figurarán las indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier

riesgo potencial que el medicamento podría presentar para el medio ambiente.

En la solicitud se acreditará que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche que ya se haya producido o se pueda producir.

3. El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos establecidos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado desde hace ocho años como mínimo en cualquier Estado miembro de la Unión Europea, o por la Unión Europea, incluso cuando el medicamento de referencia no estuviera autorizado en España, sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial.

4. Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamento genérico, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones, y demás requisitos establecidos reglamentariamente.

5. El solicitante podrá sustituir los resultados de los ensayos clínicos y de los estudios preclínicos por una documentación bibliográfica-científica adecuada, si puede demostrar que los principios activos del medicamento han tenido un uso médico bien establecido al menos durante diez años dentro de la Unión Europea y presentan una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad.

6. Cuando se trate de un medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que otro ya autorizado e inscrito, el solicitante podrá usar la documentación farmacéutica, preclínica y clínica que obre en el expediente del medicamento autorizado siempre que cuente con el consentimiento del titular.

7. Los medicamentos que contengan principios activos que entren en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinados con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de los nuevos ensayos clínicos y de los estudios preclínicos rela-

tivos a la combinación sin necesidad de aportar la documentación relativa a cada principio activo individual.

8. Otorgada la autorización de un medicamento, cualquier modificación que se solicite en relación con la misma deberá cumplir los requisitos documentales que reglamentariamente se establezcan.

9. El titular de la autorización de un medicamento deberá mantener actualizado el expediente aportado para obtener aquélla, incorporando al mismo cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y las normas de correcta fabricación y control. Asimismo, deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad.

10. Las Administraciones públicas competentes podrán exigir, en cualquier momento, del laboratorio farmacéutico que justifique la realización de los controles de calidad y cuantos otros se encuentren establecidos en la normativa vigente.

Artículo 18. *Exclusividad de datos*

1. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a lo dispuesto en el artículo 17.3 no podrán ser comercializados hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

Este período de diez años de exclusividad de datos se ampliará hasta un máximo de once años si, durante los primeros ocho años del período de diez, el titular de la autorización del medicamento de referencia, obtiene una autorización para una o varias nuevas indicaciones terapéuticas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

2. En el supuesto de que para una sustancia de uso médico bien establecido se autorice una nueva indicación, con base en ensayos clínicos o estudios preclínicos significativos, se concederá un periodo no acumulativo de exclusividad de datos de un año.

3. Cuando, con base en ensayos clínicos o estudios preclínicos significativos, la autorización de medicamento sujeto a prescripción médica se haya modificado por la de medicamento no sujeto a prescripción médica o viceversa, se concederá un período de un año de exclusividad de datos para los mismos.

Artículo 19. *Condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos*

1. En la autorización del medicamento, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará sus condiciones de prescripción clasificándolo, según corresponda, en las siguientes categorías:

- a) Medicamento sujeto a prescripción médica.
- b) Medicamento no sujeto a prescripción médica.

2. Estarán en todo caso sujetos a prescripción médica los medicamentos que se encuentren en alguno de los siguientes supuestos:

- a) Puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico.
- b) Se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud.
- c) Contengan sustancias o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad y/o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente.
- d) Se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales, por prescripción médica.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer, en los medicamentos que sólo pueden dispensarse bajo prescripción médica, las siguientes subcategorías:

- a) Medicamentos de dispensación bajo prescripción médica renovable o no renovable.
- b) Medicamentos sujetos a prescripción médica especial.
- c) Medicamentos de dispensación bajo prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados.

Reglamentariamente se establecerán los criterios para su aplicación.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá calificar como medicamentos no sujetos a prescripción médica aquéllos que vayan destinados a procesos o condiciones que no necesiten un diagnóstico preciso y cuyos datos de evaluación toxicológica, clínica o de su utilización y vía de administración no exijan prescripción médica, de modo que dichos medicamentos puedan ser utilizados para autocuidado de la salud, mediante su dispensación en la oficina de farmacia por un farmacéutico, que informará, aconsejará e instruirá sobre su correcta utilización.

5. Los prospectos y el etiquetado de los medicamentos que no requieran prescripción médica contendrán aquellas advertencias que convengan a su naturaleza y, en especial, las orientadas a prevenir su uso indebido.

6. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá los requisitos mínimos, características y plazo de validez de las recetas médicas y prescripciones hospitalarias, así como los requisitos especiales para la prescripción y dispensación de los medicamentos de sustancias psicoactivas y otros que por su naturaleza lo requieran o para tratamientos peculiares.

7. La dispensación de medicamentos se ajustará a las condiciones de prescripción establecidas.

8. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, en las condiciones reglamentariamente establecidas, la dispensación de unidades concretas de medicamentos, con fines de atención a pacientes determinados cuya situación clínica y duración de tratamiento lo requiera. Estas unidades podrán dispensarse a partir del fraccionamiento de un envase de un medicamento autorizado e inscrito, respetando la integridad del acondicionamiento primario, excepto cuando, en el marco de proyectos o programas autorizados por la mencionada Agencia, sea procedente su reacondicionamiento protocolizado y garantizando las condiciones de conservación del medicamento, así como la información al paciente.

Artículo 20. Denegación de la autorización

La autorización de un medicamento podrá ser denegada por las siguientes razones:

- a) Cuando la relación beneficio-riesgo no sea favorable.
- b) Cuando no se justifique suficientemente la eficacia terapéutica.
- c) Cuando el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada o carezca de la calidad adecuada.
- d) Cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

Artículo 21. Validez de la autorización

1. La autorización de medicamentos tendrá una duración de cinco años.

2. La autorización podrá renovarse transcurridos cinco años, previa reevaluación de la relación benefi-

cio riesgo. La renovación de la autorización tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación.

3. El titular de una autorización comunicará de forma expresa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la puesta en el mercado por vez primera de un medicamento autorizado e inscrito por dicha Agencia y efectuará anualmente una declaración de comercialización en los términos que reglamentariamente se establezcan.

4. La autorización de un medicamento se entenderá caducada si, en un plazo de tres años, el titular no procede a la comercialización efectiva del mismo o una vez autorizado, inscrito y comercializado deja de encontrarse de forma efectiva en el mercado durante tres años consecutivos. Lo anterior no será de aplicación cuando concurren razones de salud o de interés sanitario en cuyo caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y podrá exigir la comercialización efectiva del producto.

Artículo 22. Suspensión y revocación de la autorización

1. La autorización será temporalmente suspendida o definitivamente revocada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

- a) Cuando el medicamento no tenga la composición cuantitativa o cualitativa autorizada o cuando se incumplan las garantías de calidad o cuando no se ejecuten los controles de calidad exigidos en esta Ley.
- b) Cuando, con base en los datos de seguridad, el medicamento tenga, en las condiciones habituales de uso, una relación beneficio/riesgo desfavorable.
- c) Cuando el medicamento resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- d) Cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.
- e) Cuando, por cualquier otra causa, suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas o animales.
- f) En cualquier otro caso en el que la Agencia Europea de Medicamentos así lo hubiere acordado.

2. Asimismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del titular de la autorización, podrá suspender temporalmente o revocar la autorización de un medicamento, previa justificación en motivos tecnológicos, científicos o cualesquiera otros que resulten proporcionados, y siempre que la decisión no origine laguna terapéutica en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y no colisione con los criterios establecidos en esta Ley para la inclusión de medicamentos en la citada prestación.

Artículo 23. *Modificaciones de la autorización por razones de interés general*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá modificar la autorización de los medicamentos que lo requieran por razones de interés público o defensa de la salud o seguridad de las personas.

Artículo 24. *Garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales*

1. En circunstancias excepcionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá conceder una autorización supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir determinadas condiciones revisables anualmente. Dichas condiciones quedarán, en especial, referidas a la seguridad del medicamento, a la información a las autoridades competentes de todo incidente relacionado con su utilización y a las medidas que deben adoptarse. Reglamentariamente se establecerán los criterios para la concesión de estas autorizaciones.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá de oficio o a solicitud de las Comunidades Autónomas interesadas, por razones sanitarias objetivas y debidamente motivadas, sujetar a reservas singulares la autorización de medicamentos que así lo requieran por su naturaleza o características, así como sus condiciones generales de prescripción y dispensación.

3. La prescripción y la aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender como uso compasivo necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos se regulará reglamentariamente, con pleno respeto a lo establecido en la legislación vigente en materia de autonomía del

paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El Ministro de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar la importación de medicamentos no autorizados en España siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados, cuando esta importación resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta o por situaciones de desabastecimiento que lo justifiquen.

5. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar temporalmente la distribución de medicamentos no autorizados, en respuesta a la propagación supuesta o confirmada de un agente patógeno o químico, toxina o radiación nuclear capaz de causar daños. En estas circunstancias, si se hubiere recomendado o impuesto por la autoridad competente el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas o de medicamentos no autorizados, los titulares de la autorización y demás profesionales que intervengan en el proceso estarán exentos de responsabilidad civil o administrativa por todas las consecuencias derivadas de la utilización del medicamento, salvo por los daños causados por productos defectuosos.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios autorizará con carácter excepcional la elaboración y distribución de muestras gratuitas en las condiciones que reglamentariamente se establezcan. En todo caso, no se autorizarán muestras gratuitas de medicamentos de sustancias psicoactivas que causen dependencia y de aquellas otras que determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO III

De las garantías exigibles a los medicamentos de uso veterinario elaborados industrialmente y de las condiciones de prescripción y dispensación de los mismos

Artículo 25. *Autorización y registro*

1. Ningún medicamento veterinario elaborado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin

la previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e inscripción en el Registro de Medicamentos o 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 veterinarios y que regulan la Agencia Europea de Medicamentos. A efectos de lo establecido en este artículo y, en general, en este capítulo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios actuará de acuerdo con los criterios emanados del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y conforme a la normativa de sanidad animal.

2. Cuando un medicamento veterinario haya obtenido una autorización, de acuerdo con el apartado anterior, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentaciones adicionales, así como cualesquiera otras modificaciones y ampliaciones que se introduzcan, deberán ser objeto de autorización y formarán parte de la misma.

3. Toda modificación, transmisión y extinción de las autorizaciones de los medicamentos veterinarios deberá constar en el Registro de Medicamentos que a estos efectos tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá de oficio a la incorporación al Registro de Medicamentos de las autorizaciones otorgadas por la Comisión Europea, conforme al Reglamento (CE) 726/2004/CE.

Artículo 26. *Garantías exigibles para la autorización de medicamentos*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios autorizará un medicamento veterinario si satisface las siguientes condiciones:

- a) Alcanzar los requisitos mínimos de calidad que se establezcan.
- b) Ser seguro.
- c) Ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.
- d) Estar correctamente identificado.
- e) Suministrar la información precisa.

2. La evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento se apreciarán en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del

animal o la salud pública, entendido como relación beneficio/riesgo.

Reglamentariamente se adecuará esta evaluación a las necesidades específicas en el caso de medicamentos destinados a los animales de terrario, pájaros domiciliarios, peces de acuario, pequeños roedores y otros, que no requieran prescripción veterinaria.

3. Lo establecido en este artículo será, asimismo, de aplicación a las modificaciones que se produzcan en la autorización del medicamento.

Artículo 27. *Garantías de calidad*

1. Todo medicamento deberá tener perfectamente establecida su composición cualitativa y cuantitativa.

Alternativamente, en el caso de sustancias como las biológicas en las que esto no sea posible, sus procedimientos de preparación deben ser reproducibles.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo, en coordinación con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, establecerá el tipo de controles exigibles al laboratorio titular de la autorización de comercialización y al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos intermedios, del proceso de fabricación y del producto final, a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización del medicamento. Los procedimientos de control de calidad habrán de modificarse conforme al avance de la técnica.

3. Las Administraciones sanitarias competentes realizarán controles periódicos de calidad de los medicamentos existentes en el mercado, de las materias primas y de los productos intermedios, así como del material de envasado y de las condiciones de conservación, transporte y venta.

Artículo 28. *Garantías de seguridad*

1. Los medicamentos, sustancias medicinales y los excipientes que compongan aquéllos serán objeto de los estudios toxicológicos y clínicos que permitan garantizar su seguridad en condiciones normales de uso y que estarán en relación con la duración prevista del tratamiento.

2. Los estudios comprenderán ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de teratogenia, embriotoxicidad, fertilidad, ensayos de mutagénesis y, en su caso, de carcinogénesis y, en general, aquellos otros que se consideren necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamen-

to en condiciones normales de uso y en función de la duración del tratamiento. En todo caso, se cumplirá la normativa en materia de protección de animales utilizados para fines científicos.

3. Los medicamentos de uso veterinario serán objeto de estudios y ensayos complementarios que permitan garantizar su seguridad, en los que se tendrá en cuenta:

- a) Que cuando se administran a animales productores de alimentos destinados al consumo humano debe conocerse el tiempo de espera adecuado para eliminar los riesgos para las personas que se deriven de los residuos o metabolitos de aquéllos.
- b) Las repercusiones sobre las personas que los manejan, principalmente para los productos destinados a la mezcla con los piensos.
- c) Las influencias sobre el medio ambiente, cuando puedan dar lugar a una acción residual a través de los productos de desecho.
- d) Tratándose de productos biológicos y de las vacunas en particular, las repercusiones epizooticas.

4. Sin perjuicio de su propia responsabilidad, todas las autoridades y profesionales sanitarios así como los laboratorios farmacéuticos y almacenes mayoristas están obligados a colaborar diligentemente en el conocimiento de la seguridad del producto. Asimismo, los profesionales sanitarios, los laboratorios farmacéuticos y los almacenes mayoristas están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias las anomalías de las que tuvieran noticia, conforme a lo establecido en el capítulo VI de este título.

Artículo 29. *Garantías de eficacia*

1. La eficacia de los medicamentos veterinarios deberá establecerse de un modo adecuado para cada una de las especies e indicaciones para las que estén destinados, mediante la previa realización de ensayos clínicos y estudios preclínicos controlados por personas suficientemente cualificadas.

2. Dichos estudios deberán reproducir los efectos de las distintas dosis solicitadas para la sustancia de la forma que reglamentariamente se establezca, e incluir, asimismo no o más grupos de control tratados o no con un producto de referencia.

Artículo 30. *Garantías de identificación*

1. Cada principio activo de uso veterinario utilizará la correspondiente denominación oficial española

(D.O.E.) conforme a lo establecido en el Art. 14 de esta Ley.

2. Podrá designarse a un medicamento veterinario con una marca, o con una denominación oficial española de principio activo y, en su defecto, con la denominación común internacional o bien, si ésta no existiese, con la denominación común usual o científica de dicha sustancia. Reglamentariamente podrán regularse los supuestos en los que podrá designarse a un medicamento genérico con una denominación comercial o con una marca. La denominación del medicamento, cuando sea una marca o una denominación comercial, no podrá confundirse con una denominación oficial española de principio activo o una denominación común internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá un Código Nacional de Medicamentos de uso veterinario de general aplicación que facilite su pronta identificación y, asimismo, podrá exigir que sus números o claves figuren en el envase, etiquetado y embalaje de los medicamentos veterinarios.

Artículo 31. *Garantías de información*

1. Los Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo regularán los aspectos relativos a las garantías de información: características, extensión, pormenores y lugares donde deba figurar. En todo caso, para la elaboración de esta información sobre el medicamento veterinario, su titular proporcionará información escrita suficiente sobre su identificación, indicaciones y precauciones a observar en su empleo. Esta información se presentará, al menos, en la lengua española oficial del Estado y con ella se elaborará la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado.

Los textos y demás características de la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado forman parte de la autorización de los medicamentos veterinarios y han de ser previamente autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sus modificaciones requerirán, asimismo, autorización previa.

2. La ficha técnica resumirá la información científica esencial sobre el medicamento veterinario a que se refiere. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobará la ficha técnica en la que constarán datos suficientes sobre la identificación

del medicamento veterinario y su titular, la información que se requiera para una actuación terapéutica y una atención farmacéutica correctas, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá la ficha técnica a disposición de las Comunidades Autónomas, de los colegios u organizaciones profesionales, y de los veterinarios y farmacéuticos en ejercicio. El titular de la autorización estará obligado a poner la ficha técnica actualizada a disposición de los profesionales en todas sus actividades de promoción e información en los términos establecidos reglamentariamente así como cuando la misma le sea solicitada.

3. El prospecto proporcionará información suficiente sobre la identificación del medicamento veterinario y su titular e instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sobre los efectos adversos, interacciones, contraindicaciones, tiempo de espera, si procede, y otros datos que se determinen reglamentariamente con el fin de promover su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a adoptar en caso de intoxicación. Asimismo, el prospecto no deberá contener términos de naturaleza técnica a fin de asegurar su fácil lectura y comprensión.

4. En el envase y en el embalaje figurarán los datos del medicamento veterinario, del titular de la autorización, vía de administración, cantidad contenida, número de lote de fabricación, fecha de caducidad, precauciones de conservación, condiciones de dispensación, tiempo de espera, si procede, y demás datos que reglamentariamente se determinen.

Al dispensar un medicamento, las oficinas de farmacia, los establecimientos comerciales detallistas autorizados y los servicios de farmacia de las entidades o agrupaciones ganaderas deberán emitir un recibo en el que se haga constar el nombre del medicamento y su precio de venta al público.

5. A fin de garantizar el acceso a la información de las personas invidentes o con discapacidad visual, reglamentariamente se desarrollarán las disposiciones necesarias para que en los envases de los medicamentos destinados a animales de compañía figuren impresos en alfabeto braille los datos necesarios para su correcta identificación, así como que el titular de la autorización garantice que, previa solicitud de las asociaciones de afectados, el prospecto esté disponible

en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

6. Reglamentariamente se establecerán los requisitos necesarios para facilitar la aplicación y desarrollo de un sistema de recogida de los medicamentos veterinarios no utilizados o que hayan caducado.

Artículo 32. *Procedimiento de autorización y sus modificaciones: requisitos y garantías de transparencia*

1. De acuerdo con lo dispuesto en esta Ley, el Gobierno reglamentará el procedimiento para la obtención de la autorización e inscripción en el Registro de Medicamentos, de conformidad con los trámites y plazos que la Unión Europea establezca en virtud de la armonización comunitaria. Asimismo, el Gobierno reglamentará, conforme a la normativa comunitaria, el procedimiento para la autorización de cuantas modificaciones se produzcan en la autorización inicial.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá requerir al solicitante para que aporte documentación, estudios, datos o informaciones complementarias, siendo de aplicación la normativa específica de desarrollo de esta Ley y, en su defecto, la normativa reguladora del procedimiento administrativo común.

3. En el procedimiento de evaluación de los medicamentos veterinarios, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en coordinación con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, contará, a efectos de la emisión de los informes que correspondan, con comités u órganos de asesoramiento que incorporen a expertos cualificados de las Comunidades Autónomas y del mundo científico y profesional.

4. En el procedimiento de autorización se podrá someter el medicamento, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a examen de los laboratorios oficiales de control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, o en su caso de otro laboratorio nacional acreditado a tal efecto por la propia Agencia, o de un laboratorio oficial de control comunitario o de un tercer país.

5. Las autorizaciones de medicamentos veterinarios, sus modificaciones, suspensiones y revocaciones, cuando todas ellas sean firmes, así como el resumen de las características del producto, serán de acceso público. Será, asimismo, de acceso público el informe de evaluación motivado, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial.

Sin perjuicio de lo anterior, el contenido de los expedientes de autorización de los medicamentos veterinarios tendrá carácter confidencial. No obstante, los inspectores para el desarrollo de sus funciones podrán tener acceso a toda la información que precisen.

Artículo 33. *Expediente de autorización*

1. El expediente para la autorización de un medicamento veterinario constará de toda la documentación relativa a información administrativa, resúmenes de expertos, información química, farmacéutica y biológica para medicamentos veterinarios que contengan principios activos químicos y/o biológicos, pruebas de inocuidad y de estudios de residuos y ensayos preclínicos y clínicos, y cualquier otra que se determine reglamentariamente. El solicitante o titular de una autorización será responsable de la exactitud de los documentos y datos presentados.

2. En la solicitud de autorización de los medicamentos veterinarios figurará, entre los datos de identificación, la completa y exacta composición cualitativa y cuantitativa, incluyendo no sólo las sustancias medicinales, sino también todos los excipientes y los disolventes, aunque estos últimos desaparezcan en el proceso de fabricación.

3. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas de inocuidad y de estudios de residuos ni los ensayos preclínicos y clínicos establecidos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento veterinario de referencia que está o ha sido autorizado e inscrito, desde hace ocho años como mínimo, en cualquier Estado miembro de la Unión Europea, o por la Unión Europea, incluso cuando el medicamento de referencia no estuviera autorizado en España.

4. Cuando un medicamento veterinario biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamento genérico, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones, y demás requisitos establecidos reglamentariamente.

5. El solicitante podrá sustituir los resultados de las pruebas de inocuidad y de los estudios de residuos

y de los ensayos preclínicos o clínicos por una documentación bibliográfica-científica adecuada, si puede demostrar que los principios activos del medicamento veterinario han tenido un uso veterinario bien establecido al menos durante diez años dentro de la Unión Europea y presentan una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad.

6. Cuando se trate de un medicamento veterinario que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que otro ya autorizado, el solicitante podrá usar la documentación farmacéutica, de inocuidad, de estudio de residuos, preclínica y clínica que obre en el expediente del medicamento veterinario autorizado siempre que cuente con el consentimiento del titular.

7. Los medicamentos veterinarios que contengan principios activos que entren en la composición de medicamentos veterinarios autorizados, pero que no hayan sido combinados con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de las pruebas de inocuidad y estudios de residuos, en caso necesario, y los resultados de nuevos ensayos clínicos y preclínicos relativos a la combinación sin necesidad de aportar la documentación relativa a cada principio activo individual.

8. Otorgada la autorización de un medicamento veterinario, cualquier modificación que se solicite en relación con la misma deberá estar debidamente documentada conforme reglamentariamente se establezca.

9. El titular de la autorización de un medicamento veterinario deberá mantener actualizado el expediente aportado para obtener aquélla, incorporando al mismo cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y las normas de correcta fabricación y control. Asimismo, deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad.

10. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o las Comunidades Autónomas podrán exigir, en cualquier momento, del laboratorio farmacéutico que justifique la realización de los controles de calidad y cuantos otros se encuentren establecidos en la autorización y registro de aquél.

Artículo 34. *Exclusividad de datos*

1. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, los medicamentos genéricos veterinarios autorizados con arreglo a lo

dispuesto en el Art. 33.3 no podrán ser comercializados hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia. No obstante, los expedientes de los medicamentos veterinarios destinados a peces, abejas y otras especies que se determine en el ámbito de la Unión Europea, contarán con un periodo de exclusividad de datos de trece años.

Para los medicamentos veterinarios destinados a especies productoras de alimentos el periodo de diez años al que se refiere el párrafo anterior se podrá ampliar hasta un máximo de trece años conforme a las condiciones que reglamentariamente se establezcan.

2. En el supuesto de que a una sustancia de uso veterinario bien establecido se le otorgue, con base en nuevos estudios de residuos y nuevos ensayos clínicos, una autorización para otra especie productora de alimentos, se concederá a esa especie un periodo de exclusividad de datos de tres años.

