



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Principales implicaciones del nuevo Real Decreto de ensayos clínicos para los *urgenciólogos* investigadores

Mar García Arenillas<sup>1,2,3</sup>, Okba Haj-Ali Saflo<sup>1,2</sup>, Marta Sáenz de Tejada<sup>2,4</sup>

La puesta en marcha de una nueva regulación europea para la realización de ensayos clínicos con medicamentos ha supuesto cambios importantes en España, que se han traducido en la publicación de un Real Decreto que regula la realización de ensayos clínicos y que entró en vigor en enero de 2016. El nuevo Real Decreto pretende sentar las bases para trabajar de acuerdo con la normativa europea, regula los comités de ética de investigación con medicamentos (CEIm) que deben evaluar los estudios, introduce medidas para facilitar la investigación clínica y clarifica el Registro Español de Estudios Clínicos, entre otras cosas. Se revisan las modificaciones más importantes, sobre todo las que van dirigidas a facilitar la investigación, como las nuevas figuras que se crean de "Ensayo clínico de bajo nivel de intervención" e "Investigación clínica sin ánimo comercial". Estas figuras pueden resultar especialmente positivas para la realización de ensayos clínicos por parte de los *urgenciólogos*. También se comentan los cambios que se establecen para la investigación en poblaciones vulnerables y las modificaciones en la documentación que hay que presentar tanto al CEIm como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Palabras clave:** Ensayos clínicos. *Urgenciólogos*. Investigadores.

### *New Royal Decree on clinical trials: main implications for emergency medicine physicians who do research*

The new European Union directives affecting clinical trials of medicines introduced important changes for Spain, leading to the publication of a Royal Decree regulating the conduct of clinical trials that went into effect in January 2016. The decree sets out the principles for complying with the EU directives, regulates the work of institutional review boards (IRBs) or ethics committees that review research proposals, introduces means to facilitate clinical research, and clarifies the role of the Spanish register of clinical trials, among other topics. This paper discusses the main changes that have been introduced, especially those intended to facilitate research, such as the new concepts of low intervention trial and noncommercial clinical research. These concepts may be particularly useful for clinical trials designed by emergency medicine physicians. We also comment on changes affecting vulnerable populations and the documents that must be presented to both the researchers' IRB and the Spanish Agency for Medicines and Health Care Products.

**Keywords:** Clinical Trials. Emergency medicine physicians. Research.

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, España.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.

<sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

#### Contribución de los autores:

Todas las autoras han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Mar García Arenillas  
Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Clínico San Carlos  
Dr. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid, España.

**Correo electrónico:**  
mgarenillas@salud.madrid.org

#### Información del artículo:

Recibido: 7-10-2016  
Aceptado: 28-12-2016  
Online: 22-5-2017

**Editor responsable:**  
Guillermo Burillo-Putze, MD, PhD.

### Introducción

Los ensayos clínicos son los estudios que ofrecen mayor grado de evidencia científica, en base a características propias de su diseño y la reducción de sesgos presentes en otros diseños experimentales. No obstante, para que la validez externa de un ensayo clínico sea óptima, es necesario que las poblaciones en las que se realicen sean representativas de la patología poblacional; en este sentido, la mayor parte de ensayos clínicos que se desarrollan en patologías que con frecuencia se atienden en servicios de urgencias (SU) tienden a excluir ese subgrupo poblacional, lo que limita el acceso a posibles resultados útiles para la toma de decisiones por los clínicos.

### Particularidades de los ensayos clínicos en urgencias y emergencias

El SU se caracteriza por la elevada carga asistencial y el limitado tiempo de estancia, al tratarse de un servicio de alta demanda, resolución y rotación. En este escenario, el desarrollo de proyectos de investigación adaptados al tipo de paciente representan un reto.

De hecho, una encuesta de categorización de las prioridades de investigación en *urgenciólogos* mostró que existe falta de evidencia adecuada en presentaciones clínicas tan frecuentes como el dolor torácico, selección de fluidoterapia en la resucitación en el paciente politraumatizado, resucitación con fluidos en el paciente geriátrico, manejo de la alteración aguda del comporta-

miento, así como dificultad para encontrar estudios centrados en la población pediátrica<sup>1</sup>. La falta de evidencia puede deberse a la ausencia de ensayos clínicos, la presencia de datos contradictorios en las diferentes publicaciones, un tamaño de la muestra insuficiente o una escasa representatividad de la población del estudio.

Las dificultades para la implementación de ensayos clínicos en el área de urgencias, tanto en población adulta como pediátrica, no puede circunscribirse a una problemática estrictamente legislativa, sino que se debe a una conjunción de aspectos éticos, asistenciales, sociales y económicos, que a continuación se describen.