Artículo 35. *Causas de denegación, suspensión o revocación de la autorización*

1. Serán causas de denegación, suspensión o revocación de la autorización de un medicamento veterinario:

- a) Que la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario no sea favorable en las condiciones de empleo autorizadas. Cuando se refiera a medicamentos veterinarios de uso zootécnico se tendrán especialmente en cuenta los beneficios en materia de salud y bienestar de los animales, así como de inocuidad para el consumidor.
- b) Que el medicamento veterinario no tenga efecto terapéutico o que esté insuficientemente justificado respecto de la especie animal que deba someterse a tratamiento.
- c) Que el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa o cuantitativa declarada.
- d) Que el tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor, o esté insuficientemente justificado.
- e) Que el medicamento veterinario se presente a la venta para una utilización no autorizada.
- f) El incumplimiento de las obligaciones establecidas reglamentariamente.
- g) Cualquiera otro supuesto en el que la Agencia Europea de Medicamentos así lo hubiere acordado.

2. La suspensión y revocación a que se refiere el apartado anterior se producirá, según lo establecido en el mismo, previas las correspondientes actuaciones de inspección y control realizadas por la Administración General del Estado, en su caso, o por las Comunidades Autónomas.

3. Las resoluciones de denegación, suspensión o revocación de la autorización de un medicamento veterinario serán motivadas y se adoptarán previo informe del comité competente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en materia de evaluación de medicamentos de uso veterinario, en el que deberá estar representado el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Artículo 36. *Validez de la autorización*

1. La autorización de medicamentos veterinarios tendrá una duración de cinco años.

2. La autorización podrá renovarse transcurridos cinco años, previa reevaluación de la relación beneficio riesgo. La renovación de la autorización tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación.

3. El titular de una autorización comunicará, de forma expresa, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la puesta en el mercado por vez primera de un medicamento autorizado y efectuará anualmente una declaración de comercialización en los términos que reglamentariamente se establezcan.

4. La autorización de un medicamento veterinario se entenderá caducada si, en un plazo de tres años, el titular no procede a la comercialización efectiva del mismo o una vez autorizado, inscrito y comercializado deja de encontrarse de forma efectiva en el mercado durante tres años consecutivos. Lo anterior no será de aplicación cuando concurren razones de salud o de interés sanitario o circunstancias excepcionales; en tal caso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y podrá exigir la comercialización efectiva del producto.

Artículo 37. *Prescripción de medicamentos veterinarios*

1. Al objeto de proteger la salud humana y la sanidad animal, se exigirá prescripción veterinaria para dispensar al público los siguientes medicamentos veterinarios:

- a) Los medicamentos respecto de los que los veterinarios deban adoptar precauciones especiales con objeto de evitar riesgos innecesarios a las especies a que se destinan, a la persona que administre dichos medicamentos a los animales y al medio ambiente.
- b) Los destinados a tratamientos o procesos patológicos que requieran un diagnóstico preciso previo, o de cuyo uso puedan derivarse consecuencias que dificulten o interfieran las acciones diagnósticas o terapéuticas posteriores.
- c) Los medicamentos de sustancias psicoactivas cuyo suministro o utilización estén sujetos a restricciones derivadas de la aplicación de los pertinentes convenios de la Organización de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas o las derivadas de la legislación comunitaria.
- d) Los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos. No obstante, el Ministerio de Sanidad y Consumo tras consulta al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, podrá establecer excepciones a este requisito de acuerdo con las decisiones adoptadas por la Comisión Europea en esta materia.
- e) Los medicamentos utilizados en los supuestos de prescripción excepcional por vacío terapéutico, incluidos los preparados oficiales, fórmulas magistrales y autovacunas.
- f) Los inmunológicos.

2. Asimismo, se exigirá prescripción para todos aquellos medicamentos veterinarios nuevos que contengan un principio activo cuya utilización en los medicamentos veterinarios lleve menos de cinco años autorizada.

3. Reglamentariamente se establecerá el régimen de prescripciones excepcionales.

4. Sin perjuicio de los supuestos previstos al efecto en la normativa vigente, será precisa la administración, directamente por veterinario o bajo su responsabilidad, de todos aquellos medicamentos veterinarios en que así se prevea en la autorización de comercialización y en los contemplados en los párrafos a), c) y f) del apartado 1 de este artículo.

5. La receta veterinaria será válida en todo el territorio nacional y se editará en la lengua oficial del Estado y en las respectivas lenguas cooficiales en las Comunidades Autónomas que dispongan de ella.

Reglamentariamente se establecerán los datos que deban constar en la receta veterinaria.

Artículo 38. *Distribución y dispensación de medicamentos veterinarios*

1. El Gobierno desarrollará la normativa de carácter básico relativa a la distribución y dispensación de medicamentos veterinarios.

2. La dispensación al público de los medicamentos, se realizará exclusivamente por:

- a) Las oficinas de farmacia legalmente establecidas, que además serán las únicas autorizadas para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficiales.
- b) Los establecimientos comerciales detallistas autorizados, siempre que cuenten con un servicio farmacéutico responsable de la custodia, conservación y dispensación de estos medicamentos.
- c) Las entidades o agrupaciones ganaderas autorizadas que cuenten con servicio farmacéutico responsable de la custodia, conservación y dispensación de estos medicamentos para el uso exclusivo de sus miembros.

Reglamentariamente se regulará la actuación profesional del farmacéutico en cada uno de los establecimientos anteriormente descritos en la letra c) como condición y requisito para garantizar el control efectivo en la dispensación al público de los medicamentos veterinarios, teniendo en cuenta el número de farmacéuticos necesarios en función de la actividad de los citados establecimientos.

No obstante lo anterior, los medicamentos destinados a animales de terrario, pájaros domiciliarios, peces de acuario y pequeños roedores que no requieran prescripción veterinaria podrán distribuirse y venderse en otros establecimientos, en los términos previstos reglamentariamente.

3. Por razones de urgencia y lejanía de las oficinas de farmacia podrán utilizarse botiquines de medicamentos veterinarios en las condiciones que reglamentariamente se determinen.

4. Reglamentariamente se establecerá el régimen de adquisición, distribución y dispensación de medicamentos veterinarios por parte de las entidades o agrupaciones ganaderas autorizadas que cuenten con servicios farmacéuticos y veterinarios, para el uso exclusivo de sus miembros.

Asimismo, reglamentariamente se establecerá el régimen por el que las industrias de alimentación animal y explotaciones ganaderas podrán adquirir directamente las premezclas medicamentosas autorizadas, destinadas a la elaboración de piensos medicamentosos.

5. Las Administraciones públicas, en el ejercicio de sus competencias, podrán adquirir los medicamentos veterinarios, en especial las vacunas, que sean precisos, directamente de los laboratorios farmacéuticos o de cualquier centro de distribución autorizado.

Artículo 39. *Garantías de disponibilidad de medicamentos veterinarios en situaciones específicas y autorizaciones especiales*

1. En circunstancias excepcionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá conceder una autorización supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir determinadas condiciones revisables anualmente. Dichas condiciones quedarán, en especial, referidas a la seguridad del medicamento, a la información a las autoridades competentes de todo incidente relacionado con su utilización y a las medidas que deben adoptarse. Reglamentariamente se establecerán los criterios para la obtención de estas autorizaciones.

2. Sin perjuicio del régimen de prescripciones excepcionales, el Ministerio de Sanidad y Consumo, de acuerdo con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, regulará, con carácter excepcional, la utilización de medicamentos por los veterinarios en condiciones distintas a las autorizadas, con el fin de asegurar el bienestar animal y evitar sufrimientos innecesarios a los animales o por motivos de sanidad animal. Esta regulación deberá establecerse, en todo caso, de conformidad con lo dispuesto en la legislación sobre sanidad animal.

3. En caso de epizootias graves, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, previa solicitud e informe preceptivo del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, podrá permitir provisionalmente la utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios sin autorización, si no existe el medicamento adecuado, informando previamente sobre sus condiciones de utilización a la Comisión Europea.

Artículo 40. *Ensayos clínicos con medicamentos de uso veterinario*

1. A los efectos de esta Ley se entiende por ensayo clínico en animales con un medicamento en investigación, a toda investigación efectuada a través de su administración o aplicación a la especie de destino, o a una categoría particular de la misma, a la que se pretende destinar el futuro tratamiento, orientado a confirmar cuando se estime oportuno los efectos farmacodinámicos y/o farmacocinéticos y/o establecer la eficacia para una indicación terapéutica y/o conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer la seguridad y/o tolerancia en las condiciones normales de uso.

2. Los ensayos clínicos en animales con medicamentos en investigación estarán sometidos a régimen de autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, conforme al procedimiento reglamentariamente establecido. Deberá cumplirse, además, la normativa aplicable en materia de protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Artículo 41. *Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios*

1. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos veterinarios y seguimiento de los posibles efectos adversos de éstos en los animales, las personas o el medio ambiente, así como la presunta falta de eficacia y la detección de tiempos de espera inadecuados.

2. Reglamentariamente se desarrollará el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios que, coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y conforme establece el Art. 57 de esta Ley, integrará las actividades que las Administraciones sanitarias realicen para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos de uso veterinario.

3. Los laboratorios farmacéuticos, los veterinarios, los farmacéuticos y demás profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de la manera que se determine reglamentariamente, las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que puedan haber sido causadas por medicamentos veterinarios.

CAPÍTULO IV

De las garantías sanitarias de las fórmulas magistrales y preparados oficinales

Artículo 42. *Requisitos de las fórmulas magistrales*

1. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el Art. 44.1 de esta Ley y según las directrices del Formulario Nacional.

2. Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional.

No obstante, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios, excepcionalmente y sin perjuicio de lo establecido en el Art. 67.2, podrán encomendar a una entidad de las previstas en esta Ley, autorizada por la Administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de fórmulas magistrales.

3. En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

4. Las fórmulas magistrales destinadas a los animales estarán prescritas por un veterinario y se destinarán a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta que se encuentren bajo el cuidado directo de dicho facultativo. Se prepararán por un farmacéutico, o bajo su dirección, en su oficina de farmacia.

5. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

6. Para la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se requerirá el régimen previsto en el Art. 24 de esta Ley.

Artículo 43. *Requisitos de los preparados oficinales*

1. Los preparados oficinales deberán cumplir las siguientes condiciones:

- a) Estar enumerados y descritos en el Formulario Nacional.
- b) Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.

- c) Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia, o del servicio farmacéutico que los dispense.
- d) Deberán necesariamente presentarse y dispensarse bajo principio activo o, en su defecto, una denominación común o científica o la expresada en el formulario nacional y en ningún caso bajo marca comercial.
- e) Los preparados oficinales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

2. Excepcionalmente, y sin perjuicio de lo establecido en el Art. 67.2, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios podrán encomendar a una entidad legalmente autorizada para tal fin por la Administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de, exclusivamente, aquellos preparados oficinales que respondan a una prescripción facultativa.

3. Los preparados oficinales destinados a los animales serán elaborados en oficinas de farmacia de acuerdo con las indicaciones de un formulario y serán entregados directamente al usuario final.

Artículo 44. *Formulario Nacional*

1. El Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos.

2. Las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos deben garantizar que disponen de acceso a la documentación correspondiente al Formulario Nacional.

3. Queda expresamente prohibida la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

CAPÍTULO V

De las garantías sanitarias de los medicamentos especiales

Artículo 45. *Vacunas y demás medicamentos biológicos*

1. Las vacunas y los productos biológicos utilizables como medicamentos estarán sujetos al régimen

de estos con las particularidades previstas en esta Ley o que se establezcan reglamentariamente según su naturaleza y características de aplicación propia.

2. Queda exceptuada de lo dispuesto en el apartado anterior la preparación individualizada de vacunas y alérgenos para un solo paciente, la cual solo podrá efectuarse en las condiciones y establecimientos que reúnan las particularidades que reglamentariamente se establezcan.

3. En el caso de los productos biológicos, cuando sea necesario por interés de la salud pública, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá someter a autorización previa cada lote de fabricación de producto terminado y condicionar la comercialización a su conformidad. También podrá someter a autorización previa los materiales de origen, productos intermedios y graneles y condicionar a su conformidad su empleo en la fabricación. Los referidos controles se considerarán realizados cuando se acredite documentalmente que han sido efectuados en el país de origen, con idénticas exigencias a las previstas en esta Ley y siempre que se hayan mantenido las condiciones originales del producto.

Artículo 46. Medicamentos de origen humano

1. Los derivados de la sangre, del plasma y el resto de sustancias de origen humano (fluidos, glándulas, excreciones, secreciones, tejidos y cualesquiera otras sustancias), así como sus correspondientes derivados, cuando se utilicen con finalidad terapéutica, se considerarán medicamentos y estarán sujetos al régimen previsto en esta Ley, con las particularidades que se establezcan reglamentariamente según su naturaleza y características.

2. La sangre, plasma y sus derivados, así como el resto de sustancias de origen humano mencionadas en el apartado 1 y sus correspondientes derivados, deberán ser obtenidos en centros autorizados y, bajo control y vigilancia de estos centros, procederán en todo caso de donantes identificados a través del correspondiente registro de donantes. Estos centros autorizados deberán adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas.

3. La importación y la autorización como medicamentos de los derivados de la sangre y del plasma podrá ser denegada o revocada cuando aquélla no proceda de donaciones altruistas realizadas en ban-

cos de sangre o centros de plasmaféresis, ubicados en los países miembros de la Unión Europea que reúnan las debidas garantías.

4. La importación y la autorización como medicamentos del resto de sustancias de origen humano mencionadas en el apartado 1, así como de sus correspondientes derivados, será denegada o revocada cuando no proceda de donantes identificados mediante el correspondiente registro, o cuando no se haya obtenido en centros autorizados que reúnan las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad exigidas en el apartado 2 de este artículo.

5. La autorización como medicamentos de los derivados de la sangre y del plasma podrá condicionarse a la presentación por el solicitante de documentación que acredite que el precio del medicamento no incluye beneficio ilegítimo sobre la sangre donada de forma altruista.

Las Administraciones sanitarias promoverán las donaciones de sangre altruistas así como el desarrollo de la producción y utilización de los hemoderivados provenientes de estas donaciones.

Artículo 47. Medicamentos de terapia avanzada

1. Se considera «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.

2. Se considera «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 célu-

las alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo, tales como microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables.

3. Los criterios y exigencias generales de esta Ley, así como la normativa europea relativa a las garantías exigibles y condiciones de autorización, serán de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada a que se refiere este artículo, siempre que se fabriquen industrialmente.

El Gobierno determinará reglamentariamente la aplicación de esta Ley a los medicamentos de terapia avanzada cuando, aún concurriendo en ellos las características y condiciones establecidas en las definiciones de «medicamento de terapia génica» o de «medicamento de terapia celular somática», no hayan sido fabricados industrialmente.

Artículo 48. Radiofármacos

1. A los efectos de esta Ley se entenderá por:

- a) Radiofármaco: cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).
- b) Generador: cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.
- c) Equipo reactivo: cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.
- d) Precursor: todo radionucleido producido industrialmente para el mercado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

2. Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposición legal o reglamentaria, la fabricación industrial y la autorización y registro de los generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos requerirá la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, otorgada de acuerdo con los principios generales de esta Ley y según las exigencias y procedimientos que reglamentariamente se establezcan.

3. La autorización prevista en el apartado anterior no será exigida para la preparación extemporánea de un radiofármaco, en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un faculta-

tivo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores, equipos reactivos y precursores autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante.

4. La autorización prevista en el apartado segundo no será exigida para la preparación de muestras autólogas donde participen radionucleidos, así como la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello.

5. La autorización prevista en el apartado segundo podrá no ser exigida para la preparación de radiofármacos PET (Tomografía de emisión de positrones) en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, siempre que se realice en las condiciones y con los requisitos determinados reglamentariamente.

6. Los preceptos de esta Ley se entenderán sin perjuicio de lo dispuesto por la legislación sobre protección contra las radiaciones de las personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos o sobre protección de la salud pública y de los trabajadores.

Artículo 49. Medicamentos con sustancias psicoactivas con potencial adictivo

1. Las sustancias psicoactivas incluidas en las listas anexas a la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y al Convenio de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas, así como los medicamentos que las contengan, se regirán por esta Ley y por su normativa específica.

2. Se someterán dichas sustancias a restricciones derivadas de las obligaciones adquiridas ante la Organización de Naciones Unidas en la lucha contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas.

Artículo 50. Medicamentos homeopáticos

1. Se considera medicamento homeopático, de uso humano o veterinario, el obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión

Europea. Un medicamento homeopático podrá contener varios principios activos.

2. Reglamentariamente se establecerán los requisitos de autorización de medicamentos homeopáticos atendiendo a sus condiciones especiales. En particular se establecerá un procedimiento simplificado para aquellos productos cuyas garantías de calidad y seguridad lo permitan.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar la comercialización y distribución de las preparaciones homeopáticas que contengan algún componente de los denominados «nosodes», siempre que el titular del producto acredite, de manera suficiente, que la relación beneficio-riesgo de tales preparaciones resulta favorable. A tal efecto, se entenderán por «nosodes» aquellos productos patológicos de origen humano o animal así como los agentes patógenos o sus productos metabólicos y los productos de descomposición de órganos de origen humano o animal.

4. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá un código nacional que facilite su pronta identificación y, asimismo, exigirá que sus números o claves figuren en el envase, etiquetado y embalaje de los medicamentos homeopáticos, con el mismo criterio que en los demás medicamentos.

Artículo 51. *Medicamentos de plantas medicinales*

1. Las plantas y sus mezclas, así como los preparados obtenidos de plantas en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimientos o cualquier otra preparación galénica que se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva seguirán el régimen de las fórmulas magistrales, preparados oficiales o medicamentos industriales, según proceda y con las especificidades que reglamentariamente se establezcan.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá una lista de plantas cuya venta al público estará restringida o prohibida por razón de su toxicidad.

3. Podrán venderse libremente al público las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales y que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, quedando prohibida su venta ambulante.

Artículo 52. *Gases medicinales*

1. Los gases medicinales se consideran medicamentos y están sujetos al régimen previsto en esta Ley,

con las particularidades que reglamentariamente se establezcan.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el Art. 2.6 de esta Ley, las empresas titulares, fabricantes, importadoras y comercializadoras de gases medicinales licuados podrán suministrarlos, conforme determinen las autoridades sanitarias competentes, a los centros de asistencia sanitaria, de atención social a los pacientes con terapia respiratoria a domicilio, así como a los establecimientos clínicos veterinarios legalmente autorizados. A tales efectos, se entenderá por gases medicinales licuados el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido así como cualesquiera otros que, con similares características y utilización, puedan fabricarse en el futuro.

CAPÍTULO VI

De las garantías de seguimiento de la relación beneficio/ riesgo en los medicamentos

Artículo 53. *Farmacovigilancia y obligación de declarar*

1. La Farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

2. Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos.

3. Los titulares de la autorización también están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan, de conformidad con las buenas prácticas de farmacovigilancia. Asimismo, estarán obligados a la actualización permanente de la información de seguridad del producto, a la ejecución de los planes de farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos y a la realización de una evaluación continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento, conforme a las directrices nacionales y europeas en la materia. Cuando las autoridades sanitarias con-

sideren que dicha información sobre seguridad interesa de forma relevante a la salud pública, garantizarán el acceso público a la misma.

4. Las Comunidades Autónomas trasladarán la información recibida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 54. Sistema Español de Farmacovigilancia

1. El Sistema Español de Farmacovigilancia, que coordina la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, integra las actividades que las Administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar toda la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluará la información recibida del Sistema Español de Farmacovigilancia así como de otras fuentes de información. Los datos de reacciones adversas detectadas en España se integrarán en las redes europeas e internacionales de farmacovigilancia, de las que España forme parte, con la garantía de protección de los datos de carácter personal exigida por la normativa vigente.

3. En el Sistema Español de Farmacovigilancia están obligados a colaborar todos los profesionales sanitarios.

4. Las autoridades sanitarias podrán suspender aquellos programas de farmacovigilancia en los que se aprecien defectos graves en los procedimientos de obtención de datos y tratamiento de la información obtenida. Dicha suspensión requerirá el previo informe favorable del comité competente en materia de seguridad de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 55. Farmacoepidemiología y gestión de los riesgos

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios promoverá la realización de los estudios de farmacoepidemiología necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos autorizados e inscritos en condiciones reales de uso. Asimismo, establecerá las medidas oportunas tendentes a la gestión de

los riesgos identificados, incluyendo la formación e información necesarias. Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y los profesionales sanitarios participarán en la realización de estos estudios y colaborarán en la difusión de conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos en el ámbito asistencial.

Artículo 56. Objetividad en la evaluación de la seguridad

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contará, para el desarrollo de las tareas relacionadas con la farmacovigilancia en el Sistema Nacional de Salud, con un comité de expertos independientes que asesorará y participará en la evaluación de nuevas evidencias sobre seguridad de medicamentos autorizados e inscritos. El comité propondrá las medidas necesarias para minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos y para mantener el adecuado equilibrio en la relación beneficio/riesgo de los mismos, especialmente en lo que se refiere a nuevos medicamentos. Los informes de evaluación de las nuevas evidencias sobre seguridad de medicamentos autorizados y las recomendaciones del comité serán de carácter público.

Artículo 57. Farmacovigilancia veterinaria

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios velará por el mantenimiento de las garantías de seguridad de los medicamentos veterinarios, tanto para los animales como para las personas o el medio ambiente.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluará la información de sospechas de reacciones adversas atribuibles a medicamentos veterinarios recibida de los profesionales implicados en su prescripción, distribución y utilización, así como de los laboratorios titulares de medicamentos veterinarios. Asimismo, promoverá la realización de programas de farmacovigilancia veterinaria e integrará en las correspondientes redes europeas e internacionales la información sobre reacciones adversas detectadas. Asimismo, promoverá la realización de los estudios de farmacoepizootiología necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos veterinarios autorizados en condiciones reales de uso.

3. A efectos de evaluar la información relativa a la seguridad de los medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contará

con un comité de expertos independientes que asesorará y participará en la valoración de nuevas evidencias sobre seguridad de medicamentos veterinarios. El comité propondrá las medidas necesarias para minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos de forma que sea posible mantener el adecuado equilibrio en la relación beneficio/riesgo de los mismos, tanto para los animales como para la salud pública.

TÍTULO III

DE LAS GARANTÍAS DE LA INVESTIGACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Artículo 58. *Ensayos clínicos*

1. A los efectos de esta Ley, se entiende por ensayo clínico 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 en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

Todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de «buena práctica clínica» y con respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, que prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

2. Las autoridades sanitarias deberán facilitar la realización de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud, tanto en el ámbito de la atención primaria como de la hospitalaria. Las condiciones de desarrollo de los ensayos clínicos en los servicios sanitarios del Sistema Nacional de Salud se establecerán en virtud de los acuerdos que se establezcan entre el promotor y los servicios de salud de las Comunidades Autónomas con criterios de transparencia, y según lo establecido en esta Ley. Dichos acuerdos incluirán todos los aspectos necesarios para la correcta realización del ensayo, incluidos los profesionales participantes, los recursos implicados y las compensaciones que se establezcan.

3. No están sometidos a lo dispuesto en este capítulo los estudios observacionales. A los efectos de esta Ley, se entiende por estudio observacional el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones estableci-

das en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Artículo 59. *Garantías de idoneidad*

1. Los ensayos clínicos con medicamentos en investigación estarán sometidos a régimen de autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, conforme al procedimiento reglamentariamente establecido.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá interrumpir en cualquier momento la realización de un ensayo clínico o exigir la introducción de modificaciones en su protocolo, en los casos siguientes:

- a) Si se viola la Ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el Art. 60 de esta Ley.
- d) Para proteger la salud de los sujetos del ensayo, o
- e) En defensa de la salud pública.

3. Las Administraciones sanitarias tendrán facultades inspectoras en materia de ensayos clínicos, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo, guardando siempre su carácter confidencial.

Asimismo, podrán realizar la interrupción cautelar del ensayo por cualquiera de las causas señaladas en el punto anterior, comunicándolo de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. Las Administraciones sanitarias velarán por el cumplimiento de las normas de «buena práctica clínica», realizando las inspecciones oportunas, con personas de la debida cualificación y formación universitaria en medicina, farmacia, farmacología, toxicología u otras materias pertinentes.

5. A los efectos previstos en el apartado 2, el investigador de un ensayo deberá notificar inmedia-

tamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo como acontecimientos que no requieren comunicación inmediata. El promotor a su vez notificará, en el menor plazo posible, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios las reacciones adversas graves e inesperadas que surjan a lo largo del ensayo y adicionalmente enviará informes periódicos de seguridad. Asimismo el promotor deberá llevar un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean notificados, cuya comunicación a las Administraciones sanitarias y al Comité Ético de Investigación Clínica deberá realizarse en los términos y plazos que reglamentariamente se establezcan.

6. El método de los ensayos clínicos deberá ser tal que la evaluación de los resultados que se obtengan con la aplicación de la sustancia o medicamento objeto del ensayo quede controlada por comparación con el mejor patrón de referencia, en orden a asegurar su objetividad, salvo las excepciones impuestas por la naturaleza de su propia investigación.

7. La realización del ensayo deberá ajustarse en todo caso al contenido del protocolo de investigación de cada ensayo, de acuerdo con el cual se hubiera otorgado la autorización, así como a sus modificaciones posteriores.

8. Los resultados favorables o desfavorables de cada ensayo clínico, tanto si éste llega a su fin como si se abandona la investigación, deberán ser comunicados a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sin perjuicio de su comunicación a las Comunidades Autónomas en las que se hayan realizado dichos ensayos clínicos.

Artículo 60. *Garantías de respeto a los postulados éticos*

1. Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki.

2. No podrá iniciarse ningún ensayo clínico en tanto no se disponga de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

3. Con el fin de evitar investigaciones obsoletas o repetitivas, sólo se podrán iniciar ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas propuestas, siempre que sobre las mismas existan dudas razonables.

4. El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente, expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de, al menos, un testigo mayor de edad y con capacidad de obrar. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa. En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además, la conformidad del representante si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo.

5. Lo establecido en el apartado anterior se entenderá sin perjuicio de lo previsto en el apartado 2 del artículo 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en los términos que reglamentariamente se determinen.

6. Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias. El Comité deberá ser acreditado por el órgano competente de la Comunidad Autónoma que corresponda, el cuál asegurará la independencia de aquél. La acreditación será comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por el órgano competente de la respectiva Comunidad Autónoma.

7. Los Comités Éticos de Investigación Clínica estarán formados, como mínimo, por un equipo interdisciplinar integrado por médicos, farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria, farmacólogos clínicos, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos uno será licenciado en Derecho especialista en la materia.

8. El Comité Ético de Investigación Clínica ponderrá los aspectos metodológicos, éticos y legales del

protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo.

9. Los Comités Éticos de Investigación Clínica podrán requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos en, entre otros, los siguientes apartados: reembolso de gastos a los pacientes, pagos por análisis especiales o asistencia técnica, compra de aparatos, equipos y materiales, pagos debidos a los hospitales o a los centros en que se desarrolla la investigación por el empleo de sus recursos y compensación a los investigadores.

10. Reglamentariamente se establecerá el procedimiento para la designación del Comité Ético de referencia y para la obtención del dictamen único con validez en todo el territorio, con el objetivo de impulsar la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud. El Ministerio de Sanidad y Consumo desarrollará acciones que permitan que los Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos.

Artículo 61. *Garantías de asunción de responsabilidades*

1. La realización de un ensayo clínico exigirá que, mediante la contratación de un seguro o la constitución de otra garantía financiera, se garantice previamente la cobertura de los daños y perjuicios que, para la persona en la que se lleva a efecto, pudieran derivarse de aquél.

2. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor del ensayo, el investigador responsable del mismo y el hospital o centro en que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica les eximirán de responsabilidad.

3. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta al ensayo, durante la realización del mismo y durante el plazo de un año contado desde su finalización, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del mismo está obligado a probar el daño y nexo entre el ensayo y el daño producido.

4. Es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma la solicitud de autorización dirigida al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se responsabiliza de él.

5. Es investigador principal quien dirige la realización del ensayo y firma en unión del promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él. La condición de promotor y la de investigador principal pueden concurrir en la misma persona física.

Artículo 62. *Garantías de transparencia*

1. Los ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios formarán parte de un registro nacional de ensayos clínicos público y libre que será accesible en las condiciones que reglamentariamente se determine.

2. El promotor está obligado a publicar los resultados del ensayo clínico, sean positivos o no. La publicación se realizará, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial, preferentemente en revistas científicas y, de no ser ello posible, a través de los medios y en los plazos máximos que se establezcan reglamentariamente. En la publicación se mencionará el Comité Ético de Investigación Clínica que los informó.

3. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

4. En caso de no publicarse los resultados de los ensayos clínicos y cuando los mismos permitan concluir que el medicamento presenta modificaciones de su perfil de eficacia o seguridad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hará públicos los resultados.

5. Toda la información sobre el ensayo clínico deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, interpretada y comprobada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo el carácter confidencial de los registros de los sujetos del ensayo.

6. El Gobierno, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y con carácter básico, regulará los requisitos comunes para la realización y financiación de los ensayos clínicos, asegu-

rando la buena práctica clínica y las condiciones de su realización. Los centros, servicios, establecimientos y profesionales sanitarios participarán en la realización de ensayos clínicos de acuerdo con estos requisitos comunes y condiciones de financiación y los que en su desarrollo puedan establecer las Administraciones sanitarias competentes.

TÍTULO IV DE LAS GARANTÍAS EXIGIBLES EN LA FABRICACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS

CAPÍTULO I De la fabricación de medicamentos

Artículo 63. *Autorización del laboratorio farmacéutico*

1. A efectos de esta Ley, las personas físicas o jurídicas que se dediquen a la fabricación de medicamentos o a cualquiera de los procesos que ésta pueda comprender, incluso los de fraccionamiento, acondicionamiento y presentación para la venta, deberán estar autorizadas previamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización será asimismo necesaria para la importación y comercialización de medicamentos e incluso para el supuesto de que el medicamento se fabrique exclusivamente para su exportación. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hará pública la autorización así como sus modificaciones y la extinción de la misma.

2. Para obtener la autorización de laboratorio farmacéutico, el solicitante deberá cumplir los siguientes requisitos:

- a) Detallar los medicamentos y las formas farmacéuticas que pretenda fabricar, así como el lugar, establecimiento o laboratorio de fabricación y control.
- b) Disponer de locales, equipo técnico y de control, adecuados y suficientes para una correcta fabricación, control y conservación que responda a las exigencias legales.
- c) Disponer de un director técnico responsable, de un responsable de fabricación y de un responsable de control de calidad. Todos ellos deberán cumplir las condiciones profesionales y funcionales que reglamentariamente se establezcan. Los laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades o produc-

tos simples podrán atribuir la función de control al director técnico, pero la dirección de fabricación deberá corresponder a persona distinta.

Artículo 64. *Garantías para la correcta fabricación de medicamentos y de materias primas*

1. Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposición legal o reglamentaria, el laboratorio farmacéutico deberá cumplir las siguientes obligaciones:

- a) Disponer de personal suficiente y con la cualificación técnica necesaria para garantizar la calidad de los medicamentos y la ejecución de los controles procedentes con arreglo a lo dispuesto en la Ley.
- b) Suministrar los medicamentos de acuerdo con la legislación vigente.
- c) Tener abastecido el mercado con los productos registrados, de modo adecuado y continuado para posibilitar el cumplimiento de las exigencias de funcionamiento que se señalan en el Art. 70.1, pudiendo suspenderse tal abastecimiento sólo en casos excepcionales debidamente justificados tras disponer de la correspondiente autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- d) Permitir, en todo momento, el acceso a sus locales y archivos a las autoridades competentes para realizar inspecciones.
- e) Facilitar el cumplimiento de sus funciones al director técnico y cuidar de que disponga de los medios necesarios para ello.
- f) Responder de las obligaciones que les sean exigibles durante el tiempo de su actividad, incluso en caso de suspensión de la misma, y durante los cinco años posteriores a su clausura.
- g) Garantizar que el transporte de los medicamentos hasta destino, sea a almacenes mayoristas o servicios u oficinas de farmacia, se realiza cumpliendo tanto las obligaciones impuestas en la autorización de los mismos como las normas de correcta distribución de los medicamentos.
- h) Ajustar a lo establecido por la normativa de las Comunidades Autónomas las actividades de promoción, publicidad y patrocinio realizadas por los laboratorios.
- i) Comunicar al Ministerio de Sanidad y Consumo las unidades de medicamentos vendidas para ser dis-

pensadas en el territorio nacional, incluyendo los números de lote independientemente del destino final.

- j) Comunicar la suspensión o cese de sus actividades.

2. Los laboratorios farmacéuticos deberán cumplir las normas de correcta fabricación publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, conforme a las directrices detalladas sobre prácticas de correcta fabricación de materias primas establecidas en el marco comunitario.

Asimismo, los fabricantes de principios activos utilizados como materias primas deberán cumplir las normas de correcta fabricación de materias primas, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. A tales efectos, se entiende por «fabricación de principios activos utilizados como materias primas» la fabricación completa o parcial o la importación de un principio activo utilizado como materia prima, tal y como se define en el Art. 8 de esta Ley, así como los diversos procesos de división, acondicionamiento y presentación previos a su incorporación en un medicamento, incluidos el reacondicionamiento y reetiquetado, realizados por almacenes mayoristas de materias primas. Lo dispuesto en el párrafo anterior se aplicará también a determinados excipientes. La lista de los mismos y de las condiciones específicas de su utilización será aprobada por el Ministro de Sanidad y Consumo. El laboratorio farmacéutico únicamente podrá utilizar como materias primas principios activos fabricados de conformidad con las directrices detalladas en las normas de correcta fabricación de materias primas.

3. El laboratorio farmacéutico realizará los controles de calidad que procedan sobre las materias primas, los productos intermedios de fabricación y el producto terminado de acuerdo con los métodos y técnicas generalmente aceptados.

4. A efectos de cumplir lo establecido en el apartado anterior, cada laboratorio farmacéutico contará con una unidad de control y garantía de calidad de los productos, procesos y procedimientos con la autoridad y responsabilidad de aceptar o rechazar materias primas, intermedios y productos finales. Los procesos y procedimientos de fabricación deberán estar validados.

5. Los fabricantes de medicamentos y productos sanitarios deberán contar con un seguro, aval o garantía financiera equivalente para responder de los daños sobre la salud derivados de problemas de seguridad

de los medicamentos, en los términos que reglamentariamente se disponga.

Artículo 65. *Modificación, suspensión y revocación de la autorización*

1. Cualquier modificación de los requisitos a que se refieren los párrafos a) y b) del apartado 2 del Art. 63 de esta Ley o del objeto de la autorización deberá ser previamente aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. La sustitución del director técnico se comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al órgano competente de la Comunidad Autónoma.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar la autorización del laboratorio, para una categoría determinada de productos o para todos ellos, cuando no se cumplan los requisitos y/o las obligaciones establecidas en este capítulo. Asimismo, podrá suspenderla o revocarla cuando el laboratorio no cumpla las buenas prácticas de farmacovigilancia o no realice en tiempo y forma los estudios que, a tales efectos, se exigen en esta Ley.

Artículo 66. *Registro de laboratorios farmacéuticos*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de laboratorios farmacéuticos que incluirá todos los datos que estén obligados a suministrar para el cumplimiento de las previsiones de esta Ley. Este registro será de acceso público.

2. Es obligatoria la inscripción en este registro de la autorización inicial, así como de cualquier transmisión, modificación o extinción.

Artículo 67. *Fabricación por terceros*

1. Los laboratorios farmacéuticos podrán encomendar a terceros la realización de actividades de fabricación o controles previstos en esta Ley para los medicamentos, si se cumplen los requisitos siguientes:

- a) El tercero-contratado deberá disponer de la autorización a que se refiere el Art. 63 de esta Ley.
- b) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios deberá autorizar específicamente la fabricación por terceros.

2. Excepcionalmente y cuando así lo requiera la atención a sus pacientes, los servicios de farmacia hospitalaria y oficinas de farmacia podrán encomendar, a

una entidad legalmente autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la realización de alguna fase de la producción de una preparación concreta o de su control analítico.

CAPÍTULO II

De la distribución de medicamentos

Artículo 68. *Garantías de accesibilidad y disponibilidad de los medicamentos*

1. La distribución de los medicamentos autorizados se realizará a través de almacenes mayoristas o directamente por el laboratorio titular de la autorización de comercialización de los mismos.

2. La actividad de distribución deberá garantizar un servicio de calidad, siendo su función prioritaria y esencial el abastecimiento a las oficinas de farmacia y a los servicios de farmacia legalmente autorizados en el territorio nacional.

3. La utilización de terceros por parte de un laboratorio o un almacén mayorista para la distribución de medicamentos deberá incluirse en la correspondiente autorización como laboratorio o almacén mayorista.

Artículo 69. *Control administrativo de la distribución mayorista*

1. Los almacenes de distribución al por mayor de medicamentos y sustancias medicinales a las oficinas y servicios de farmacia, estarán sometidos a la autorización previa de la Comunidad Autónoma donde esté domiciliada la empresa. Ello no obstante, la empresa deberá comunicar la realización de sus actividades a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas donde, no estando domiciliada, tales actividades se realicen.

2. Sin perjuicio de las competencias de las Comunidades Autónomas, el almacén mayorista y, en su caso, el laboratorio titular de la autorización de comercialización deberán comunicar directamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el inicio de sus actividades.

Artículo 70. *Exigencias de funcionamiento*

1. Los almacenes mayoristas y, en su caso, los laboratorios farmacéuticos que distribuyan directamente sus productos estarán obligados:

a) A disponer de locales, y equipos dotados de medios personales, materiales y técnicos para

garantizar la correcta conservación y distribución de los medicamentos, con plena garantía para la salud pública.

- b) A garantizar la observancia de las condiciones generales o particulares de conservación de los medicamentos y especialmente el mantenimiento de la cadena de frío en toda la red de distribución mediante procedimientos normalizados.
- c) A mantener unas existencias mínimas de medicamentos que garanticen la adecuada continuidad del abastecimiento.
- d) A asegurar plazos de entrega, frecuencia mínima de repartos, asesoramiento técnico farmacéutico permanente y medios de apoyo a oficinas y servicios de farmacia.
- e) A cumplir servicios de guardia y prevención de catástrofes.
- f) A disponer de un plan de emergencia que garantice la aplicación efectiva de cualquier retirada del mercado ordenada por las autoridades sanitarias competentes.
- g) A tener implantado un sistema de alertas que cubra todas las farmacias del territorio de su ámbito de actuación.
- h) A cumplir con las normas de buenas prácticas de distribución que hayan sido promovidas o autorizadas por las Administraciones sanitarias competentes y a colaborar con éstas para asegurar una prestación farmacéutica de calidad.
- i) Al cumplimiento de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposición legal o reglamentaria.

2. El Gobierno, con carácter básico, podrá establecer los requisitos y condiciones mínimos de estos establecimientos a fin de asegurar las previsiones contenidas en el apartado 1 de este artículo. El Gobierno velará por preservar el derecho del almacén mayorista a ser suministrado por los laboratorios.

Artículo 71. *Director técnico*

Los almacenes mayoristas autorizados dispondrán de un director técnico farmacéutico cuyo cargo será incompatible con otras actividades de carácter sanitario que supongan intereses directos con la fabricación o dispensación de medicamentos o que vayan en detrimento del adecuado cumplimiento de sus funciones.

El Gobierno establecerá las funciones del director técnico así como, con carácter básico, el número de

profesionales farmacéuticos de los que un almacén mayorista deberá disponer a partir de un determinado volumen de actividad.

TÍTULO V

DE LAS GARANTÍAS SANITARIAS DEL COMERCIO EXTERIOR DE MEDICAMENTOS

Artículo 72. Importaciones

1. Sin perjuicio de otras exigencias legal o reglamentariamente establecidas, sólo podrán importarse medicamentos autorizados e inscritos en el Registro de Medicamentos de acuerdo con las exigencias previstas en esta Ley.

2. La distribución de los medicamentos se ajustará a las exigencias previstas en el título IV de esta Ley. A tal efecto el importador podrá utilizar los canales farmacéuticos legalmente habilitados para ello o constituirse en almacén mayorista previa la correspondiente autorización otorgada de acuerdo con el capítulo II del título IV de esta Ley.

3. El director técnico de la entidad importadora garantiza la conformidad de los lotes importados y responde de que cada lote de fabricación importado ha sido objeto en España de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo referido, por lo menos, a todos los principios activos y de los demás controles que resulten necesarios para garantizar su calidad según los términos de la autorización y registro del medicamento. A tal efecto se deberá facilitar la documentación y muestras que reglamentariamente se determinen para su control por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

4. Los controles mencionados en el apartado anterior se considerarán realizados cuando a juicio del Ministerio de Sanidad y Consumo se acredite documentalmente haberse efectuado, en el país de origen, con idénticas exigencias a las previstas en esta Ley, sin perjuicio de las obligaciones derivadas de la pertenencia a la Unión Europea y demás tratados internacionales suscritos por España.

5. La importación de «medicamentos en investigación» requerirá autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

6. El titular de un medicamento en España no podrá impedir su importación y comercialización por terceros siempre que lo introduzcan en el mercado español con las garantías establecidas por esta Ley con las adaptaciones que reglamentariamente se determinen.

7. Las personas físicas o jurídicas que se dediquen a la importación de medicamentos, materias primas o productos sanitarios deberán contar, en los mismos términos que los fabricantes, con un seguro, aval o garantía financiera equivalente para responder de los daños para la salud derivados de problemas de seguridad de los medicamentos, de acuerdo a lo que reglamentariamente se disponga.

Artículo 73. Exportaciones

1. Podrán exportar medicamentos los laboratorios y almacenes mayoristas que cumplan los requisitos legalmente establecidos.

2. La exportación de medicamentos autorizados e inscritos se notificará por el exportador a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los casos y términos que reglamentariamente se determinen.

3. No se exigirán al producto a exportar los requisitos establecidos por esta Ley para su autorización como medicamento en España, en lo que se refiere a formato o presentación, textos, etiquetado y características de los envases, siempre que se respeten los principios que esta Ley establece sobre garantías de información a los profesionales y los usuarios.

Artículo 74. Medicamentos destinados al tratamiento de los viajeros

1. Los medicamentos que acompañen a los viajeros destinados a su propia administración o tratamiento quedan excluidos de las exigencias establecidas en los artículos anteriores, sin perjuicio de las medidas de control cuando dichos medicamentos pudieran representar una desviación por su cuantía o destino especialmente en prevención de su utilización ilícita.

2. Las Administraciones públicas adoptarán las medidas oportunas para impedir que los productos objeto de esta Ley, en régimen de tránsito hacia un tercer país, puedan ser desviados para su uso en España sin cumplimiento de las exigencias previstas en esta Ley.

3. De acuerdo con lo previsto en la legislación sobre protección de la salud y lucha contra el dopaje en el deporte, los deportistas, equipos o grupos deportivos y los directivos extranjeros que los representen están obligados, cuando entren en España para participar en una actividad deportiva, a remitir debidamente cumplimentados a la Agencia Española Antidopaje los formularios que la misma establezca, en los que se identi-

quen los productos que transportan para su uso, las unidades de los mismos y el médico responsable de su prescripción o, en el caso de animales que participen en eventos deportivos, el veterinario.

TÍTULO VI DEL USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

CAPÍTULO I De las garantías de formación e información independiente y de calidad para la utilización adecuada de los medicamentos y productos sanitarios

Artículo 75. *Garantías de las Administraciones públicas*

1. Las Administraciones públicas competentes en los órdenes sanitario y educativo dirigirán sus actuaciones a promover la formación universitaria y post-universitaria continuada y permanente sobre medicamentos, terapéutica y productos sanitarios de los profesionales sanitarios.

2. Las Administraciones públicas sanitarias dirigirán sus actuaciones a instrumentar un sistema ágil, eficaz e independiente que asegure a los profesionales sanitarios información científica, actualizada y objetiva de los medicamentos y productos sanitarios.

3. Las Administraciones públicas dirigirán sus actuaciones a impulsar la constitución de centros propios de información de medicamentos y productos sanitarios, mediante la promoción y coordinación en la utilización de recursos y tecnologías de la información que permitan a las instituciones sanitarias profesionales y otras entidades acceder a la información sobre dichos productos.

4. Las Administraciones públicas sanitarias promoverán la publicación de guías farmacológicas y/o farmacoterapéuticas para uso de los profesionales sanitarios.

5. Las Administraciones públicas sanitarias realizarán programas de educación sanitaria sobre medicamentos dirigidos al público en general impulsando actuaciones que favorezcan un mejor conocimiento de los medicamentos para mejorar el cumplimiento terapéutico, evitar los riesgos derivados de un uso incorrecto y concienciar a los ciudadanos del valor económico del medicamento.

Artículo 76. *Objetividad y calidad de la información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios*

1. La información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios, bajo control de las Administraciones sanitarias en los términos previstos en el artículo 102.1 de la Ley General de Sanidad, deberá estar de acuerdo con la información técnica y científica autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y deberá ser rigurosa, bien fundada y objetiva y no inducir a error, de acuerdo con la legislación vigente, y ajustarse a la ficha técnica.

2. La información y promoción podrá realizarse a través de soportes escritos, audiovisuales o de otra naturaleza, dirigidos con exclusividad a profesionales sanitarios y tendrá carácter científico. En el caso de informes o artículos financiados por un laboratorio farmacéutico o entidad relacionada con el mismo, deberá especificarse esta circunstancia en la publicación.

3. Cuando se trate de información o promoción distribuida por medios informáticos, las Administraciones sanitarias podrán acceder a ella a los efectos de inspección.

4. Las ofertas de premios, becas, contribuciones y subvenciones a reuniones, congresos, viajes de estudio y actos similares por cualquier persona, física o jurídica, relacionada con la fabricación, elaboración, distribución, prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios, se harán públicas en la forma que se determine reglamentariamente y se aplicarán exclusivamente a actividades de índole científica cuando sus destinatarios sean profesionales sanitarios o las entidades en que se asocian. En los programas, publicaciones de trabajos y ponencias de reuniones, congresos y actos similares se harán constar la fuente de financiación de los mismos y los fondos obtenidos de cada fuente. La misma obligación alcanzará al medio de comunicación por cuya vía se hagan públicos y que obtenga fondos por o para su publicación.