1. **Éticos:** el reclutamiento se dificulta por la necesidad de un manejo ágil y por no ser posible posponer tratamientos. Los criterios de selección de pacientes y el reclutamiento deben adaptarse al ámbito de urgencias y deben evitar retrasos, siendo los ensayos clínicos pragmáticos con procedimientos basados en la práctica habitual la opción más adecuada.

2. **Asistenciales:** la alta carga asistencial en los SU, así como la rotación en los pacientes ingresados, pueden ser un condicionante para el reclutamiento de pacientes y representan una pérdida de oportunidad.

3. **Sociales:** los motivos culturales pueden dificultar el reclutamiento para un ensayo clínico. Además, la particularidad de la patología y la tipología del paciente de urgencias pueden representar un reto si no se entiende la necesidad de investigar en situaciones de urgencia.

4. **Económicos:** el desarrollo de un ensayo clínico tiene un coste económico elevado que viene determinado por la necesidad de realización de actividades alrededor del proceso de investigación que aseguren la calidad de los datos y permitan que las condiciones de protección al sujeto participante sean óptimas. La escasa financiación pública y el bajo interés comercial de un desarrollo clínico específico de medicamentos en el área de urgencias son algunos de los factores que más dramáticamente impactan en la realización de ensayos clínicos en España.

En una revisión sistemática de ensayos clínicos en el ámbito de urgencias se indicó que las principales razones de rechazo de participación de los sujetos en ensayos clínicos fue la falta de compensación económica, la necesidad de inversión de tiempo en visitas, el sentimiento de "cobaya", la implicación de la industria farmacéutica, la privacidad, el alto riesgo asociado a la participación, el rechazo a recibir placebo, la falta de información, la explicación deficiente del consentimiento informado, el riesgo de retrasar el tratamiento, la preferencia por el tratamiento control, el miedo a la idea de aleatorización o la información compleja y el poco tiempo para decidir, entre otros<sup>2</sup>. Aunque muchas de estas consideraciones pueden paliarse con un diseño adecuado, la realidad es que una labor educativa e institucional colectiva podría modificar esta percepción social.

## Modificaciones legislativas

La legislación que regula los ensayos clínicos ha sido actualizada por la necesidad de simplificar la tramita-

ción de las solicitudes y evaluaciones de los ensayos clínicos en Europa, para incrementar la competitividad de la región europea en la puesta en marcha, desarrollo y participación en ensayos clínicos internacionales al reducir significativamente los plazos de evaluación y aprobación de ensayos clínicos, especialmente en aquellos con bajo nivel de intervención<sup>3</sup>.

De ahí que en 2014 se publicara el "Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano" y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE<sup>4</sup>. El Reglamento introduce una serie de cambios en la clasificación de la investigación, incluyendo el término "estudio clínico" y "ensayo clínico con bajo nivel de intervención", establece que las solicitudes de autorización y comunicaciones con el promotor se realicen a través de un único portal europeo, vela por la protección de los sujetos del ensayo, pretende incrementar la transparencia a través del registro europeo de estudios clínicos y modifica el circuito de evaluación de los ensayos clínicos, ya que esta será coordinada por todos los estados miembros implicados, y liderada por uno de ellos (estado miembro notificante)<sup>5</sup>.

Este Reglamento, que no requiere trasposición a la normativa nacional, no será plenamente aplicable hasta dentro de uno o dos años, por la necesidad de crear el entorno informático necesario para unificar la gestión de información y las vías de comunicación entre promotores y entes regulatorios.

En España, adelantándose a este plazo, el 13 de enero de 2016 entró en vigor el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos<sup>6</sup> (REec).

Este nuevo RD desarrolla las disposiciones específicas para la aplicación del Reglamento, sienta las bases para trabajar según los principios del Reglamento y adapta la legislación española para facilitar su cumplimiento cuando este sea de plena aplicación, además de regular los CEIm y REec. Además introduce medidas para facilitar la investigación clínica, con una atención particular a la investigación no comercial, estableciendo responsabilidades de los actores implicados en los ensayos clínicos, así como medidas de transparencia en referencia a los datos, que deben ser públicos. Adicionalmente se simplifica el sistema de notificaciones de reacciones adversas graves e inesperadas.

## Novedades y definiciones

Para tratar de dar respuesta a estas cuestiones y atendiendo a la nueva normativa, en las definiciones se incluye una serie de novedades, que pueden resultar útiles para facilitar el desarrollo de ensayos clínicos en el entorno de urgencias y emergencias.

### Estudio clínico

Se define como toda investigación relativa a personas destinada a: a) descubrir o comprobar los efectos

clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos; b) identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos; y c) estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad o eficacia de dichos medicamentos.