Artículo 77. *La receta médica y la prescripción hospitalaria*

1. La receta médica, pública o privada, y la orden hospitalaria de dispensación, son los documentos que aseguran la instauración de un tratamiento con medicamentos por instrucción de un médico o un odontólogo, únicos profesionales con facultad para ordenar la prescripción de medicamentos.

2. El farmacéutico dispensará con receta aquellos medicamentos que la requieran. Dicho requisito deberá especificarse expresamente en el embalaje del medicamento.

3. La receta médica será válida en todo el territorio nacional y se editará en la lengua oficial del Estado y en las respectivas lenguas cooficiales en las Comunidades Autónomas que dispongan de ella.

4. Las recetas médicas y órdenes hospitalarias de dispensación deberán contener los datos básicos de identificación de prescriptor, paciente y medicamentos.

5. En las recetas y órdenes hospitalarias de dispensación, el facultativo incluirá las pertinentes advertencias para el farmacéutico y para el paciente, así como las instrucciones para un mejor seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de la atención farmacéutica, con el fin de garantizar la consecución de los objetivos sanitarios de aquéllas.

6. El Gobierno podrá regular con carácter básico lo dispuesto en los números anteriores y establecer la exigencia de otros requisitos que por afectar a la salud pública o al sistema sanitario hayan de ser de general aplicación en las recetas médicas u órdenes hospitalarias.

7. Los trámites a que sean sometidas las recetas y órdenes médicas y especialmente en su tratamiento informático, respetarán lo dispuesto en el Art. 10 de la Ley General de Sanidad.

8. El Gobierno determinará con carácter básico los requisitos mínimos que han de cumplir las recetas médicas extendidas y/o editadas en soporte informático con el fin de asegurar la accesibilidad de todos los ciudadanos, en condiciones de igualdad efectiva en el conjunto del territorio español, a la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. No será necesario el consentimiento del interesado para el tratamiento y la cesión de datos que sean consecuencia de la implantación de sistemas de información basados en receta médica en soporte papel o electrónico, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7, apartados 3 y 6; 8; y 11, apartado 2.a), de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Las citadas actuaciones deberán tener por finalidad facilitar la asistencia médica y farmacéutica al paciente y permitir el control de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

9. Las Administraciones públicas sanitarias realizarán programas de educación sanitaria destinados a

la población general, orientados a destacar la importancia de la receta médica como garantía de calidad y seguridad de los pacientes.

10. Lo dispuesto en este artículo será asimismo de aplicación a la receta veterinaria, en cuyo caso las referencias al médico y odontólogo se entenderán hechas al veterinario.

Artículo 78. *Garantías en la publicidad de medicamentos destinada al público en general*

1. Podrán ser objeto de publicidad destinada al público los medicamentos que cumplan todos los requisitos que se relacionan a continuación:

- a) Que no se financien con fondos públicos.
- b) Que, por su composición y objetivo, estén destinados y concebidos para su utilización sin la intervención de un médico que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento, aunque requieran la intervención de un farmacéutico. Este requisito podrá exceptuarse cuando se realicen campañas de vacunación aprobadas por las autoridades sanitarias competentes.
- c) Que no constituyan sustancias psicotrópicas o estupefacientes con arreglo a lo definido en los convenios internacionales.

El cumplimiento de estos requisitos se verificará con carácter previo por el Ministerio de Sanidad y Consumo mediante el otorgamiento de la preceptiva autorización.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo exigirá, a efectos de su autorización, que los mensajes publicitarios de los medicamentos reúnan los siguientes requisitos:

- a) Que resulte evidente el carácter publicitario del mensaje y quede claramente especificado que el producto es un medicamento.
- b) Que se incluya la denominación del medicamento en cuestión, así como la denominación común cuando el medicamento contenga una única sustancia activa.
- c) Que se incluyan todas las informaciones indispensables para la utilización correcta del medicamento así como una invitación expresa y claramente visible a leer detenidamente las instrucciones que figuren en el prospecto o en el embalaje externo, según el caso, y la recomendación de consultar al farmacéutico sobre su correcta utilización.
- d) No incluir expresiones que proporcionen seguridad de curación, ni testimonios sobre las virtudes

del producto ni de profesionales o personas cuya notoriedad pueda inducir al consumo.

e) No utilizar como argumento publicitario el hecho de haber obtenido autorización sanitaria en cualquier país o cualquier otra autorización, número de registro sanitario o certificación que corresponda expedir, ni los controles o análisis que compete ejecutar a las autoridades sanitarias con arreglo a lo dispuesto en esta Ley.

f) Los mensajes publicitarios de los medicamentos que se emitan en soporte audiovisual deberán cumplir las condiciones de accesibilidad para personas con discapacidad establecidas en el ordenamiento jurídico para la publicidad institucional.

3. Las Administraciones sanitarias, por razones de salud pública o seguridad de las personas, podrán limitar, condicionar o prohibir la publicidad de los medicamentos.

4. Se prohíben las primas, obsequios, premios, concursos, bonificaciones o similares como métodos vinculados a la promoción o venta al público de estos medicamentos.

5. En el caso de los productos sanitarios, queda excluida la posibilidad de realizar publicidad directa o indirecta dirigida al público en el caso de que un producto esté financiado por el Sistema Nacional de Salud. Esta prohibición de publicidad afecta a las empresas fabricantes, distribuidoras o comercializadoras así como a todas aquellas entidades que puedan mantener un contacto directo con el paciente. Asimismo, se prohíben las primas, obsequios, descuentos, premios, concursos, bonificaciones o similares como métodos vinculados a la promoción o venta al público de productos.

Artículo 79. *Garantías en la publicidad de productos con supuestas propiedades sobre la salud*

La publicidad y promoción comercial de los productos, materiales, sustancias o métodos a los que se atribuyan efectos beneficiosos sobre la salud se regulará reglamentariamente.

Artículo 80. *Utilización racional de los medicamentos en el deporte*

La importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de medicamentos legalmente reconocidos no tendrán por finalidad aumentar las capacidades físicas de los deportistas o modificar los resultados de las competiciones en las que

participan, debiendo ajustarse en su desarrollo y objetivos a la normativa de aplicación en la materia.

CAPÍTULO II

Del uso racional de medicamentos en la atención primaria a la salud

Artículo 81. *Estructuras de soporte para el uso racional de medicamentos y productos sanitarios en atención primaria*

1. Sin perjuicio de la responsabilidad que todos los profesionales sanitarios tienen en el uso racional de los medicamentos, las estructuras de gestión de atención primaria deberán disponer de servicios o unidades de farmacia de atención primaria.

2. Para contribuir al uso racional de los medicamentos las unidades o servicios de farmacia de atención primaria realizarán las siguientes funciones:

- a) Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficiales y dispensación de los medicamentos para ser aplicados dentro de los centros de atención primaria y de aquéllos para los que se exija una particular vigilancia, supervisión y control, según se establece en el Art. 103 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad y en las disposiciones reglamentarias que lo desarrollan.
- b) Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos y productos sanitarios en los centros y estructuras a su cargo.
- c) Establecer sistemas de información sobre gestión de la farmacoterapia que incluya aspectos clínicos, de efectividad, seguridad y eficiencia de la utilización de los medicamentos y proporcionar una correcta información y formación sobre medicamentos y productos sanitarios a los profesionales sanitarios.
- d) Desarrollar protocolos y guías farmacoterapéuticas que garanticen la correcta asistencia farmacoterapéutica a los pacientes, en especial lo referente a la selección de medicamentos y la continuidad de los tratamientos y sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas en farmacoterapia.
- e) Impulsar la coordinación en farmacoterapia entre diferentes estructuras sanitarias y niveles asistenciales y promover una investigación clínica en far-

macoterapia de calidad y adecuada a las necesidades de los pacientes, garantizando la correcta custodia y dispensación de los productos en fase de investigación clínica.

- f) Establecer un sistema para el seguimiento de los tratamientos a los pacientes que contribuya a garantizar el cumplimiento terapéutico así como programas que potencien un uso seguro de los medicamentos.
- g) Impulsar y participar en programas de educación de la población sobre medicamentos, su empleo racional y la prevención de su abuso y formar parte de las comisiones relacionadas con el uso racional de medicamentos y productos sanitarios.
- h) Impulsar la coordinación y trabajo en equipo y colaboración con los hospitales y servicios de atención especializada, con la finalidad de asegurar la calidad de la prestación farmacéutica mediante el seguimiento de los tratamientos prescritos por el médico.
- i) Realizar cuantas funciones puedan redundar en un mejor uso y control de los medicamentos, mediante estrategias de colaboración entre los profesionales sanitarios de los equipos de atención primaria.

3. Todo lo anterior será asimismo de aplicación para los productos sanitarios excepto en aquellos supuestos donde resulte imposible su aplicación por la propia naturaleza del producto.

CAPÍTULO III

Del uso racional de los medicamentos en la atención hospitalaria y especializada

Artículo 82. *Estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales*

1. Sin perjuicio de la responsabilidad que todos los profesionales sanitarios tienen en el uso racional de los medicamentos, los hospitales deberán disponer de servicios o unidades de farmacia hospitalaria con arreglo a las condiciones mínimas establecidas por esta Ley. Los hospitales del más alto nivel y aquellos otros que se determinen deberán disponer de servicios o unidades de Farmacología Clínica.

2. Para contribuir al uso racional de los medicamentos las unidades o servicios de farmacia hospitalaria realizarán las siguientes funciones:

- a) Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de

la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficiales y dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros, para tratamientos extrahospitalarios, que requieran una particular vigilancia, supervisión y control.

- b) Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para garantizar su correcta administración, custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica y velar por el cumplimiento de la legislación sobre medicamentos de sustancias psicoactivas o de cualquier otro medicamento que requiera un control especial.
- c) Formar parte de las comisiones hospitalarias en que puedan ser útiles sus conocimientos para la selección y evaluación científica de los medicamentos y de su empleo.
- d) Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital, un sistema de farmacovigilancia intrahospitalario, estudios sistemáticos de utilización de medicamentos y actividades de farmacocinética clínica.
- e) Llevar a cabo actividades educativas sobre cuestiones de su competencia dirigidas al personal sanitario del hospital y a los pacientes.
- f) Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos con medicamentos.
- g) Colaborar con las estructuras de atención primaria y especializada de la zona en el desarrollo de las funciones señaladas en el Art. 81.
- h) Realizar cuantas funciones puedan redundar en un mejor uso y control de los medicamentos.
- i) Participar y coordinar la gestión de las compras de medicamentos y productos sanitarios del hospital a efectos de asegurar la eficiencia de la misma.

3. Las funciones definidas en los párrafos c) a h) del apartado anterior serán desarrolladas en colaboración con farmacología clínica y demás unidades o servicios clínicos del hospital.

Artículo 83. *Farmacia hospitalaria*

1. Los servicios de farmacia hospitalaria estarán bajo la titularidad y responsabilidad de un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria.

2. Las Administraciones sanitarias con competencias en ordenación farmacéutica realizarán tal función en la farmacia hospitalaria manteniendo los siguientes criterios:

- a) Fijación de requerimientos para su buen funcionamiento, acorde con las funciones establecidas.
- b) Que las actuaciones se presten con la presencia y actuación profesional del o de los farmacéuticos necesarios para una correcta asistencia.
- c) Los farmacéuticos de las farmacias hospitalarias deberán haber cursado los estudios de la especialidad correspondiente.

3. Los hospitales que no cuenten con servicios farmacéuticos deberán solicitar de las Comunidades Autónomas autorización para, en su caso, mantener un depósito de medicamentos bajo la supervisión y control de un farmacéutico. Las condiciones, requisitos y normas de funcionamiento de tales depósitos serán determinadas por la autoridad sanitaria competente.

CAPÍTULO IV

Del uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia

Artículo 84. *Oficinas de farmacia*

1. En las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad. Asimismo participarán en la realización del conjunto de actividades destinadas a la utilización racional de los medicamentos, en particular a través de la dispensación informada al paciente.

2. Las Administraciones sanitarias realizarán la ordenación de las oficinas de farmacia, debiendo tener en cuenta los siguientes criterios:

- a) Planificación general de las oficinas de farmacia en orden a garantizar la adecuada asistencia farmacéutica.
- b) La presencia y actuación profesional del farmacéutico como condición y requisito inexcusable para la dispensación al público de medicamentos, teniendo en cuenta el número de farmacéuticos necesarios en función de la actividad de la oficina.

- c) Las exigencias mínimas materiales, técnicas y de medios, incluida la accesibilidad para personas con discapacidad, que establezca el Gobierno con carácter básico para asegurar la prestación de una correcta asistencia sanitaria, sin perjuicio de las competencias que tengan atribuidas las Comunidades Autónomas en esta materia.

3. Las oficinas de farmacia vienen obligadas a dispensar los medicamentos que se les demanden tanto por los particulares como por el Sistema Nacional de Salud en las condiciones reglamentarias establecidas.

4. Por razones de emergencia y lejanía de la oficina de farmacia u otras circunstancias especiales que concurren, en ciertos establecimientos podrá autorizarse, excepcionalmente, la creación de botiquines en las condiciones que reglamentariamente se determinen con carácter básico, sin perjuicio de las competencias que tengan atribuidas las Comunidades Autónomas en esta materia.

5. Las Administraciones públicas velarán por la formación continuada de los farmacéuticos y la adecuada titulación y formación de los auxiliares y ayudantes técnicos de farmacia.

6. Las oficinas de farmacia tienen la consideración de establecimientos sanitarios privados de interés público.

Artículo 85. *Prescripción por principio activo*

Las Administraciones sanitarias fomentarán la prescripción de los medicamentos identificados por su principio activo en la receta médica.

En los casos en los que el prescriptor indique en la receta simplemente un principio activo, el farmacéutico dispensará el medicamento que tenga menor precio y, en caso de igualdad de precio, el genérico, si lo hubiere.

Artículo 86. *Sustitución por el farmacéutico*

1. El farmacéutico dispensará el medicamento prescrito por el médico.

2. Con carácter excepcional, cuando por causa de desabastecimiento no se disponga en la oficina de farmacia del medicamento prescrito o concurren razones de urgente necesidad en su dispensación, el farmacéutico podrá sustituirlo por el de menor precio. En todo caso, deberá tener igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. El far-

macéutico informará en todo caso al paciente sobre la sustitución y se asegurará de que conozca el tratamiento prescrito por el médico.

3. En estos casos, el farmacéutico anotará, en el lugar correspondiente de la receta, el medicamento de la misma composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación que dispense, la fecha, su firma y su rúbrica.

4. Quedarán exceptuados de esta posibilidad de sustitución aquellos medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CAPÍTULO V

De la trazabilidad de los medicamentos

Artículo 87. *Garantías de trazabilidad*

1. Con el fin de lograr un adecuado abastecimiento del mercado y establecer garantías de seguridad para los ciudadanos, los laboratorios, los almacenes mayoristas y las oficinas de farmacia están sujetos a las obligaciones de información a que se refiere este artículo.

2. Los laboratorios farmacéuticos deberán comunicar, en los términos que se fijen reglamentariamente, al Ministerio de Sanidad y Consumo las unidades de presentaciones identificadas por lotes de medicamentos y destinatario, vendidas en territorio nacional, así como las que sean objeto de devolución. Asimismo, garantizarán, en los términos que se fijen reglamentariamente, la identificación de cada unidad a lo largo de su recorrido, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 15.4 de la presente Ley.

3. Los almacenes mayoristas comunicarán, en los términos que se fijen reglamentariamente, a la Comunidad Autónoma en la que tengan su domicilio social y al Ministerio de Sanidad y Consumo las unidades suministradas y las devueltas, con indicación del lote al que pertenezcan así como el destinatario, tanto se trate de oficinas o servicios de farmacia como de otros almacenes mayoristas, con independencia de la Comunidad Autónoma en la que radiquen.

4. Sin perjuicio de los conciertos que se pudieran suscribir, los titulares de las oficinas de farmacia comunicarán al órgano competente de la Comunidad Autónoma en la que tengan su ámbito de actuación las unidades de medicamentos dispensadas. Los órganos

competentes de las Comunidades Autónomas remitirán dicha información al Ministerio de Sanidad y Consumo, en los términos que se fijen reglamentariamente.

5. La recogida y tratamiento de datos a que se refiere este artículo deberá adecuarse a la normativa vigente en materia de seguridad y protección de datos de carácter personal, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, teniendo la consideración de responsables de sus respectivos ficheros de titularidad pública la Administración General del Estado, las Administraciones sanitarias competentes de las Comunidades Autónomas y, en su caso, las Administraciones corporativas correspondientes.

TÍTULO VII

DE LA FINANCIACIÓN PÚBLICA DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Artículo 88. *Principio de igualdad territorial y procedimiento coordinado*

1. Se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las Comunidades Autónomas en ejercicio de sus competencias.

2. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrá acordar las condiciones generales de planificación, coordinación, contratación, adquisición y suministro de medicamentos y productos sanitarios de las estructuras y servicios de titularidad pública integrados en el Sistema Nacional de Salud.

Artículo 89. *Procedimiento para la financiación pública*

1. Una vez autorizado y registrado un medicamento, el Ministerio de Sanidad y Consumo mediante resolución motivada decidirá, con carácter previo a su puesta en el mercado, la inclusión o no del mismo en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. En caso de inclusión se decidirá también la modalidad de dicha inclusión. Del mismo modo se procederá cuando se produzca una modificación de la autorización que afecte al contenido de la prestación farmacéutica, con carácter previo a la puesta en el mercado del producto modificado, bien por afectar la modificación a las indicaciones del medicamento, bien porque, sin

afectarlas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios así lo acuerde por razones de interés público o defensa de la salud o seguridad de las personas. La inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y concretamente los siguientes:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Utilidad terapéutica y social del medicamento.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas para las mismas afecciones.
- f) El grado de innovación del medicamento.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el Art. 24, el Ministerio de Sanidad y Consumo, para asegurar el uso racional de los medicamentos podrá someter, de oficio o a solicitud de las Comunidades Autónomas interesadas, a reservas singulares las condiciones específicas de prescripción, dispensación y financiación de los mismos en el Sistema Nacional de Salud.

2. Podrán no financiarse con fondos públicos aquellos grupos, subgrupos, categorías o clases de medicamentos o productos sanitarios, cuya financiación pública no se justifique o no se estime necesaria. Se considerarán, en todo caso, no incluidos en la financiación pública los medicamentos publicitarios, los productos de utilización cosmética, dietéticos, aguas minerales, elixires, dentífricos, y otros productos similares.

3. La decisión de excluir total o parcialmente o someter a condiciones especiales de financiación los medicamentos ya incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, se hará con los criterios establecidos en los puntos anteriores y teniendo en cuenta el precio o el coste del tratamiento de los medicamentos comparables existentes en el mercado y las orientaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

4. De forma equivalente se procederá en el caso de los productos sanitarios que vayan a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y que se dispensen, a través de receta oficial, en territorio nacional.

5. El Gobierno revisará periódicamente y actualizará la relación de los medicamentos y productos sani-

tarios incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, de acuerdo con la evolución de los criterios de uso racional, los conocimientos científicos, la aparición de nuevos medicamentos de mayor utilidad terapéutica o la aparición de efectos adversos que hagan variar la relación beneficio/riesgo y los criterios incluidos en los números anteriores.

6. Los productos sanitarios que vayan a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y que se dispensen, a través de receta oficial, en territorio nacional, seguirán los criterios indicados para los medicamentos. En todo caso, deberán cumplir con las especificaciones y prestaciones técnicas contrastadas que hubiera previamente determinado el Ministerio de Sanidad y Consumo, teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y en concreto los siguientes:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicadas.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Utilidad diagnóstica, de control, de tratamiento, prevención, alivio o compensación de una discapacidad.
- d) Utilidad social del producto sanitario.

Artículo 90. *Fijación del precio*

1. Corresponde al Consejo de Ministros, por real decreto, a propuesta de los Ministros de Economía y Hacienda, de Industria, Turismo y Comercio y de Sanidad y Consumo y previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, establecer el régimen general de fijación de los precios industriales de los medicamentos, así como de aquellos productos sanitarios que vayan a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y que se dispensen, a través de receta oficial, en territorio nacional, que responderá a criterios objetivos. Las cuantías económicas correspondientes a los conceptos de la distribución y dispensación de los medicamentos y de dichos productos sanitarios son fijados por el Gobierno, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, de forma general o por grupos o sectores, tomando en consideración criterios de carácter técnico-económico y sanitario.

2. En el marco del procedimiento de financiación de los medicamentos con fondos públicos a que se refiere el Art. 89 de esta Ley, corresponde a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita

al Ministerio de Sanidad y Consumo, fijar, motivadamente y conforme a criterios objetivos, el precio industrial máximo para los medicamentos y productos sanitarios que vayan a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, con cargo a fondos públicos, y que se dispensen, a través de receta oficial, en territorio nacional. Además de los criterios previstos en el Art. 89.1, se tendrá en cuenta también el precio medio del medicamento en los Estados miembros de la Unión Europea que, sin estar sujetos a regímenes excepcionales o transitorios en materia de propiedad industrial, hubiesen incorporado a su ordenamiento jurídico la legislación comunitaria correspondiente.

3. La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos tendrá en consideración los informes sobre utilidad terapéutica de los medicamentos que elabore la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Para la elaboración de dichos informes, contará con una red de colaboradores externos constituida por expertos independientes de reconocido prestigio científico, que serán propuestos por las Comunidades Autónomas, en la forma que se determine reglamentariamente.

4. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá el precio de venta al público de los medicamentos y productos sanitarios mediante la agregación del precio industrial máximo y de los conceptos correspondientes a los costes de la comercialización.

5. Los precios industriales de los medicamentos serán libres en aquellos medicamentos que no se financien con cargo a fondos públicos, así como en aquellos productos concretos, clases de productos o grupos terapéuticos que determine el Gobierno por existir competencia u otros intereses sociales y sanitarios que así lo aconsejen, sin perjuicio de la intervención administrativa que se considere necesaria.

Artículo 91. *Revisión del precio*

1. El precio fijado será revisable de oficio o a instancia de parte de acuerdo con lo previsto en los artículos 102 y siguientes de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

2. Fuera de los supuestos previstos en el apartado anterior, el precio de un medicamento podrá ser modificado cuando lo exijan cambios en las circunstancias económicas, técnicas, sanitarias o en la valoración de su utilidad terapéutica.

3. El Consejo de Ministros, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, podrá revisar globalmente o fijar las condiciones de revisión periódica de los precios industriales, fijados de acuerdo con lo previsto en el Art. 90, para todos o una parte de los medicamentos y productos sanitarios del sistema.

4. Corresponde igualmente al Consejo de Ministros, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, la revisión de las cuantías económicas correspondientes a la distribución y dispensación de los medicamentos y productos sanitarios.

5. Los medicamentos excluidos de la financiación con cargo a fondos públicos y que tienen indicaciones no excluidas de la misma, se considerarán financiados por dichos fondos, a efectos de la fijación y de la revisión de su precio intervenido.

6. No podrá, salvo en el supuesto a que se refiere el apartado 1 de este artículo, revisarse o modificarse el precio de un medicamento o producto sanitario o grupo de medicamentos antes de que transcurra un año desde la fijación inicial o su modificación.

Artículo 92. *Información económica*

1. A los efectos de la fijación de precios, los laboratorios farmacéuticos deberán facilitar al Ministerio de Sanidad y Consumo toda la información sobre los aspectos técnicos, económicos y financieros. El Ministerio podrá efectuar comprobaciones sobre la información facilitada.

2. En el caso de que la empresa esté integrada en un grupo que realice otras actividades, además de las relacionadas con medicamentos, o las desarrolle fuera de España, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá requerir la información que permita conocer la imputación para determinar los gastos afectados a la actividad farmacéutica en España.

3. La información que en virtud de este artículo obtenga la Administración General del Estado será confidencial.

4. El Ministerio de Sanidad y Consumo elevará anualmente a la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos un informe sobre sus actuaciones en materia de precios.

Artículo 93. *El Sistema de Precios de Referencia*

1. La financiación pública de medicamentos estará sometida al sistema de precios de referencia. El pre-

cio de referencia será la cuantía con la que se financiarán las presentaciones de medicamentos incluidas en cada uno de los conjuntos que se determinen, siempre que se prescriban y dispensen a través de receta médica oficial del Sistema Nacional de Salud.

2. Se entiende por conjunto la totalidad de las presentaciones de medicamentos financiadas que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración entre las que existirá, al menos, una presentación de medicamento genérico. Las presentaciones indicadas para tratamientos en pediatría constituirán conjuntos independientes. El Ministro de Sanidad y Consumo, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos e informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, determinará, con la periodicidad que reglamentariamente se fije, dichos conjuntos, así como sus precios de referencia y podrá fijar umbrales mínimos para estos precios, en ningún caso inferiores a dos euros. El precio de referencia será, para cada conjunto, la media aritmética de los tres costes/tratamiento/día menores de las presentaciones de medicamentos en él agrupadas por cada vía de administración, calculados según la dosis diaria definida. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá cuanto resulte necesario a efectos de la aplicación de la citada fórmula de cálculo. Reglamentariamente se podrán prever los supuestos, requisitos y procedimientos en los que determinadas innovaciones galénicas que se consideren de interés por añadir mejoras en la utilidad terapéutica, puedan quedar excluidas del sistema de precios de referencia durante cinco años. Transcurridos los cinco años, la innovación galénica se integrará en el conjunto de referencia.

3. Los medicamentos genéricos no podrán superar el precio de referencia del conjunto correspondiente. Asimismo, no podrán superar el precio de referencia las presentaciones de medicamentos que no dispongan de iguales presentaciones de medicamentos genéricos a efectos de la sustitución que establece el apartado siguiente, en tanto se mantenga la situación de no disponibilidad.

4. La dispensación de productos afectados por el sistema de precios de referencia se realizará conforme a los siguientes criterios:

a) Cuando se prescriba un medicamento que forme parte de un conjunto y que tenga un precio igual o inferior al de referencia no procederá la sustitución, salvo lo previsto en el Art. 86.2.

b) Cuando se prescriba un medicamento que forme parte de un conjunto y que tenga un precio superior al de referencia, el farmacéutico deberá sustituirlo por el de menor precio e idéntica composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación que el medicamento prescrito y, en caso de igualdad de precio, por el medicamento genérico.

c) Cuando la prescripción se efectúe por principio activo sometido a precio de referencia, el farmacéutico dispensará el medicamento de menor precio y, en caso de igualdad de precio, un genérico.

5. Cuando por la aplicación de los cálculos del sistema de precios de referencia regulado en este apartado, el precio industrial de un producto se vea afectado en más de un treinta por ciento, el laboratorio farmacéutico podrá optar, en su caso, por asumir toda la rebaja en un año o hacerlo en mínimos de un treinta por ciento al año hasta alcanzar el precio de referencia, según el procedimiento que se determine reglamentariamente. En este segundo caso el medicamento seguirá financiado pero no entrará a formar parte del sistema de precios de referencia hasta que se haya producido toda la rebaja.

6. Los medicamentos respecto de los que no exista genérico autorizado en España transcurridos diez años desde la fecha en que se hubiese adoptado la decisión de financiar con fondos públicos u once en el caso de haber sido autorizada una nueva indicación, reducirán su precio vigente en un veinte por ciento siempre que se hubiese autorizado en cualquier Estado miembro de la Unión Europea que, sin estar sujeto a regímenes excepcionales o transitorios en materia de propiedad industrial, hubiese incorporado a su ordenamiento jurídico la legislación comunitaria correspondiente un medicamento genérico con un precio inferior al del medicamento de referencia en España. Reglamentariamente se podrán fijar umbrales mínimos de exclusión de esta medida en ningún caso inferiores a dos euros.

7. Asimismo, los medicamentos de uso hospitalario para los que transcurridos diez años desde la fecha en que se hubiese adoptado la decisión de financiar con fondos públicos u once en el caso de haber sido autorizada una nueva indicación para el medicamento, no exista genérico, reducirán su precio vigente en un veinte por ciento siempre que se hubiese autorizado en cualquier

Estado miembro de la Unión Europea que, sin estar sujeto a regímenes excepcionales o transitorios en materia de propiedad industrial, hubiese incorporado a su ordenamiento jurídico la legislación comunitaria correspondiente un medicamento genérico con un precio inferior al del medicamento de referencia en España. Reglamentariamente se podrán fijar umbrales mínimos de exclusión de esta medida en ningún caso inferiores a dos euros.

Artículo 94. Obligaciones de los pacientes

1. De acuerdo con la Ley General de Sanidad, mediante real decreto, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el Gobierno podrá regular periódicamente, cuando se financie con cargo a los fondos previstos en el apartado 1 del Art. 89, los supuestos en que la administración de medicamentos y productos sanitarios será gratuita, así como la participación en el pago a satisfacer por los enfermos por los medicamentos y productos sanitarios que les proporcione el Sistema Nacional de Salud.

2. La participación en el pago podrá modularse por el Gobierno con criterios que tengan en cuenta:

- a) La capacidad de pago.
- b) La utilidad terapéutica y social de los medicamentos o de los productos sanitarios.
- c) Las necesidades específicas de ciertos colectivos.
- d) La gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para los que resulten indicados.
- e) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica.
- f) Existencia de medicamentos o productos sanitarios ya disponibles y otras alternativas mejores o iguales para las mismas afecciones.

3. Los usuarios estarán obligados a justificar su derecho a la correspondiente modalidad de pago cuando así les sea requerido por el personal facultativo del Sistema Nacional de Salud o en las oficinas de farmacia dispensadoras.

Artículo 95. Valoración de la prescripción

En el ámbito del Sistema Nacional de Salud corresponde a las Administraciones públicas sanitarias la evaluación de las prescripciones por áreas, zonas, terapias, grupos poblacionales y otras circunstancias. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá los mecanismos de coordinación que permitan conocer la utilización de medicamentos y productos sanitarios, opti-

mizar la investigación de su evolución y adoptar las medidas de información y promoción del uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y, en su caso, las medidas cautelares y de control correspondientes con exigencia de las responsabilidades administrativas y penales a que hubiere lugar.

Artículo 96. Colaboración entre oficinas de farmacia y el Sistema Nacional de Salud

1. Las oficinas de farmacia, como establecimientos sanitarios que son, colaborarán a los fines de esta Ley para garantizar el uso racional de los medicamentos en la atención primaria a la salud.

2. Con independencia de las obligaciones establecidas en esta Ley y las que se determinen en la normativa de desarrollo, las oficinas de farmacia podrán ser objeto de concertación en el Sistema Nacional de Salud, de acuerdo con el sistema general de contratación administrativa y conforme a los criterios generales a que se refiere el Art. 88.2 de esta Ley.

Artículo 97. Gestión de información sobre recetas

La información agregada resultante del procesamiento de las recetas del Sistema Nacional de Salud es de dominio público, salvando siempre la confidencialidad de la asistencia sanitaria y de los datos comerciales de empresas individualizadas. Su gestión corresponde a los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas en su ámbito territorial y a la Administración General del Estado en la información del conjunto del Sistema Nacional de Salud. Lo establecido en el párrafo anterior será, asimismo, de aplicación a la información relativa a las compras de medicamentos y de productos sanitarios realizadas a través de los correspondientes servicios de farmacia por los hospitales del Sistema Nacional de Salud.

TÍTULO VIII RÉGIMEN SANCIONADOR

CAPÍTULO I Inspección y medidas cautelares

Artículo 98. Inspección

1. Corresponde a las Administraciones sanitarias en el ámbito de sus competencias la realización de las inspecciones necesarias para asegurar el cumplimiento de lo previsto en esta Ley.

2. Corresponde a la Administración General del Estado la realización de la función inspectora en los siguientes casos:

- a) Cuando se trate de las actuaciones necesarias para las oportunas autorizaciones o registros que, de acuerdo con esta Ley, corresponden a la Administración General del Estado.
- b) En todo caso, cuando se trate de inspecciones a realizar en el territorio de las Comunidades Autónomas que no ostenten competencias de ejecución de la legislación de productos farmacéuticos o no hubieren recibido los correspondientes trasposos.
- c) Cuando se trate de medicamentos, productos o artículos destinados al comercio exterior o cuya utilización o consumo pudiera afectar a la seguridad pública.

3. El personal al servicio de las Administraciones públicas que desarrolle las funciones de inspección, cuando ejerza tales funciones y acredite su identidad, estará autorizado para:

- a) Entrar libremente y sin previa notificación, en cualquier momento, en todo centro o establecimiento sujeto a esta Ley.
- b) Proceder a las pruebas, investigaciones o exámenes necesarios para comprobar el cumplimiento de esta Ley y de las normas que se dicten para su desarrollo.
- c) Tomar o sacar muestras, en orden a la comprobación del cumplimiento de lo previsto en esta Ley y en las disposiciones para su desarrollo.
- d) Realizar cuantas actuaciones sean precisas en orden al cumplimiento de las funciones de inspección que desarrollen.

Artículo 99. Medidas cautelares

1. En el caso de que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud, las autoridades sanitarias podrán adoptar las siguientes medidas cautelares en el ámbito de esta Ley:

- a) La puesta en cuarentena, la retirada del mercado y la prohibición de utilización de medicamentos, fórmulas magistrales y preparados oficinales, así como la suspensión de actividades, publicidad y la clausura provisional de establecimientos, centros o servicios. La puesta en cuarentena supondrá el bloqueo inmediato en el establecimiento farmacéutico

en que se encuentren o al que se destinen, en caso de transporte no concluido, por el tiempo que se determine o hasta nueva orden, a cargo de su responsable.

- b) La suspensión de la elaboración, prescripción, dispensación y suministro de medicamentos en investigación.

2. La duración de las medidas a que se refiere el apartado anterior, que se fijarán para cada caso, sin perjuicio de las prórrogas sucesivas acordadas por resoluciones motivadas, no excederá de lo que exija la situación de riesgo inminente y grave que la justificó.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios deberá ser informada de modo inmediato por la autoridad sanitaria que adoptó la medida cautelar.

4. De las medidas cautelares la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dará conocimiento por los medios idóneos y con la rapidez adecuada a cada caso, a los servicios sanitarios, entidades responsables o público en general, según proceda.

5. El coste de las medidas cautelares será sufragado por la persona física o jurídica que hubiese dado lugar a su adopción.

CAPÍTULO II

Infracciones y sanciones

Artículo 100. Disposiciones generales

1. Las infracciones en materia de medicamentos serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno expediente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

2. La instrucción de causa penal ante los Tribunales de Justicia suspenderá la tramitación del expediente administrativo sancionador que hubiera sido incoado por los mismos hechos y, en su caso, la eficacia de los actos administrativos de imposición de sanción. Las medidas administrativas que hubieran sido adoptadas para salvaguardar la salud y seguridad de las personas se mantendrán en tanto la autoridad judicial se pronuncie sobre las mismas.

3. En ningún caso se impondrá una doble sanción por los mismos hechos y en función de los mismos intereses públicos protegidos, si bien deberán exigirse las

demás responsabilidades que se deduzcan de otros hechos o infracciones concurrentes.

4. Con respecto al régimen sancionador y en lo no previsto por esta Ley será de aplicación lo establecido por el título IX de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Artículo 101. Infracciones

1. Las infracciones se calificarán como leves, graves y muy graves atendiendo a los criterios de riesgos para la salud, cuantía del eventual beneficio obtenido, gravedad de la alteración sanitaria y social producida, generalización de la infracción y reincidencia.

2. Constituirán faltas administrativas y serán sancionadas en los términos previstos en el artículo siguiente, las infracciones que a continuación se tipifican:

a) Infracciones leves:

- 1.^a No aportar, las entidades o personas responsables, los datos, declaraciones así como cualesquiera información que estén obligados a suministrar por razones sanitarias, técnicas, económicas, administrativas y financieras.
- 2.^a Incumplir el deber de colaborar con la administración sanitaria en la evaluación y control de medicamentos.
- 3.^a No disponer, los establecimientos obligados a ello, de acceso a la Real Farmacopea Española y al Formulario Nacional.
- 4.^a Dificultar la labor inspectora mediante cualquier acción u omisión que perturbe o retrase la misma.
- 5.^a No proporcionar, los laboratorios farmacéuticos, a los facultativos sanitarios en ejercicio que lo soliciten la ficha técnica de medicamentos antes de su comercialización.
- 6.^a Realizar publicidad de fórmulas magistrales o de preparados oficinales.
- 7.^a Incumplir los requisitos que, para la realización de la visita médica, establezca la normativa de las Comunidades Autónomas.
- 8.^a No cumplimentar correctamente los datos y advertencias que deben contener las recetas normalizadas.
- 9.^a Dispensar medicamentos transcurrido el plazo de validez de la receta.
- 10.^a Realizar la sustitución de un medicamento, en los casos que ésta sea posible, incumpliendo los requisitos establecidos en esta Ley.

11.^a Incumplir los requisitos, obligaciones o prohibiciones establecidas en esta Ley y disposiciones que la desarrollan de manera que, en razón de los criterios contemplados en este artículo, tales incumplimientos merezcan la calificación de leves o no proceda su calificación como faltas graves o muy graves.

12.^a No incluir en los envases de los medicamentos la información en alfabeto braille para su correcta identificación por las personas invidentes y con discapacidad visual, conforme a lo dispuesto en el apartado 5 del artículo 15 de esta Ley.

b) Infracciones graves:

- 1.^a No realizar en la elaboración, fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos los controles de calidad exigidos en la legislación sanitaria o efectuar los procesos de fabricación o control mediante procedimientos no validados.
- 2.^a Elaborar, fabricar, importar, exportar, dispensar y distribuir medicamentos y productos sanitarios por personas físicas o jurídicas que no cuenten con la preceptiva autorización.
- 3.^a Impedir la actuación de los inspectores debidamente acreditados, en los centros en los que se elaboren, fabriquen, distribuyan y dispensen medicamentos.
- 4.^a Preparar individualizadamente vacunas y alérgenos en establecimientos distintos de los autorizados.
- 5.^a Prescribir y preparar fórmulas magistrales y preparados oficinales incumpliendo los requisitos legales establecidos.
- 6.^a Modificar por parte del titular, sin autorización previa, cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento.
- 7.^a No disponer, un laboratorio farmacéutico o almacén mayorista, de director técnico o del resto del personal exigido en cada caso.
- 8.^a Incumplir, el director técnico y demás personal, las obligaciones que competen a sus cargos.
- 9.^a Incumplir, el promotor o investigador de un ensayo clínico, las obligaciones establecidas en la legislación vigente o en las normas de buena práctica clínica, así como realización de un ensayo clínico sin ajustarse al protocolo aprobado, cuando el hecho, en razón de los criterios contemplados en este artículo, no merezca la calificación de falta muy grave.

- 10.^a Incumplir, el promotor de ensayos clínicos, los plazos de comunicación a las autoridades sanitarias de las reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas en un ensayo clínico.
- 11.^a Facilitar, al Comité Ético de Investigación Clínica o a las autoridades sanitarias, información y/o documentación, relacionada con un ensayo clínico, no veraz o que dé lugar a conclusiones inexactas.
- 12.^a Incumplir, el promotor, la obligación de publicación de los resultados de un ensayo clínico según lo establecido en el artículo 62.
- 13.^a Actuar, los integrantes del Comité Ético de Investigación Clínica, sin ajustarse a los requisitos de funcionamiento establecidos legalmente o sin estar debidamente acreditados.
- 14.^a Incumplir, los laboratorios farmacéuticos, almacenes mayoristas o personal sanitario, el deber de farmacovigilancia.
- 15.^a Negarse a dispensar medicamentos o productos sanitarios sin causa justificada.
- 16.^a Dispensar medicamentos o productos sanitarios sin receta, cuando ésta resulte obligada.
- 17.^a Suministrar, adquirir o vender medicamentos o productos sanitarios a entidades no autorizadas para la realización de tales actividades.
- 18.^a Actuar, los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración y siempre que estén en ejercicio, en funciones de delegados de visita médica, representantes, comisionistas o agentes informadores de los laboratorios de medicamentos o productos sanitarios.
- 19.^a Incumplir, el personal sanitario, el deber de garantizar la confidencialidad y la intimidad de los pacientes en la tramitación de las recetas y órdenes médicas.
- 20.^a Funcionar, los servicios farmacéuticos y oficinas de farmacia, sin la presencia y actuación profesional del farmacéutico responsable.
- 21.^a Incumplir, las oficinas de farmacia, las exigencias que conlleva la facturación al Sistema Nacional de Salud de los productos contemplados en esta Ley.
- 22.^a Defraudar, las oficinas de farmacia, al Sistema Nacional de Salud o al beneficiario del mismo con motivo de la facturación y cobro de recetas oficiales.
- 23.^a Dispensar o suministrar medicamentos o productos sanitarios en establecimientos distintos a los autorizados.
- 24.^a No ajustar los precios de los medicamentos a lo determinado por la Administración.
- 25.^a Sustituir medicamentos en la dispensación, contraviniendo lo dispuesto en el artículo 86 de esta Ley.
- 26.^a Cualquier acto u omisión encaminado a coartar la libertad del usuario en la elección de la oficina de farmacia.
- 27.^a Ofrecer directa o indirectamente cualquier tipo de incentivo, bonificaciones, descuentos prohibidos, primas u obsequios, efectuados por quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de medicamentos, a los profesionales sanitarios, con motivo de la prescripción, dispensación y administración de los mismos, o a sus parientes y personas de su convivencia.
- 28.^a Ofrecer directa o indirectamente cualquier tipo de incentivo, bonificaciones, descuentos prohibidos, primas u obsequios, efectuados por quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de productos sanitarios, a los profesionales sanitarios, con motivo de la prescripción de los mismos, o a sus parientes y personas de su convivencia.
- 29.^a Aceptar, los profesionales sanitarios, con motivo de la prescripción, dispensación y administración de medicamentos y/o productos sanitarios con cargo al Sistema Nacional de Salud, o sus parientes y personas de su convivencia, cualquier tipo de incentivo, bonificaciones, descuentos prohibidos, primas u obsequios efectuados por quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de medicamentos y productos sanitarios.
- 30.^a No comunicar los laboratorios farmacéuticos al Ministerio de Sanidad y Consumo las unidades de medicamentos vendidas para ser dispensadas en territorio nacional.
- 31.^a No informar los almacenes mayoristas a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas en las que tengan su domicilio social y al Ministerio de Sanidad y Consumo, de las unidades suministradas a oficinas de farmacia o servicios de farmacia que radiquen en territorio nacional, así como, en su caso, a otros almacenes mayoristas, con independencia de la Comunidad Autónoma en que éstos últimos radiquen.

- 32.^a No comunicar las oficinas de farmacia la información sobre medicamentos dispensados a que se refiere esta Ley.
- 33.^a Cometer tres infracciones calificadas como leves en el plazo de un año.
- c) Infracciones muy graves:
- 1.^a La puesta en el mercado de medicamentos o productos sanitarios de cualquier naturaleza sin haber obtenido la preceptiva autorización sanitaria para ello.
- 2.^a La falsificación de medicamentos.
- 3.^a Incumplir, el titular de la autorización, la obligación de presentar los informes periódicos de seguridad.
- 4.^a Preparar remedios secretos.
- 5.^a Importar y exportar sangre, fluidos, glándulas y tejidos humanos y sus componentes y derivados sin la previa autorización.
- 6.^a Realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa.
- 7.^a Realizar ensayos clínicos sin contar con el consentimiento del sujeto del ensayo o, en su caso, de su representante legal, o el incumplimiento, por parte del investigador, del deber de información sobre el ensayo clínico a quien participa como sujeto del mismo.
- 8.^a No comunicar, el promotor de un ensayo clínico, a las autoridades sanitarias las reacciones adversas ocurridas en el desarrollo del mismo o los informes periódicos de seguridad.
- 9.^a Incumplir, el promotor o investigador de un ensayo clínico, las obligaciones establecidas en la legislación vigente o en las normas de buena práctica clínica, así como realización de un ensayo clínico sin ajustarse al protocolo aprobado cuando suponga perjuicio en los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos o afecte a la credibilidad de los datos obtenidos.
- 10.^a Distribuir o conservar los medicamentos sin observar las condiciones exigidas, así como poner a la venta medicamentos alterados, en malas condiciones o, cuando se haya señalado, pasado el plazo de validez.
- 11.^a Vender medicamentos o productos sanitarios a domicilio o a través de internet o de otros medios telemáticos o indirectos, en contra de lo previsto en esta Ley.
- 12.^a Incumplir los almacenes de distribución y las oficinas de farmacia sus obligaciones legales y, en particular, no disponer de las existencias de medicamentos adecuadas para la normal prestación de sus actividades o servicios.
- 13.^a Incumplir los almacenes de distribución y las oficinas de farmacia sus obligaciones legales y, en particular, no disponer de existencias mínimas de medicamentos para supuestos de emergencia o catástrofes, en los casos que resulte obligado.
- 14.^a La elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos, preparados, sustancias o combinaciones de las mismas, que se presenten como medicamentos sin estar legalmente reconocidos como tales.
- 15.^a El incumplimiento de la obligación de suscribir un seguro, aval o garantía financiera equivalente en los supuestos exigidos por esta Ley.
- 16.^a Realizar promoción, información o publicidad de medicamentos no autorizados o sin ajustarse a las condiciones establecidas en la autorización, en lo dispuesto en esta Ley y en la legislación general sobre publicidad.
- 17.^a Efectuar promoción, publicidad o información destinada al público de productos o preparados, con fines medicinales, aún cuando el propio producto no haga referencia explícita a dichos fines, incluidas las sustancias medicinales y sus combinaciones, que no se encuentren autorizados como medicamentos.
- 18.^a Ofrecer primas, obsequios, premios, concursos, bonificaciones, descuentos o similares como métodos vinculados a la promoción o venta al público de los productos regulados en esta Ley.
- 19.^a Incumplir las medidas cautelares y definitivas sobre medicamentos que las autoridades sanitarias competentes acuerden por causa grave de salud pública.
- 20.^a No cumplir los requisitos y condiciones reglamentariamente exigidos en materia de publicidad y promoción comercial de los productos, materiales, sustancias, energías o métodos a los que se atribuyan efectos beneficiosos sobre la salud.
- 21.^a Cometer tres infracciones calificadas como graves en el plazo de dos años.