Los ensayos clínicos pasan a ser un tipo de estudio clínico cuando cumplen las siguientes características: a) se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual; b) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico; y c) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

### *Ensayo clínico de bajo nivel de intervención*

Para tratar de facilitar la investigación, se ha incorporado este nuevo formato de ensayo clínico, el cual: a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados; b) los medicamentos se utilizan de acuerdo a la autorización de comercialización, o su uso se basa en pruebas y datos científicos publicados de seguridad y eficacia; y c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual.

En este tipo de ensayos, no es necesario contratar un seguro o garantía financiera que cubra los daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo, siempre que estén cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o bien una garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico. El promotor debe presentar un certificado del representante del centro y organización donde se indique que la póliza de seguro del centro u organización cubre este tipo de ensayos clínicos, o bien presentar un certificado de la póliza de seguro donde se especifique que están incluidos los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.

Además, el CEIm puede realizar una revisión rápida y no requiere evaluación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), si bien la resolución de autorización debe ser emitida por la AEMPS.

Otra ventaja es que a estos estudios se les aplican normas menos rigurosas en lo que se refiere a monitorización, requisitos del contenido del archivo maestro y la trazabilidad de los medicamentos en investigación.

### *Investigación clínica sin ánimo comercial*

Es aquella llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios y que reúne todas las características siguientes: a) el promotor es una universidad, hospital,

organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o un investigador individual; b) el diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de los resultados son controlados por el promotor; y c) los datos que se recogen pertenecen al promotor y no hay acuerdos entre el promotor y terceras partes, que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial. Por tanto, no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

La solicitud de la investigación sin ánimo comercial se podrá realizar sin haber contratado inicialmente un seguro, pero el informe favorable del CEIm, queda condicionado a la presentación del certificado de seguro en el plazo de un mes.

Además estos estudios tienen un plazo de validación mayor, contemplan la posibilidad de tener tasas reducidas o incluso exención de tasas y se podrán acordar con el centro otras formas de suministro de la medicación, especialmente cuando el tratamiento de los pacientes, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo.

### *Ensayos clínicos en población vulnerable*

Una de las características de los SU es la variabilidad en la población a la que atienden, ya que acuden pacientes de todas las edades y patologías. En la investigación, hay grupos de pacientes que se consideran vulnerables como los menores, ancianos, personas con capacidad modificada, embarazadas o en periodo de lactancia, o pacientes en situaciones de urgencia. No obstante, cumpliendo una serie de condiciones, es posible y recomendable desarrollar investigación en estos grupos, ya que precisamente por la especial protección que siempre se les ha otorgado, hay una falta de investigación que los convierte en una población "huérfana" por la falta de evidencia científica.

### *Ensayos clínicos en situaciones de urgencia*

Hay situaciones de urgencia (como por ejemplo la de un paciente cuya vida corre súbitamente peligro por problemas médicos debidos a politraumatismo, ictus o infarto cardiaco) en las que necesitan una intervención médica inmediata y que puede ser pertinente la inclusión en un ensayo clínico en curso que ya esté aprobado. En estas situaciones, si por la urgencia de la situación no es posible obtener el consentimiento informado antes de la intervención, deben cumplirse todas las condiciones siguientes para poder ser incluido en el estudio:

- El ensayo clínico debe ser de tal naturaleza que solo puede efectuarse en situaciones de urgencia y no hay tiempo para obtener el consentimiento informado del sujeto ni de su representante legal.

- El ensayo debe tener un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y ha de

estar justificada la necesidad de la administración del medicamento en investigación.

- Debe haber base científica para esperar un beneficio directo clínicamente relevante y el ensayo debe presentar un riesgo mínimo para el sujeto en comparación con el tratamiento estándar.

- El investigador debe certificar que no le consta que el sujeto de estudio haya formulado previamente objeciones a participar en un ensayo clínico.

- Siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

Esta eventualidad y la forma de proceder deben hallarse previstas en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm, y la persona, o su representante legal, será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo, si procediera, o ratificarlo en todo caso. Cuando el consentimiento informado se haya obtenido del representante legal, el consentimiento para continuar participando en el ensayo se recabará del sujeto en cuanto sea capaz de darlo. En el caso de no otorgarse el consentimiento, el paciente o su representante tienen que ser informados de su derecho a no permitir el uso de los datos obtenidos de su participación en el ensayo hasta entonces.

### *Ensayos clínicos con menores*

Para plantear una investigación en menores, deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Que no se puedan obtener datos válidos en ensayos clínicos con adultos.

- El estudio está relacionado con un problema de salud del sujeto.

- Se espera un beneficio directo para el sujeto superior a los posibles riesgos.

- O bien se espera algún beneficio para la población representada por el menor y el ensayo entraña solo un riesgo mínimo para el sujeto.