Artículo 102. Sanciones

1. Las infracciones en materia de medicamentos serán sancionadas con multa, de conformidad con lo establecido en el artículo 101 aplicando una gradua-

ción de mínimo, medio y máximo a cada nivel de infracción, en función de la negligencia e intencionalidad del sujeto infractor, fraude, connivencia, incumplimiento de las advertencias previas, cifra de negocios de la empresa, número de personas afectadas, perjuicio causado, beneficios obtenidos a causa de la infracción, permanencia o transitoriedad de los riesgos y reincidencia por comisión en el término de un año de más de una infracción de la misma naturaleza cuando así haya sido declarado por resolución firme:

a) Infracciones leves:

- Grado mínimo: Hasta 6.000 euros.
- Grado medio: Desde 6.001 a 18.000 euros.
- Grado máximo: Desde 18.001 a 30.000 euros.

b) Infracciones graves:

- Grado mínimo: Desde 30.001 a 60.000 euros.
- Grado medio: Desde 60.001 a 78.000 euros.
- Grado máximo: Desde 78.001 a 90.000 euros.

c) Infracciones muy graves:

- Grado mínimo: Desde 90.001 a 300.000 euros.
- Grado medio: Desde 300.001 a 600.000 euros.
- Grado máximo: Desde 600.001 a 1.000.000 de euros,

pudiendo rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quintuplo del valor de los productos o servicios objeto de la infracción.

No obstante, en el caso de infracciones en materia de medicamentos veterinarios, la sanción sólo se impondrá en el grado máximo cuando la actuación infractora haya producido un daño directo o provocado un riesgo grave y directo en la salud pública o en la seguridad alimentaria.

2. Sin perjuicio de la multa que proceda imponer conforme a lo dispuesto en el apartado anterior, las infracciones en materia de medicamentos serán sancionadas con el comiso, en favor del Tesoro Público, del beneficio ilícito obtenido como consecuencia de la perpetración de la infracción. La resolución de la Administración determinará a estos efectos la cuantía del beneficio ilícito obtenido.

3. Las sanciones por la comisión de infracciones graves y muy graves serán publicadas en el diario oficial correspondiente una vez que adquieran firmeza.

4. Corresponde el ejercicio de la potestad sancionadora a la Administración General del Estado o a las Comunidades Autónomas que ostentan la función inspectora, de acuerdo con lo regulado en el artículo 98 de esta Ley.

5. Además, en los supuestos de infracciones muy graves podrá acordarse, por el Consejo de Ministros o por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas a las que corresponda la ejecución de la legislación sobre productos farmacéuticos, el cierre temporal del establecimiento, instalación o servicio por un plazo máximo de cinco años. En tal caso, será de aplicación lo previsto en el artículo 53 de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales.

Artículo 103. Otras medidas

1. No tendrán carácter de sanción la clausura y cierre de establecimientos, instalaciones o servicios que no cuenten con las previas autorizaciones o registros sanitarios preceptivos, o la suspensión de su funcionamiento hasta tanto se subsanen los defectos o se cumplan los requisitos exigidos por razones de sanidad, higiene o seguridad.

2. La autoridad a que corresponda resolver el expediente podrá acordar el comiso de productos y medicamentos deteriorados, caducados, no autorizados o que puedan entrañar riesgo para la salud.

3. Los gastos de transporte, distribución o destrucción de los productos y medicamentos, así como los derivados de la suspensión, clausura y cierre de establecimientos, instalaciones o servicios señalados en los apartados anteriores, serán por cuenta del infractor.

Artículo 104. Prescripción

1. Las infracciones muy graves prescribirán a los cinco años, las graves a los dos años y las leves al año; en los mismos plazos prescribirán las sanciones.

2. El plazo de prescripción de las infracciones comenzará a contarse desde el día en que la infracción se hubiera cometido.

Interrumpirá la prescripción la iniciación, con conocimiento del interesado, del procedimiento sancionador, reanudándose el plazo de prescripción si el expediente sancionador estuviera paralizado durante más de un mes por causa no imputable al presunto responsable.

3. El plazo de prescripción de las sanciones comenzará a contarse desde el día siguiente a aquél en que adquiera firmeza la resolución por la que se impone la sanción.

Interrumpirá la prescripción la iniciación, con conocimiento del interesado, del procedimiento de ejecu-

ción, volviendo a transcurrir el plazo si aquél está paralizado durante más de un mes por causa no imputable al infractor.

TÍTULO IX DE LA ACCIÓN DE CESACIÓN

Artículo 105. *Solicitud previa al ejercicio de la acción de cesación*

1. Cuando una publicidad de medicamentos de uso humano, de productos sanitarios o de productos con supuestas propiedades sobre la salud sea contraria a esta Ley, a sus disposiciones de desarrollo o a la Ley General de Sanidad, afectando a los intereses colectivos o difusos de los consumidores y usuarios, podrán solicitar su cesación:

- a) El Instituto Nacional del Consumo y los órganos o entidades correspondientes de las Comunidades Autónomas y de las corporaciones locales competentes en materia de defensa de los consumidores.
- b) Las asociaciones de consumidores y usuarios que reúnan los requisitos establecidos en la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios, o, en su caso, en la legislación autonómica en materia de defensa de los consumidores.
- c) Las entidades de otros Estados miembros de la Unión Europea a las que alude el artículo 106 de esta Ley.
- d) Los titulares de un derecho o de un interés legítimo.

2. La solicitud se hará en forma que permita tener constancia fehaciente de su fecha, de su recepción y de su contenido.

3. La cesación podrá ser solicitada desde el comienzo hasta el fin de la actividad publicitaria. Asimismo, la acción podrá ejercitarse para prohibir la realización de una conducta cuando ésta haya finalizado al tiempo de ejercitar la acción, si existen indicios suficientes que hagan temer su reiteración de modo inmediato.

4. Dentro de los 15 días siguientes a la recepción de la solicitud, el requerido comunicará al requirente en forma fehaciente su voluntad de cesar en la actividad publicitaria y procederá efectivamente a dicha cesación.

5. En los casos de silencio o negativa, o cuando no hubiera tenido lugar la cesación, el requirente, pre-

via justificación de haber efectuado la solicitud de cesación, podrá ejercitar la acción prevista en el artículo siguiente.

6. Tanto la solicitud como la voluntad de cesar, o, en su caso, la negativa a cesar en la actividad publicitaria, deberá ser comunicada a la autoridad sanitaria competente en materia de control de publicidad de medicamentos.

Artículo 106. *Acción de cesación*

1. Podrá ejercitarse la acción de cesación frente a las siguientes conductas, siempre que sean contrarias a esta Ley, a sus normas de desarrollo o a la Ley General de Sanidad y lesionen intereses colectivos o difusos de los consumidores y usuarios:

- a) Conductas en materia de publicidad de medicamentos de uso humano, en cuyo caso podrá ejercitarse la acción sin necesidad de presentar la solicitud previa contemplada en el artículo 105, que tendrá carácter potestativo.
- b) Conductas en materia de publicidad de productos sanitarios o productos con supuestas propiedades para la salud, previa la preceptiva presentación de la solicitud contemplada en el artículo 105.

2. La acción de cesación se dirige a obtener una sentencia que condene al demandado a cesar en la conducta contraria a las normas citadas en el apartado anterior y a prohibir su reiteración futura. Asimismo, la acción podrá ejercerse para prohibir la realización de una conducta cuando ésta haya finalizado al tiempo de ejercitar la acción, si existen indicios suficientes que hagan temer su reiteración de modo inmediato.

Deberá comunicarse a la autoridad sanitaria competente en materia de control de la publicidad de medicamentos tanto la interposición de la acción, como la sentencia que, en su caso, se dicte.

3. Estarán legitimados para ejercitar la acción de cesación:

- a) El Instituto Nacional del Consumo y los órganos o entidades correspondientes de las Comunidades Autónomas y de las corporaciones locales.
- b) Las asociaciones de consumidores y usuarios que reúnan los requisitos establecidos en la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios, o, en su caso, en la legislación autonómica en materia de defensa de los consumidores.
- c) El Ministerio Fiscal.

- d) Las entidades de otros Estados miembros de la Unión Europea constituidas para la protección de los intereses colectivos y de los intereses difusos de los consumidores que estén habilitadas mediante su inclusión en la lista publicada a tal fin en el «Diario Oficial de las Comunidades Europeas».
- Los Jueces y Tribunales aceptarán dicha lista como prueba de la capacidad de la entidad habilitada para ser parte, sin perjuicio de examinar si la finalidad de la misma y los intereses afectados legitiman el ejercicio de la acción.
- e) Los titulares de un derecho o interés legítimo.

Todas las entidades citadas en este artículo podrán personarse en los procesos promovidos por otra cualquiera de ellas, si lo estiman oportuno para la defensa de los intereses que representan.

TÍTULO X
TASAS

Artículo 107. Creación, normativa y ámbito territorial

1. Se crea la tasa por prestación de servicios y realización de actividades de la Administración General del Estado en materia de medicamentos.

2. El tributo regulado en el presente título se regirá por lo previsto en esta Ley, en su defecto, por la Ley 8/1989, de 13 de abril, de Tasas y Precios Públicos y disposiciones reglamentarias de desarrollo.

3. Dicha tasa será de aplicación en todo el territorio nacional de acuerdo con lo previsto en el artículo 112 de esta Ley, y sin perjuicio de las facultades que correspondan a las Comunidades Autónomas.

Artículo 108. Hecho imponible

Constituye el hecho imponible de la tasa la prestación o realización, por los órganos competentes de la Administración General del Estado, de los servicios o actividades a que se refiere el artículo 111 de esta Ley relativas a medicamentos legalmente reconocidos, productos sanitarios, productos cosméticos y productos de higiene personal, laboratorios farmacéuticos y almacenes mayoristas.

Artículo 109. Exenciones

1. Estarán exentas las prestaciones de servicios o realización de actividades relativas a la fabricación de «medicamentos sin interés comercial» a que se refiere el artículo 2.3 de esta Ley.

2. Estarán exentos los servicios y actividades por modificaciones en el material de acondicionamiento que tengan como objeto hacer efectiva la impresión en lenguaje braille, de acuerdo con lo previsto en el artículo 15.5 de esta Ley.

3. Estarán exentos del pago de la tasa correspondiente los servicios y actividades relativas a medicamentos de terapia celular y terapia génica que hayan de ser realizadas por entidades de naturaleza pública integradas en el Sistema Nacional de Salud así como aquéllos que no vayan destinados a la comercialización de dichos productos.

4. Estarán exentas parcialmente del pago de la tasa correspondiente las modificaciones o variaciones de autorizaciones concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando deriven necesariamente de la aprobación, por norma reglamentaria, de una nueva regulación general. La tasa se reducirá en un noventa y cinco por ciento de la cuantía establecida en cada caso.

5. Estarán exentos parcialmente del pago de la tasa correspondiente los titulares de autorizaciones de comercialización en medicamentos autorizados cuando, por razones de interés sanitario, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o la Comisión Europea inste su modificación. La tasa se reducirá en un noventa y cinco por ciento de la cuantía establecida en cada caso.

Artículo 110. Sujeto pasivo

Serán sujetos pasivos de la tasa las personas físicas o jurídicas que soliciten la prestación de los servicios o la realización de las actividades que constituyen el hecho imponible.

Artículo 111. Cuantía

1. La cuantía de cada tasa en euros será:

Hecho imponible	Importe-Euros
Grupo I. Medicamentos de uso humano elaborados industrialmente y medicamentos especiales	
1.1. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso humano genérico.	7.713,25
1.2. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso humano publicitario.	7.713,25
1.3. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso humano distinto a los contemplados en los epígrafes 1.1 y 1.2.	18.962,06

1.4. Procedimiento de transmisión de la titularidad de la autorización de un medicamento de uso humano.....	644,31
1.5. Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso humano, definida como de «importancia mayor» en el Reglamento (CE) núm. 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.....	6.513,43
1.6. Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso humano, calificada de tipo 1.b) en el Reglamento (CE) número 1084/2003, de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.....	1.142,43
1.7. Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso humano, calificada de tipo 1.a) en el Reglamento (CE) número 1084/2003, de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.....	662,50
1.8. Procedimiento de renovación de la autorización de medicamento de uso humano.....	2.142,44
1.9. Presentación de declaración anual simple de intención de comercializar un medicamento de uso humano ya autorizado.....	109,92
1.10. Procedimiento de autorización para la «importación paralela» de un medicamento de uso humano.....	675,75
1.11. Procedimiento de modificación de la autorización para la «importación paralela» de un medicamento de uso humano.....	335,17
1.12. Procedimiento de renovación de la autorización para la «importación paralela» de un medicamento de uso humano.....	335,17
1.13. Expedición de certificado europeo de liberación de lote para vacunas y hemoderivados de uso humano cuando se requiere el análisis de un granel y de un medicamento de uso humano.....	675,75
1.14. Expedición de certificado europeo de liberación de lote para vacunas y hemoderivados de uso humano cuando se requiere el análisis de un medicamento de uso humano.....	335,17
1.15. Evaluación de informe periódico de seguridad de un medicamento a) Semestrales y anuales: b) Trienales:	350 2120
Grupo II. Medicamentos de plantas medicinales	
2.1. Procedimiento simplificado de autorización de un medicamento tradicional a base de plantas.....	2.000,00
2.2. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento a base de plantas, excepto 2.1.....	7.713,25
2.3. Procedimiento de transmisión de la titularidad de la autorización de un medicamento de plantas medicinales.....	432,07
2.4. Procedimiento de modificación de las condiciones de autorización de comercialización de un medicamento de plantas medicinales, definidas como de «importancia mayor» en el Reglamento (CE) núm. 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003.....	1.142,43
2.5. Procedimiento de modificación de las condiciones de autorización de comercialización de un medicamento de plantas medicinales, definidas como de «importancia menor» en el Reglamento (CE) núm. 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003.....	510,00
2.6. Procedimiento de modificación de las condiciones de autorización de comercialización de un medicamento tradicional a base de plantas, definidas como de «importancia mayor».....	510,00
2.7. Procedimiento de modificación de las condiciones de autorización de comercialización de un medicamento tradicional a base de plantas, definidas como de «importancia menor».....	310,00
2.8. Procedimiento de renovación de la autorización de un medicamento de plantas medicinales.....	1.434,97
2.9. Presentación de declaración anual simple de intención de comercializar un medicamento de plantas medicinales ya autorizado.....	84,1
Grupo III. Medicamentos homeopáticos	
3.1. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento homeopático.....	7.713,25
3.2. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento homeopático sin indicación terapéutica aprobada.....	562,22
3.3. Procedimiento de transmisión de la titularidad de la autorización de un medicamento homeopático.....	432,07
3.4. Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento homeopático.....	1.142,43
3.5. Procedimiento de renovación de la autorización de un medicamento homeopático.....	1.434,97
3.6. Procedimiento de renovación de la autorización de un medicamento homeopático sin indicación terapéutica aprobada.....	281,11
3.7. Presentación de declaración anual simple de intención de comercializar un medicamento homeopático ya autorizado e inscrito.....	84,11
Grupo IV. Gases medicinales	
4.1. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un gas medicinal.....	7.713,25
4.2. Procedimiento de transmisión de la titularidad de la autorización de un gas medicinal.....	432,07
4.3. Procedimiento de modificación de la autorización de un gas medicinal.....	1.142,43
4.4. Procedimiento de renovación de la autorización de un gas medicinal.....	1.434,97
4.5. Presentación de declaración anual simple de intención de comercializar un gas medicinal ya autorizado.....	84,11

Grupo V. Investigación clínica

5.1. Procedimiento de autorización de un ensayo clínico con un medicamento de uso humano no autorizado e inscrito en España.	3.757,19
5.2. Procedimiento de autorización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano autorizados e inscritos en España.	102,71
5.3. Procedimiento de calificación de un medicamento de uso veterinario no autorizado en España.	129,74
5.4. Procedimiento de autorización de ensayos clínicos con medicamentos de uso veterinario autorizados e inscritos en España.	102,71

Grupo VI. Laboratorios farmacéutico

6.1. Procedimiento de autorización de apertura de un laboratorio farmacéutico.	4.577,15
6.2. Notificación de cambio de titularidad de un laboratorio farmacéutico o de cambio de denominación, sede social o representante legal.	129,74
6.3. Procedimiento de modificación de la autorización de laboratorio farmacéutico.	4.577,15
6.4. Actuaciones inspectoras individualizadas a petición de parte, salvo en los supuestos de denuncia o a petición de una asociación de usuarios o consumidores representativa.	4.577,15
6.5. Procedimiento de autorización de fabricación de medicamentos aprobados en otros países y no registrados en España.	161,53

Grupo VII. Certificaciones e informes

7.1. Expedición de una certificación.	129,74
7.2. Evaluación e informe científico sobre calidad, seguridad y eficacia de un medicamento de uso humano o veterinario, a petición del interesado, durante las etapas de investigación y desarrollo del mismo, o para iniciar un procedimiento de reconocimiento mutuo.	3.863,28
7.3. Otros asesoramientos científicos no previstos en el epígrafe 7.2.	324,36

Grupo VIII. Productos sanitarios, cosméticos y de higiene

8.1. Procedimiento de declaración especial de cosméticos.	446,20
8.2. Procedimiento de registro y autorización individualizada para productos de higiene y desinfectantes.	446,20
8.3. Procedimiento de registro e inscripción de productos sanitarios.	446,20
8.4. Procedimiento de registro sanitario de implantes clínicos.	736,90
8.5. Procedimiento de modificación y convalidación de productos de higiene, desinfectantes y productos sanitarios.	155,49
8.6. Procedimiento de expedición de una certificación.	135,20
8.7. Procedimiento de licencia previa de funcionamiento de establecimientos de productos cosméticos, dentífricos y de higiene y desinfectantes: establecimiento de fabricación.	655,78

8.8. Procedimiento de licencia previa de funcionamiento de establecimientos de productos cosméticos, dentífricos y de higiene y desinfectantes: establecimiento de importación.	338,04
8.9. Procedimiento de modificación de la licencia previa de funcionamiento de establecimientos de productos cosméticos, dentífricos y de higiene y desinfectantes en lo referente a su emplazamiento: establecimiento de fabricación.	655,78
8.10. Procedimiento de modificación de la licencia previa de funcionamiento de establecimientos de productos cosméticos, dentífricos y de higiene y desinfectantes en lo referente a su emplazamiento: establecimiento de importación.	338,04
8.11. Procedimiento de modificación de la licencia de funcionamiento de establecimientos de productos cosméticos, dentífricos y de higiene y desinfectantes.	155,49
8.12. Procedimiento de autorización de confidencialidad de ingredientes cosméticos.	446,20
8.13. Procedimiento de licencia previa de funcionamiento de productos sanitarios: establecimiento de fabricación, agrupación.	655,78
8.14. Procedimiento de licencia previa de funcionamiento de productos sanitarios: establecimiento de importación.	338,04
8.15. Procedimiento de modificación de la licencia previa de funcionamiento de establecimientos de productos sanitarios en lo referente a su emplazamiento: establecimiento de fabricación, agrupación.	655,78
8.16. Procedimiento de modificación de la licencia previa de funcionamiento de establecimientos de productos sanitarios en lo referente a su emplazamiento: establecimiento de importación.	338,04
8.17. Procedimiento de modificación de la licencia previa de funcionamiento de establecimientos de productos sanitarios.	155,49
8.18. Procedimiento de revalidación de la licencia de establecimientos de productos sanitarios, cosméticos, desinfectantes y productos de higiene: establecimiento de fabricación.	473,24
8.19. Procedimiento de revalidación de la licencia de establecimientos de productos sanitarios, cosméticos, desinfectantes y productos de higiene: establecimiento de importación.	290,71
8.20. Autorización de investigaciones clínicas.	263,66
8.21. Informe de evaluación de principio activo incorporado en un producto sanitario.	1.352,12
8.22. Evaluación de expedientes de certificación del marcado «CE» de productos sanitarios pertenecientes a la misma familia, por sistema completo de garantía de calidad.	4.635,75
8.23. Evaluación de expedientes de certificación del marcado «CE» de productos sanitarios por examen «CE» de tipo, combinado con garantía de calidad de la producción, verificación «CE» o garantía de calidad del producto.	811,27
8.24. Evaluación de expediente de certificación del marcado «CE» de productos sanitarios pertenecientes a la misma familia, por declaración «CE» de conformidad combinada con garantía de calidad de la producción, verificación «CE» o garantía de calidad del producto.	676,07

8.25. Verificación de productos y lotes de productos.....	210,50
8.26. Evaluación de expediente de certificación del marcado «CE» de productos sanitarios por examen «CE» de diseño.....	1.487,34
8.27. Auditoría inicial conforme a sistema completo de garantía de calidad.....	2.704,26
8.28. Auditoría inicial conforme a garantía de calidad de la producción.....	2.163,41
8.29. Auditoría inicial conforme a garantía de calidad del producto.....	1.352,12
8.30. Auditorías de seguimiento y de prórroga de la certificación del marcado «CE».....	1.622,57
8.31. Auditorías a local suplementario y de repetición.....	649,03
8.32. Modificación de datos administrativos en la certificación del marcado «CE».....	135,20
8.33. Prórrogas de las certificaciones del marcado «CE».....	135,20

Grupo IX. Medicamentos de uso veterinario

9.1. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso veterinario, esencialmente similar.....	3.856,62
9.2. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso veterinario distinta de la contemplada en el epígrafe 9.1.....	9.481,02
9.3. Procedimiento de transmisión de la titularidad de la autorización de un medicamento de uso veterinario.....	644,31
9.4. Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso veterinario, definida como de «importancia mayor» en el Reglamento (CE) núm. 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.....	3.256,72
9.5. Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso veterinario, calificada de tipo 1.b) en el Reglamento (CE) núm. 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.....	1.120,03
9.6. Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso veterinario, calificada de tipo 1.a) en el Reglamento (CE) núm. 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.....	662,50
9.7. Procedimiento de renovación de la autorización de medicamento de uso veterinario.....	2.142,44
9.8. Presentación de declaración anual simple de intención de comercializar un medicamento de uso veterinario ya autorizada.....	109,92
9.9. Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso veterinario destinada de forma específica a especies menores.....	2.332,15

9.10. Evaluación de informe periódico de seguridad de un medicamento de uso veterinario a) Semestrales y anuales:.....	350
b) Trienales:.....	2.120,00
9.11. Procedimiento de autorización para la «importación paralela» de un medicamento de uso veterinario.....	675,75

Grupo X. Procedimientos de financiación con cargo a fondos públicos y fijación de precio de productos sanitarios

10.1. Procedimiento de inclusión de un producto sanitario en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.....	337,71
10.2. Procedimiento de exclusión de un producto sanitario en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.....	337,71

2. A los efectos del apartado anterior, se entenderá por extensión de línea la segunda y sucesivas solicitudes de autorización e inscripción en el registro de otras formas farmacéuticas, vías de administración y concentración de un medicamento ya autorizado e inscrito.

La cuantía de la tasa de las extensiones de línea será del setenta por ciento de la primera autorización del medicamento.