El menor debe recibir toda la información relativa al ensayo adaptada a su edad y madurez mental por investigadores o miembros del equipo con experiencia en el trato con menores. El consentimiento debe ser otorgado por los padres o por el representante legal. Si lo otorgan los padres, el documento debe ir firmado al menos por uno de ellos, pero con el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado. Si el menor tiene doce o más años, tiene que prestar además su consentimiento para participar en el ensayo. Si es menor de doce años, se le debe oír siempre que tenga suficiente juicio y sea capaz de formarse una opinión. Se debe respetar el deseo de este de negarse o retirarse del ensayo.

### *Ensayos clínicos con personas con la capacidad modificada para dar su consentimiento*

El desarrollo de ensayos clínicos en esta población está contemplado, pero siempre que el paciente no se haya negado a participar con anterioridad a la pérdida

de capacidad para dar su consentimiento. En este sentido, se debe consultar la existencia o no de instrucciones previas. El propósito del estudio debe ser esencial para los sujetos incapaces y que no puedan obtenerse datos válidos con ensayos con personas capaces de dar su consentimiento. Además, la investigación debe estar relacionada con un problema de salud del sujeto y se espera que este obtenga beneficio directo de su participación.

El consentimiento lo debe otorgar el representante legal o persona vinculada por razones familiares o de hecho. Además, el sujeto incapaz debe recibir información adaptada a su capacidad de entendimiento, que puede modificarse en el transcurso de la enfermedad, debiendo respetar el investigador el deseo explícito del paciente (si este tiene capacidad de formarse una opinión) en caso de negarse o de retirarse.

Otros condicionantes para la aprobación de estos estudios es que exista un beneficio esperado para la población que representa el paciente, el ensayo debe estar relacionado con una enfermedad debilitante o que ponga en peligro la vida del sujeto. Tanto el riesgo como la carga del ensayo deben ser mínimos en comparación con la práctica habitual.

### *Ensayos clínicos con mujeres embarazadas o en periodo de lactancia*

Pueden realizarse siempre que el ensayo clínico tenga el potencial de proporcionar a la mujer embarazada o en periodo de lactancia o para el embrión, feto o niño, un beneficio directo superior a los posibles riesgos. Si no se espera dicho beneficio directo, solo se puede realizar esta investigación si no es posible obtener la información en mujeres no embarazadas o en periodo de lactancia y el ensayo presenta un riesgo y carga mínimos.

### **Medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares**

Otra cuestión a tener en cuenta es el de la medicación de ensayo. El Real Decreto define medicamento en investigación como el que se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico. Además, se ha introducido en la normativa el concepto de medicamento auxiliar, que se define como “medicamento que se utiliza para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo, pero no como medicamento en investigación”.

El promotor continúa siendo responsable de suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación. Si el promotor es un investigador del centro o una entidad no lucrativa, se podrán acordar con el centro otras formas de suministro, especialmente cuando el tratamiento de los pacientes del ensayo es el que recibirían en caso de haber decidido no participar. Se deberá asegurar en cualquier caso que este aspecto no supondrá coste adicional para el paciente al participar en el ensayo.

Es importante señalar que los medicamentos en investigación y auxiliares no autorizados deben tener un etiquetado específico en el embalaje externo y el acondicionamiento primario (aquel que está en contacto con el medicamento), de forma que aparezca la información necesaria para identificar a las personas de contacto, el ensayo clínico, el medicamento y la forma de utilizar el medicamento. Esta información debe ser claramente legible y al menos en la lengua oficial. Este requisito se solicita a fin de evitar que medicamentos en investigación aún no aprobados puedan pasar al circuito de dispensación hospitalario, minimizando riesgos de administración accidental. La información que debe incluirse en el etiquetado puede consultarse en el anexo VI del Reglamento Europeo.

Si los medicamentos están autorizados, además de la información que ya contiene el embalaje, debe figurar la persona de contacto principal, el código de identificación del ensayo clínico que permita identificar el centro, investigador, promotor y sujeto y una frase tipo "Para uso exclusivo en ensayos clínicos".

Hay que tener en cuenta que si es necesaria la división, acondicionamiento o etiquetado de los medicamentos en investigación, es necesaria una autorización específica de la AEMPS, ya que se considera fabricación de medicamentos y se deben cumplir las normas de correcta fabricación. Sin embargo, si se trata de un reetiquetado o reacondicionamiento realizado en un servicio de farmacia autorizado de un centro participante, esta autorización de fabricación no será necesaria si los medicamentos se van a utilizar en hospitales, centros de salud o clínicas que participen en el mismo ensayo clínico.

### Documentación en ensayos clínicos: CEIm Y AEMPS

Los