En el caso de los medicamentos de uso veterinario, tendrán la consideración de extensión de línea la ampliación de una autorización a las nuevas especies de destino.

Constituirán una extensión de línea aquellas modificaciones que requieran la presentación de una nueva solicitud de autorización, de acuerdo con la norma europea que regula las modificaciones de autorización de medicamentos otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro.

A los efectos de la tasa descrita en los apartados 8.1 y 8.22, tiene la consideración de:

- a) «Producto cosmético sometido a declaración especial», aquel que, previa la autorización correspondiente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, incluye en su composición colorantes, agentes conservadores o filtros ultravioletas, no incluidos entre las sustancias admitidas como componentes de los productos cosméticos.
- b) «Familia de productos sanitarios», el conjunto de productos sanitarios que, perteneciendo a la misma categoría, se destinan a aplicaciones sanitarias idénticas o similares.

3. La cuantía de las tasas por los servicios y actividades de la Administración General del Estado en materia de medicamentos, de acuerdo con lo previsto en la Ley 8/1989, de 13 de abril, de Tasas y Precios

Públicos, podrá modificarse a través de la Ley de Presupuestos Generales del Estado.

4. Cuando la evaluación y control de un medicamento o producto sanitario requiera actuaciones en el extranjero o costes excepcionales, las correspondientes tasas se liquidarán sobre el coste real del servicio en que consiste el hecho imponible.

Igualmente se liquidarán sobre el coste real del servicio los gastos de desplazamiento, estancia y ensayos derivados de las actuaciones previstas en los epígrafes 8.21, 8.22, 8.23, 8.24, 8.25 y 10.1.

5. Cuando en el procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso humano o veterinario, que se corresponden con las tasas previstas en los epígrafes 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 9.1 y 9.2, la solicitud presentada sea rechazada en la fase de validación, se procederá a la devolución de un setenta por ciento de la cuantía total de la tasa.

6. Las modificaciones de la autorización de un medicamento, que sean consecuencia de una decisión de la Comisión Europea y que no conlleven actividad de evaluación científica por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios devengarán la tasa prevista en el epígrafe 1.12.

Cuando una modificación afecte a distintos medicamentos del mismo titular, y que conlleven una única evaluación científica, la segunda y siguientes devengarán la tasa prevista en el epígrafe 1.12.

Cuando se produzcan distintas modificaciones en la autorización de comercialización de un medicamento, el importe total de las mismas no podrá ser superior a la tasa prevista para el procedimiento de autorización e inscripción en el Registro del tipo de medicamento de que se trate.

Artículo 112. *Devengo*

La tasa se devengará en el momento en que se inicie la prestación del servicio o la realización de la actividad administrativa. Cuando la tasa grave la expedición de documentos, se devengará al tiempo de presentarse la solicitud que inicie el expediente.

Artículo 113. *Pago*

1. El pago de la tasa deberá efectuarse conforme a lo establecido en la Ley 8/1989, de 13 de abril, de Tasas y Precios Públicos, la Ley 58/2003, de 17 de diciembre, General Tributaria, y demás normas de desarrollo.

2. No se tramitará solicitud alguna que no vaya acompañada del justificante de pago de la tasa que corresponda.

3. Cuando, abonada la tasa, la Administración no pueda tramitar el procedimiento correspondiente por causa no imputable al sujeto pasivo, la devolución de la misma será de un ochenta por ciento de su cuantía.

4. Abonada la tasa, el sujeto pasivo habrá de presentar la solicitud correspondiente dentro de los tres meses siguientes al ingreso.

5. La gestión recaudatoria de las tasas reguladas en esta Ley corresponde, en vía voluntaria, al Ministerio de Sanidad y Consumo y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según su respectiva competencia.

DISPOSICIÓN ADICIONAL PRIMERA

Garantía de suministro de medicamentos y productos sanitarios y coordinación de disponibilidad de fluidos y otros elementos

1. Con objeto de desarrollar e impulsar las actividades necesarias en materia de suministros de medicamentos y productos sanitarios y coordinar la adecuada disponibilidad de sangre y demás fluidos, glándulas y tejidos humanos y sus componentes y sus derivados necesarios para la asistencia sanitaria, el Ministerio de Sanidad y Consumo, además de las misiones que esta Ley le encomienda, desarrollará las siguientes funciones:

- a) Garantizar el depósito de medicamentos de sustancias psicoactivas de acuerdo con lo dispuesto en los tratados internacionales.
- b) Autorizar la importación de medicación extranjera y urgente no autorizada en España.
- c) Mantener un depósito estatal estratégico de medicamentos y productos sanitarios para emergencias y catástrofes.
- d) Realizar la adquisición y distribución de medicamentos y productos sanitarios para programas de cooperación internacional.
- e) Coordinar el suministro de vacunas, medicamentos y otros productos para campañas sanitarias cuya adquisición y distribución conjunta se decida por las distintas Administraciones sanitarias.
- f) Promover la fabricación y comercialización de «medicamentos sin interés comercial».

2. También ejercerá la coordinación de los intercambios y del transporte de sangre y demás fluidos,

glándulas y tejidos humanos y de sus componentes y derivados.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SEGUNDA
Aplicación de la Ley a los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas

La aplicación de los criterios y normas establecidos en esta Ley a los servicios sanitarios de las fuerzas armadas será determinada reglamentariamente a propuesta conjunta de los Ministerios interesados.

DISPOSICIÓN ADICIONAL TERCERA
Aplicación de la Ley a los productos sanitarios, de higiene personal y cosméticos

1. De conformidad con lo dispuesto en esta Ley, se determinarán reglamentariamente las condiciones y requisitos que cumplirán los productos sanitarios para su fabricación, importación, investigación clínica, distribución, comercialización, puesta en servicio, dispensación y utilización, así como los procedimientos administrativos respectivos, de acuerdo con lo establecido en la normativa de la Unión Europea.

2. Lo establecido en el párrafo anterior se aplicará igualmente, en aquello que proceda, a los productos de higiene personal y cosméticos.

DISPOSICIÓN ADICIONAL CUARTA
Depósito de medicamentos en centros penitenciarios

Los centros penitenciarios podrán solicitar de la Administración competente en cada caso autorización para mantener un depósito de medicamentos para la asistencia a los internos, bajo la supervisión y control de un farmacéutico de los servicios farmacéuticos autorizados del hospital del Sistema Nacional de Salud más cercano.

DISPOSICIÓN ADICIONAL QUINTA
Procedimiento para la exclusión total o parcial de medicamentos de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud

El Gobierno por real decreto, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, establecerá la forma, requisitos y condiciones de aplicación de los criterios contenidos en el artículo 89 y determinará las exclusiones totales o parciales de los grupos, subgrupos, categorías o clases de medicamentos de la financiación con cargo a fondos públicos.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SEXTA
Aportaciones por volumen de ventas al Sistema Nacional de Salud

1. Las personas físicas, los grupos empresariales y las personas jurídicas no integradas en ellos, que se dediquen en España a la fabricación, importación u oferta al Sistema Nacional de Salud de medicamentos y/o productos sanitarios que, financiados con fondos públicos, se dispensen, a través de receta oficial del Sistema Nacional de Salud, en territorio nacional, deberán ingresar con carácter cuatrimestral las cantidades que resulten de aplicar sobre su volumen cuatrimestral de ventas a través de dicha receta, los porcentajes contemplados en la escala siguiente:

Ventas cuatrimestrales a PVL		Porcentaje de aportación
Desde	Hasta	
0	3.000.000,00	1,5%
3.000.000,01	En adelante	2,0%

En el supuesto de que el volumen total de ventas de medicamentos y productos sanitarios al Sistema Nacional de Salud sea, en términos corrientes anuales, inferior al del año precedente, el Gobierno podrá revisar los anteriores porcentajes de aportación.

Las cuantías resultantes de la aplicación de la escala anterior se verán minoradas en función de la valoración de las compañías en el marco de la acción PRO-FARMA según los porcentajes establecidos en la siguiente tabla:

- No valoradas: 0,00.
- Aceptables: 5%.
- Buenas: 10%.
- Muy buenas: 15%.
- Excelentes: 25%.

Aquellas empresas clasificadas en el programa Pro-farma como muy buenas o excelentes, que participen en consorcios de I+D o realicen asociaciones temporales con este fin con otras empresas establecidas en España y centros de I+D públicos y privados, para realizar investigación básica y preclínica de relevancia, mediante proyectos específicos y determinados, podrán beneficiarse de una minoración adicional de un diez por ciento de la aportación.

Los grupos empresariales comunicarán al Ministerio de Sanidad y Consumo, durante el mes de enero de cada año natural, las compañías integradas en ellos. En caso de que se modifique la composición de un

grupo empresarial en el transcurso del año, la comunicación se efectuará durante el mes en que dicha modificación haya tenido lugar. A efectos de lo señalado, se considera que pertenecen a un mismo grupo las empresas que constituyan una unidad de decisión, en los términos del artículo 4 de la Ley 24/1998, de 28 de julio, del Mercado de Valores.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo, en función de lo previsto en el apartado anterior y sobre las ventas del año inmediatamente anterior, comunicará la cantidad a ingresar a cada fabricante, importador u oferente afectado, así como el plazo de ingreso de dicha cantidad. En el primer plazo del ejercicio siguiente se llevarán a cabo las oportunas liquidaciones.

3. Las cantidades a ingresar se destinarán, a la investigación en el ámbito de la biomedicina en cantidad suficiente para financiar las necesidades de investigación clínica que se lleva a cabo a través de la iniciativa sectorial de investigación en biomedicina y ciencias de la salud, ingresándose en la caja del Instituto de Salud Carlos III. El resto de fondos se destinarán al desarrollo de políticas de cohesión sanitaria, de programas de formación para facultativos médicos y farmacéuticos, así como a programas de educación sanitaria de la población para favorecer el uso racional de los medicamentos, según la distribución que determine el Ministerio de Sanidad y Consumo previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, ingresándose en el Tesoro Público.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SÉPTIMA

Conservación de órganos para trasplantes

Las soluciones para conservación de órganos para trasplantes, se regirán, en cuanto les sea de aplicación, por lo previsto en esta Ley para los medicamentos.

DISPOSICIÓN ADICIONAL OCTAVA

Medicamentos publicitarios

El precio fijado en el envase de los medicamentos publicitarios será considerado como precio máximo de venta al público. Reglamentariamente se establecerá el descuento máximo aplicable por las oficinas de farmacia.

DISPOSICIÓN ADICIONAL NOVENA

Organismos modificados genéticamente

Las actividades de utilización confinada y liberación voluntaria de organismos modificados genéticamente que se incorporen o puedan incorporarse a

medicamentos de uso humano o veterinario estarán sujetas a lo establecido 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 y en su normativa de desarrollo.

DISPOSICIÓN ADICIONAL DÉCIMA

Participación de las Comunidades Autónomas en los procedimientos de decisión en materia de medicamentos y productos sanitarios

Las Comunidades Autónomas participarán, en los términos establecidos reglamentariamente, en el Consejo Rector de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como órgano colegiado de dirección del organismo. Asimismo, la Agencia contará con la colaboración de expertos independientes de reconocido prestigio científico propuestos por las Comunidades Autónomas.

El Ministerio de Sanidad y Consumo facilitará un informe a todas las Comunidades Autónomas, en cada reunión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, identificando el nombre de los medicamentos y productos sanitarios que hayan sido autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde la última reunión del Consejo, así como el precio de aquellos medicamentos y productos sanitarios que hayan sido incluidos en la financiación del Sistema Nacional de Salud.

DISPOSICIÓN ADICIONAL UNDÉCIMA

Garantía de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos y la protección de los pacientes

Las autoridades, en el ejercicio de sus competencias, velarán por el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Ley, a los efectos de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos y la protección de los pacientes. En particular, asegurarán, mediante sus funciones de inspección y control, el cumplimiento de los requisitos exigidos en la legislación farmacéutica.

DISPOSICIÓN ADICIONAL DUODÉCIMA

De la revisión de los medicamentos sujetos a prescripción

Para facilitar la labor de los profesionales sanitarios que, de acuerdo con esta Ley, no pueden prescri-

bir medicamentos, en el plazo de un año el Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá la relación de medicamentos que puedan ser usados o, en su caso, autorizados para estos profesionales, así como las condiciones específicas en las que los puedan utilizar y los mecanismos de participación con los médicos en programas de seguimiento de determinados tratamientos.

DISPOSICIÓN ADICIONAL DECIMOTERCERA

La colocación o puesta en servicio de productos sanitarios a medida por un facultativo, en el ejercicio de sus atribuciones profesionales, no tendrá la consideración de dispensación, comercialización, venta, distribución, suministro o puesta en el mercado de los mismos, a los efectos de los artículos 3.1 y 101. En todo caso, el facultativo deberá separar sus honorarios de los costes de fabricación.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA PRIMERA

Aplicación de la Ley a solicitudes de autorización presentadas antes del 1 de noviembre de 2005

Los períodos de exclusividad de datos establecidos en los artículos 18 y 34 no se aplicarán a los medicamentos de referencia para los que se ha presentado una solicitud de autorización antes del 1 de noviembre de 2005.

Los períodos de exclusividad de datos de los medicamentos de referencia para los que se ha presentado una solicitud de autorización antes del 1 de noviembre de 2005 serán los que regían con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA SEGUNDA

Conflicto de intereses

Sin perjuicio del cumplimiento de lo dispuesto en esta Ley y en particular en su artículo 3, los farmacéuticos en ejercicio profesional con oficina de farmacia o en un servicio de farmacia hospitalaria y demás estructuras asistenciales, que a la entrada en vigor de esta Ley tengan intereses económicos directos en laboratorios farmacéuticos autorizados, podrán mantener esos intereses hasta la extinción de la autorización o transferencia del laboratorio.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA TERCERA

Renovación de autorizaciones de medicamentos

Tras la entrada en vigor de esta Ley, los medicamentos deberán proceder a su renovación en la fecha

que les corresponda. A partir de dicha renovación les será de aplicación lo dispuesto en la normativa vigente en relación con los informes periódicos de seguridad.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA CUARTA

Adaptación de autorizaciones para ejercer actividades de distribución

Los titulares de autorizaciones administrativas vigentes a la entrada en vigor de esta Ley deberán adecuarse a las exigencias para el ejercicio de las actividades de distribución, para lo cual habrán de presentar, en su caso, la solicitud correspondiente en el plazo de los tres meses siguientes a la entrada en vigor. Transcurrido ese plazo sin haber solicitado la adaptación, los títulos correspondientes se entenderán revocados de pleno derecho.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA QUINTA

Indicaciones en alfabeto braille

Las previsiones contenidas en el apartado 5 del artículo 15 sólo serán exigibles a los medicamentos comercializados seis meses después de la entrada en vigor de esta Ley.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA SEXTA

Innovaciones galénicas

Las innovaciones galénicas o formas farmacéuticas innovadoras que, a la entrada en vigor de esta Ley llevasen excluidas siete años del sistema de precios de referencia de acuerdo con el artículo 94.6, párrafo tercero, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, se incorporarán al mismo. En el caso de formas innovadoras que lleven excluidas del sistema un período inferior a siete años, les será de aplicación la exclusión prevista en el artículo 93.2 en función de los años que lleven excluidas del sistema: seis años las que lleven excluidas uno, cinco las que lleven excluidas dos, cuatro las que lleven excluidas tres, tres años las que lleven excluidas cuatro, dos años las que lleven excluidas cinco y un año las que lleven excluidas seis.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA SÉPTIMA

Aportaciones al Sistema Nacional de Salud

Las previsiones contenidas en la disposición adicional sexta sólo serán de aplicación a partir del cuatrimestre inmediatamente posterior a la entrada en vigor esta Ley, debiendo observarse hasta entonces, a efec-

tos de las oportunas liquidaciones, lo previsto en la disposición adicional novena de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA OCTAVA

Aplicación del sistema de fijación de precios en los productos sanitarios autorizados con anterioridad a la vigencia de la Ley

Los productos sanitarios autorizados previamente a la entrada en vigor de esta Ley tendrán un precio industrial máximo resultante de la aplicación del sistema de precios regulado en esta Ley, partiendo del actual PVP y descontando los márgenes de comercialización.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA NOVENA

Los titulares de licencias de medicamentos dispondrán de un periodo de seis meses, desde la fecha de publicación de esta Ley en el Boletín Oficial del Estado, para el cumplimiento de lo establecido en los dos últimos párrafos del apartado 5 del artículo 15 de esta Ley.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA ÚNICA

Derogación normativa

Quedan derogadas cuantas disposiciones se opongan a lo establecido en esta Ley y, en particular, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

DISPOSICIÓN FINAL PRIMERA

Legislación sobre productos farmacéuticos y normativa básica

Esta Ley se dicta al amparo de los siguientes títulos competenciales del Estado:

1. Los títulos I, II, excepto el artículo 38, tercero, cuarto, excepto su capítulo II, V, los artículos 75.2, 76, 78, 79, 80, 82, 85, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 98 y 99 del título VII y VIII, las disposiciones adicionales primera, segunda y séptima, así como las disposiciones transitorias, tienen la condición de legislación sobre productos farmacéuticos y se dictan al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución.

2. Los artículos 38, 68 a 71, 75.1, 3, 4 y 5, 77, 81, 83, 84, 95, 96 y 97 y las disposiciones adicionales tercera y cuarta, tienen la condición de normativa básica y se dictan al amparo del artículo 149.1.1.^a y 16.^a de la Constitución, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de bases y coordinación general de la sanidad.

3. Los artículos 88, 89 y 94, así como las disposiciones adicionales quinta y sexta, se dictan al amparo del artículo 149.1.17.^a de la Constitución, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de régimen económico de la Seguridad Social.

4. El título IX se dicta al amparo del artículo 149.1.6.^a de la Constitución, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación procesal.

5. El título X se dicta al amparo del artículo 149.1.14.^a de la Constitución, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de Hacienda General.

6. La disposición final segunda se dicta al amparo del artículo 149.1.9.^a de la Constitución, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de propiedad industrial.

DISPOSICIÓN FINAL SEGUNDA

Modificación de la Ley de Patentes

Se modifica el artículo 52.1 de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, mediante la siguiente redacción del párrafo b) del apartado 1:

«b) A los actos realizados con fines experimentales que se refieran al objeto de la invención patentada, en particular los estudios y ensayos realizados para la autorización de medicamentos genéricos, en España o fuera de España, y los consiguientes requisitos prácticos, incluidos la preparación, obtención y utilización del principio activo para estos fines.»

DISPOSICIÓN FINAL TERCERA

Modificación de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de Sanidad Animal

Se modifica el artículo 63 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de Sanidad Animal, que tendrá la siguiente redacción:

«En el caso de los productos biológicos, cuando sea necesario por interés de la sanidad animal, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación podrá someter a control oficial los lotes de productos antes de su comercialización, en los términos que reglamentariamente se determine.»

DISPOSICIÓN FINAL CUARTA

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Se da nueva redacción al apartado 2 del artículo 21 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, en los siguientes términos:

«Las nuevas técnicas, tecnologías o procedimientos serán sometidas a evaluación, con carácter previo a su utilización en el Sistema Nacional de Salud, por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, que se realizará en colaboración con otros órganos evaluadores propuestos por las Comunidades Autónomas, en los términos previstos reglamentariamente.»

DISPOSICIÓN FINAL QUINTA

Desarrollo normativo

Se autoriza al Gobierno, en el ámbito de sus competencias para que apruebe los reglamentos y normas para la aplicación y desarrollo de esta Ley.

DISPOSICIÓN FINAL SEXTA

Entrada en vigor

La presente Ley entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos

(BOE núm. 33, de 07-02-2004)

Los ensayos clínicos con medicamentos han sido objeto de regulación en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y su desarrollo reglamentario en esta materia mediante el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, ha venido a armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, lo que ha hecho necesario la modificación de la legislación española vigente en esta materia. En este sentido, el artículo 125 de la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, ha introducido diversas modificaciones en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, con la finalidad de eliminar las discrepancias de la citada norma con la Directiva 2001/20/CE, dotando así de la necesaria cobertura legal a este reglamento. Asimismo, se ha tenido en cuenta en la elaboración lo dispuesto 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.

Este real decreto, por tanto, viene a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE, y sustituye al actual Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, dotando de nuevo desarrollo regla-

mentario a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en cuanto a ensayos clínicos se refiere.

En este real decreto se han tenido en cuenta los principios básicos para la realización de ensayos clínicos con seres humanos fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, reflejados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina, así como las normas para la adecuada protección de los datos personales.

Por otra parte, se habilitan nuevos procedimientos administrativos para la autorización de los ensayos clínicos por parte de la Administración General del Estado, lo que supone agilizar y simplificar los trámites actualmente existentes, equiparando las distintas reglamentaciones en esta materia de los Estados miembros de la Unión Europea y permitiendo el mutuo reconocimiento entre las autoridades sanitarias de dichos Estados respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados.

En cuanto a la evaluación del ensayo clínico, en el ámbito que les concierne, por parte del Comité Ético de Investigación Clínica, además del establecimiento de plazos máximos para dicha evaluación se recoge la exigencia del dictamen único. En este sentido, en los ensayos clínicos multicéntricos, en los que participan dos o más centros ubicados en España, se designará un comité de referencia entre los distintos comités éticos implicados para la emisión del citado dictamen único, lo cual hace necesaria la creación de un organismo de coordinación denominado Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Especial mención merece la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensa-

yos clínicos que se realicen en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de sus resultados.

La verificación de la conformidad con las normas de buena práctica clínica y la inspección de los datos, la información y los documentos para comprobar que han sido producidos, registrados y comunicados correctamente, así como el cumplimiento de las normas de correcta fabricación en la elaboración, importación y etiquetado de los medicamentos en investigación, la vigilancia de la seguridad de estos medicamentos y las comunicaciones entre las autoridades competentes en la materia, han sido también recogidos y tenidos en cuenta como requisitos indispensables para justificar la participación de seres humanos en los ensayos clínicos.

Por último, complementan este real decreto las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, o en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que se publicarán por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Este real decreto mediante el que se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE desarrolla el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.a de la Constitución Española, en concordancia con el artículo 2.1 de la citada ley.

En la elaboración de este real decreto han sido oídas las comunidades autónomas y los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 6 de febrero de 2004, dispongo:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Ámbito de aplicación*

1. Este real decreto se aplicará a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.

A estos efectos, no tendrá la consideración de ensayo clínico la administración de un medicamento en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, que se regirá por lo dispuesto sobre uso compasivo en el artículo 28.

La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, la realización de ensayos clínicos no autorizados ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

2. Se excluyen del ámbito de aplicación de este real decreto los estudios observacionales, definidos en el artículo 2.c), que se regirán por su normativa específica.

3. Quedan prohibidos los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica de la línea germinal del sujeto.

Artículo 2. *Definiciones*

A los efectos de lo dispuesto en este real decreto, se aplicarán las siguientes definiciones:

a) Ensayo clínico: toda investigación efectuada en seres humanos para 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 excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la definición de medicamento en investigación prevista en el párrafo d).

b) Ensayo clínico multicéntrico: ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador.

c) Estudio observacional: estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización).

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará cla-

ramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

d) Medicamento en investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

e) Promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

f) Monitor: profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, 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.

g) Organización de investigación por contrato (CRO): persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

h) Investigador: médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro.

Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

i) Investigador coordinador: investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.

j) Manual del investigador: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

k) Protocolo: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El

término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones.

l) Sujeto del ensayo: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.

m) Consentimiento informado: 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 en casos excepcionales de forma oral en presencia de al menos un testigo.

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 7.

n) Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el Comité Ético de Investigación Clínica encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.

ñ) Inspección: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

o) Acontecimiento adverso: cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque

no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

p) Reacción adversa: toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

q) Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave: cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

r) Reacción adversa inesperada: reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

CAPÍTULO II

Protección de los sujetos del ensayo

Artículo 3. *Postulados éticos*

1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos en el artículo 7 de este Real Decreto.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

- a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.
- b) Que el estudio se base en los conocimientos disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él.
- c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes.

4. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.

5. El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social.

6. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y constará expresamente en el consentimiento informado.

7. La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un médico o de un odontólogo debidamente cualificados.

8. Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico.

La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo.

En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo.

9. Los sujetos que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo.

10. Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto.

Artículo 4. De los ensayos clínicos con menores

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, solo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.

c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo. 7.3.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

e) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Artículo 5. De los ensayos clínicos con adultos incapacitados

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo 3, únicamente se podrán realizar ensayos clínicos en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado con anterioridad al comienzo de su incapacidad, cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el adulto incapaz, y que ésta le debilita o ponga en peligro su vida.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que reporta algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo.

c) Que el consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3. En todo caso, los sujetos no deben haberse negado a dar su consentimiento informado con anterioridad al comienzo de su incapacidad.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.

Artículo 6. De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos

1. En los ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el

riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:

- a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
- b) Que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
- c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
- e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7.

3. En mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Artículo 7. *Del consentimiento informado*

1. La obtención del consentimiento informado debe tener en cuenta los aspectos indicados en las recomendaciones europeas al respecto y que se recogen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, en las directrices de la Unión Europea.

2. El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento.

La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto.

3. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse, teniendo en cuenta lo indicado en este artículo.

a) Si el sujeto del ensayo es menor de edad:

1.º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

2.º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

3.º El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.

4.º El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

b) Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado:

1.º Deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para éste.

2.º Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, este deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento.

En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo.

4. Cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo en los siguientes casos:

- a) Si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.
- b) Si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En este caso, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

En ambos casos, esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera.

5. El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

Artículo 8. *Del seguro u otra garantía financiera de los sujetos del ensayo*

1. Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cubrirán las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

3. En el supuesto previsto al final del apartado 1 de este artículo, cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice el ensayo clínico en estas circunstancias.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

5. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

6. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado será de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente,

el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros.

Se autoriza al Ministerio de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

7. Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.

CAPÍTULO III

De los Comités Éticos de Investigación Clínica

Artículo 9. *Del Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica*

1. Con el objeto de facilitar el dictamen único se creará el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Dicha organización se constituye como la unidad técnica operativa que tiene como objetivo facilitar que los Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados por las comunidades autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único.

2. (1) El Centro coordinador de comités éticos de investigación clínica se adscribe al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

3. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica colaborará con las autoridades competentes de las comunidades autónomas y rendirá cuentas de su actividad en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

4. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica desarrollará las siguientes actividades:

- a) Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos.
- b) Coordinar con las comunidades autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre Comités Éticos de Investigación Clínica.

- c) Gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
- d) Promover criterios de evaluación comunes en los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- e) Promover la formación de los miembros de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- f) Promover foros de debate entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
- g) Actuar como punto de contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
- h) Proporcionar asesoramiento a los Comités Éticos de Investigación Clínica en cuestiones de procedimiento.
- i) Elaborar la memoria anual de actividades.

Artículo 10. *Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica*

Los Comités Éticos de Investigación Clínica desempeñarán las siguientes funciones:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos, de conformidad con lo establecido en la sección 2ª del capítulo IV.
- b) Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- c) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Artículo 11. *Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica*

Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma, quien determinará el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Dicha acreditación deberá ser renovada periódicamente por dicha autoridad sanitaria según los procedimientos y plazos que ésta determine. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Artículo 12. *Composición de los Comités Éticos de Investigación Clínica*

1. El Comité Ético de Investigación Clínica deberá estar constituido por al menos nueve miembros, de

manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria.

2. Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería.

Al menos un miembro deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité.

Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.

3. Se garantizará un sistema de renovación de miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité.

4. Tal como establece el artículo 4 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la pertenencia a un Comité Ético de Investigación Clínica será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios.

Artículo 13. *Requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica*

Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas correspondientes asegurarán que cada Comité Ético de Investigación Clínica acreditado cuente al menos con los siguientes medios:

a) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del comité, para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.

b) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información.

c) Personal administrativo y técnico que permita al comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones.

Artículo 14. *Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica*

1. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

2. Los Comités Éticos de Investigación Clínica deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que como mínimo se referirán a:

- a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
- b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.
- c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
- d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.
- e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.
- f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los ensayos.
- g) Los mecanismos de toma de decisiones.
- h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
- i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los ensayos clínicos evaluados.

3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas.

4. Cuando el Comité Ético de Investigación Clínica no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad.

De esta manera:

- a) Cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.
- b) Cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una perso-

na con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.

5. El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité.

6. Cada reunión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en este real decreto y la decisión adoptada sobre cada ensayo.

CAPÍTULO IV

De la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos

SECCIÓN 1ª - DISPOSICIONES COMUNES

Artículo 15. *Requisitos para la realización de ensayos clínicos*

Para la realización de ensayos clínicos con medicamentos se precisará del previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El dictamen y la autorización citados en el párrafo anterior podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor.

SECCIÓN 2ª - DEL DICTAMEN DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 16. *Iniciación del procedimiento*

1. El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) El protocolo.
- b) El manual del investigador.
- c) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo.

- d) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- e) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- f) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- g) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.
- h) En los casos previstos en el artículo 8.3 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.
- i) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.
- j) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

Artículo 17. *Criterios de evaluación para la emisión del dictamen*

1. El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.
- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.
- d) La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo desarrollado en el artículo 3.
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo).
- f) Las previsiones para el seguimiento del ensayo.
- g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.

- h) La idoneidad de las instalaciones.
 - i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
 - j) El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo.
 - k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30.
 - l) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.
2. Las cuestiones indicadas en los párrafos g), h) y k) del apartado anterior deberán ser evaluadas para cada uno de los centros implicados en el ensayo clínico.

Artículo 18. *Procedimiento para la emisión del dictamen en ensayos unicéntricos*

1. En el caso de los ensayos clínicos unicéntricos, la solicitud se presentará ante el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Éste, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

2. El Comité Ético de Investigación Clínica dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Durante el periodo establecido en el apartado anterior, el comité podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

4. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 2 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorro-

garse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos.

5. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

Artículo 19. *Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos*

1. En los ensayos clínicos en los que participen dos o más centros ubicados en España, se emitirá un único dictamen con independencia del número de Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

El dictamen único se adoptará de conformidad con el procedimiento previsto en los apartados siguientes.

2. El promotor presentará la solicitud de evaluación del ensayo ante el Comité Ético de Investigación Clínica que actuará como comité de referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen único y al resto de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

3. El Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, en el plazo máximo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados en el ensayo la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

4. El Comité Ético de Investigación Clínica de referencia dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor para comunicar su dictamen motivado al promotor, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los demás comités implicados en el ensayo.

Cada comité implicado remitirá con tiempo suficiente al comité de referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo, así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante.

5. Durante el periodo establecido en el apartado anterior, el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Dicha información se presentará también a los demás comités implicados.

6. Los informes de los demás comités implicados deberán ser tenidos en cuenta por el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia para la emisión del dictamen único, que habrá de ser motivado, especialmente, en caso de discrepar de la opinión de otro comité sobre cualquier aspecto del ensayo, pero sólo vincularán al comité de referencia respecto a los aspectos locales.

7. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 4 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos.

8. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

SECCIÓN 3ª - DE LA AUTORIZACIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Artículo 20. *Iniciación del procedimiento*

1. La autorización del ensayo clínico deberá solicitarse mediante escrito del promotor dirigido al Director de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo.
- b) Manual del investigador.
- c) Hoja de información para los sujetos del ensayo.
- d) Expediente del medicamento en investigación, cuando proceda.
- e) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, grupo V, epígrafe 5.2, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

3. Además, será necesaria la calificación como producto en fase de investigación clínica para aquellos medicamentos en investigación que se definan en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Para la calificación del medicamento como producto en fase de investigación clínica, a los efectos previstos en el artículo 24, se deberá aportar la siguiente documentación:

- a) Formulario de solicitud.
- b) Expediente del medicamento en investigación.
- c) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, grupo V, epígrafe 5.1, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Artículo 21. *Validación de la solicitud*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo anterior, y notificará al solicitante la admisión a trámite de la solicitud con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la resolución.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos en el apartado anterior, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se archivará la solicitud previa resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico para las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

3. En el plazo de 10 días naturales, a contar desde la presentación de la documentación requerida, se notificará al solicitante la admisión a trámite de su solicitud en los términos previstos en el apartado 1 de este artículo o, en su caso, su inadmisión a trámite.

Artículo 22. *Procedimiento ordinario*

1. La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo.

2. En el caso de que se comuniquen objeciones motivadas, el solicitante dispondrá del plazo de 15 días naturales para modificar su solicitud de acuerdo con las objeciones planteadas o, en caso de discrepancia con dichas

objecciones, efectuar las alegaciones y presentar los documentos que estime pertinentes en apoyo de su solicitud.

Transcurrido el plazo establecido en el párrafo anterior sin que el solicitante haya modificado la solicitud o presentado alegaciones, se le entenderá desistido de su solicitud.

3. A la vista de la modificación propuesta por el solicitante o, en su caso, de sus alegaciones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución expresa, autorizando o denegando el ensayo, que deberá ser notificada al solicitante en el plazo de 15 días a contar desde la entrada en su registro general del escrito de modificación o alegaciones.

4. La autorización del ensayo clínico se entenderá sin perjuicio de la aplicación, cuando proceda, de la legislación vigente sobre la utilización confinada de organismos modificados genéticamente, y la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.

Artículo 23. Procedimientos especiales

1. Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse un ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

- a) Ensayos clínicos en los que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el apartado 1 del artículo anterior.
- b) Ensayos clínicos con medicamentos que requieran la calificación de producto en fase de investigación clínica.
- c) Ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

2. En los casos previstos en el apartado anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución expresa que autorice o deniegue el ensayo clínico, de conformidad con el procedimiento y los plazos previstos en el artículo 22, con las particularidades que se establecen en los apartados 3 y 4 siguientes.

Una vez transcurrido el plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

3. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (excluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo máximo para autorizar expresamente el ensayo clínico será de 90 días naturales. Dicho plazo se ampliará en 90 días naturales cuando resulte preceptivo recabar algún informe de acuerdo con la normativa vigente.

4. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia celular xenogénica, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no tendrá límite temporal para la comunicación de objeciones ni para la autorización o denegación del ensayo.

Artículo 24. Productos en fase de investigación clínica

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando autorice un ensayo clínico con un medicamento en investigación, hará constar en la autorización del ensayo la calificación de dicho medicamento como producto en fase de investigación clínica, en los casos que proceda.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro actualizado de los medicamentos en investigación calificados como productos en fase de investigación clínica, en el que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica, así como las limitaciones, plazos, condiciones y garantías que, en su caso, se establezcan.

3. Para la autorización de posteriores ensayos clínicos con un medicamento en investigación previamente calificado como producto en fase de investigación clínica deberá actualizarse, cuando resulte necesario, la documentación citada en el artículo 20.3 conforme a las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Las solicitudes que se acojan a lo dispuesto en el párrafo anterior harán referencia a dichas circunstancias.

Artículo 25. Modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos

1. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico que se considere rele-

vante no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que deben ser evaluados por el Comité Ético de Investigación Clínica, únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho comité para su aplicación. Por el contrario, si la modificación se refiere a la documentación que deba ser evaluada únicamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solamente se requerirá la autorización de ésta.

Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados en el ensayo de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.

2. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que se detallen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La solicitud deberá presentarse por escrito, fechada y firmada por el promotor e investigador, ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y ante los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes.

La solicitud se adecuará a lo establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

4. El dictamen previo se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 18 y 19. No obstante:

- a) El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente dispondrá de un plazo máximo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor, al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y, en el caso de ensayos multicéntricos,

a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

- b) En los ensayos multicéntricos, el informe de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados distintos del comité de referencia sólo resultará preceptivo cuando la modificación suponga la incorporación de nuevos centros o investigadores principales al ensayo, y sólo será vinculante en los aspectos locales del ensayo. Sólo será necesario el informe del comité ético correspondiente al centro o investigador que se incorpore.

5. La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 21, 22 y 23. No obstante, la autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante.

6. En caso de modificaciones en ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, los plazos para su autorización podrán ser ampliados, notificando al promotor el nuevo plazo.

Artículo 26. *Suspensión y revocación de la autorización del ensayo clínico*

1. La autorización del ensayo clínico se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos:

- a) Si se viola la ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo.
- e) En defensa de la salud pública.

2. La resolución por la que se suspenda o revoque la autorización del ensayo se adoptará previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado que deberá pronunciarse en el plazo de siete días a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la resolución citada en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas y a las autoridades sanitarias de los demás Estados miembros.

3. Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, por propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán resolver la suspensión cautelar del ensayo clínico en los casos previstos en el apartado 1, y lo notificarán de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual, conforme a lo establecido en el apartado 2, resolverá la suspensión o revocación de la autorización del ensayo o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

Artículo 27. Informe final del ensayo clínico

1. Una vez finalizada la realización del ensayo clínico, en el plazo de 90 días, el promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los comités éticos implicados el final del ensayo.

2. En caso de terminación anticipada, en el plazo de 15 días el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta, y en su caso las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo.

3. En el plazo de un año desde el final del ensayo, el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un resumen del informe final sobre los resultados del ensayo.

4. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del ensayo.

5. En todos los casos se seguirán las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CAPÍTULO V

Del uso compasivo

Artículo 28. Uso compasivo de medicamentos

1. Se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización.

2. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. El médico responsable comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste.

Artículo 29. Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo

Una vez finalizado el ensayo, toda continuación en la administración del medicamento en investigación, en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo anterior.

CAPÍTULO VI

Aspectos económicos

Artículo 30. Aspectos económicos del ensayo clínico

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Esta documentación se pondrá a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Las Administraciones sanitarias competentes para cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los princi-

pios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

CAPÍTULO VII

Medicamentos en investigación

Artículo 31. *Fabricación*

1. La fabricación de medicamentos no autorizados en España para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización estará vigente durante el tiempo de realización del ensayo clínico en el que se utilicen.

2. El fabricante de un medicamento en investigación ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial.

3. En el caso de que alguna de las fases de la fabricación, como el acondicionamiento final, se realicen en un servicio de farmacia hospitalario, dicho servicio quedará excluido de la autorización contemplada en el apartado 2.

4. En todas las fases de la fabricación de un medicamento en investigación se han de seguir las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea, incluido su anexo 13, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 32. *Importación*

1. La importación de medicamentos en investigación, para su utilización en el ámbito de un ensayo

clínico, únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. El laboratorio farmacéutico importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple normas de correcta fabricación, al menos equivalentes a las establecidas por la Unión Europea, sin perjuicio de la responsabilidad del promotor establecida en el artículo 35.

3. La solicitud de fabricación o importación de medicamentos en investigación podrá solicitarse en unidad de acto con la solicitud de realización del ensayo clínico al que estén destinados.

La fabricación o importación de medicamentos hemoderivados, estupefacientes o psicótrópos se regirán por su normativa específica en la materia.

Artículo 33. *Etiquetado*

El etiquetado de los medicamentos en investigación habrá de figurar al menos en lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo dispuesto en el anexo 13 de las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea.

CAPÍTULO VIII

Normas de buena práctica clínica

Artículo 34. *Normas de buena práctica clínica*

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España deberán llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, siempre que no se opongan a lo dispuesto en este real decreto.

Artículo 35. *Promotor*

1. El promotor o su representante legal habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

2. Corresponde al promotor firmar las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Son responsabilidades del promotor:

a) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos

sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este real decreto.

- b) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.
- c) Seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.
- d) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.
- e) Solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las comunidades autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.
- f) Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras. Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.
- g) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.
- h) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 43 a 46.
- i) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.
- j) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo.

Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

- k) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.
- l) El promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste, que podrá delegar en el investigador.

Artículo 36. *Monitor*

Son responsabilidades del monitor:

- a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
- b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.
- c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.
- d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.
- e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.
- f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

Artículo 37. *Investigador*

1. El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un centro, y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.

2. Solamente podrá actuar como investigador un médico o persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

3. Son responsabilidades del investigador:

- a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- c) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este real decreto.
- d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- e) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
- f) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- g) Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.
- h) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

Artículo 38. Publicaciones

1. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

4. Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.

No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista tratamientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará ésta.

5. La publicidad de medicamentos en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos, el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria, y la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.

Artículo 39. Archivo de la documentación del ensayo clínico

Los documentos que constituyen el archivo maestro de un ensayo clínico deberán conservarse durante el tiempo y conforme a las especificaciones establecidas en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CAPÍTULO IX

Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica

Artículo 40. Inspecciones

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, verificarán la aplicación de este real decreto, de las normas de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación en los ensayos clínicos que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las inspecciones efectuadas y de sus resultados.

Asimismo, será responsable de la introducción de los datos relativos a inspecciones en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT, de acuerdo con lo especificado en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realiza-

ción de los ensayos clínicos y, entre otros, en el centro o centros en los que se lleve a cabo el ensayo, el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico y/o en las instalaciones del promotor.

4. Tras la inspección se elaborará un informe que se pondrá a disposición de los inspeccionados. También se podrá poner a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica implicado, de las autoridades competentes en España y demás Estados miembros de la Unión Europea y de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

5. Corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recabar la colaboración de las autoridades competentes de otros Estados miembros de la Unión Europea y terceros Estados para la inspección del centro del ensayo, instalaciones del promotor o instalaciones del fabricante del medicamento en investigación establecido fuera del territorio nacional.

CAPÍTULO X

Comunicaciones

Artículo 41. Bases de datos

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de la inclusión en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT de los datos relativos a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional, de acuerdo con lo establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de mantener actualizada su base de datos de los ensayos clínicos autorizados que se lleven a cabo en el territorio nacional.

Las autoridades competentes de las comunidades autónomas tendrán acceso a los datos relativos a los ensayos que se realicen en su ámbito territorial.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página web información referente al título del ensayo, promotor, centros implicados, patología y población en estudio de los ensayos clínicos autorizados.

Se considerará que no existe oposición, por parte del promotor del ensayo, a la publicación de los datos antes indicados de los ensayos promovidos por él, siempre que no se haga indicación expresa en su contra en la solicitud de autorización del ensayo clínico dirigida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO XI

De la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación

Artículo 42. Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata. La comunicación inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas.

En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

2. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los periodos especificados en el protocolo.

3. En caso de que se haya comunicado un fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados toda la información complementaria que le soliciten.

Artículo 43. Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos

1. El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando ésta así lo solicite.

2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcan-

ce. Asimismo, debe comunicar sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas donde se realice el ensayo clínico y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican en los artículos siguientes y de acuerdo con los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La comunicación de información de seguridad del promotor a los investigadores seguirá lo especificado en las normas de buena práctica clínica.

Artículo 44. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

1. El promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación, tanto si ocurren en España como en otros Estados, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente, siempre que dichos medicamentos no se encuentren comercializados en España. Para los productos comercializados, incluyendo el medicamento utilizado como control o los medicamentos utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa.

Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo máximo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completa, en lo posible, en los ocho días siguientes.

3. Cuando las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados, así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un sistema de notificación específico.

4. Las sospechas de reacciones adversas atribuidas a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

5. Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar europeo. Cuando esto no sea posible, debido a un motivo justificado, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España, podrá utilizarse un formulario estándar internacional. Las notificaciones que ocurran en España, con independencia del formato utilizado, tendrán que ser comunicadas en la lengua española oficial del Estado.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá una red de proceso de datos para registrar todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento en investigación de las cuales tenga conocimiento. Dicha red permitirá, además de la recepción de comunicaciones electrónicas, el acceso en tiempo real de las comunidades autónomas y la comunicación electrónica a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan ocurrido en España.

Artículo 45. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las comunidades autónomas

1. El promotor notificará a los órganos competentes de las comunidades autónomas en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sos-

pechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida. Para los medicamentos comercializados, incluyendo el utilizado como control o los utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispongan las normativas específicas de las comunidades autónomas y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

3. Cuando el promotor realice la comunicación en formato electrónico no será precisa la notificación a las comunidades autónomas, dado que dicha información les será accesible en tiempo real a través de la red de proceso de datos.

Artículo 46. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los Comités Éticos de Investigación Clínica

1. El promotor notificará a los comités éticos implicados, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. El plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación cuando así lo dispongan los comités éticos implicados en el momento del dictamen favorable del estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado. Los comités éticos implicados podrán establecer que esta información adicional le sea suministrada periódica-

mente de forma resumida. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en consonancia con las disposiciones europeas, publicará las correspondientes directrices para orientar a los promotores.

Artículo 47. Informes periódicos de seguridad

1. Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.

2. El informe periódico de seguridad se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los comités éticos implicados.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará el formato del informe periódico de seguridad teniendo en cuenta la normativa europea al respecto. El informe periódico de seguridad no sustituirá a la solicitud de modificaciones a los documentos del ensayo, que seguirá su procedimiento específico.

4. Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación ad hoc siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas y a los Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos.

5. El informe periódico de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente.

CAPÍTULO XII

Infracciones

Artículo 48. Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos

Constituirán infracciones administrativas las previstas en el artículo 108 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y serán sancionadas de acuerdo con el artículo 109 de la misma ley.

Disposición adicional única. *Ensayos clínicos con productos sanitarios*

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se regirán por los principios recogidos en este real decreto en lo que les resulte de aplicación.

Disposición transitoria primera. *Régimen transitorio*

Los procedimientos iniciados con anterioridad a la entrada en vigor de este real decreto se regirán por lo establecido en el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Disposición transitoria segunda. *Aplicación de este real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas*

En tanto no se desarrollen las previsiones contenidas en la disposición adicional segunda de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en la aplicación de este real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas se observarán las siguientes normas:

a) Corresponderá al Ministerio de Sanidad y Consumo la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

b) El Ministerio de Defensa, a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, ejercerá las competencias en materia de inspección, recepción de comunicaciones y notificaciones y las demás que este real decreto atribuye a las comunidades autónomas.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa*

Queda derogado el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, sin perjuicio de lo dispuesto en la disposición transitoria primera, así como cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo dispuesto en este real decreto.

Disposición final primera. *Título habilitante*

Este real decreto tiene carácter de legislación sobre productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.a de la Constitución Española, y se adopta en desarrollo del título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Disposición final segunda. *Facultad de desarrollo*

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este real decreto, conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea.

Asimismo, se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para la adopción de las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, de acuerdo con las directrices que adopte la Comisión Europea.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor*

El presente real decreto entrará en vigor el día 1 de mayo de 2004.

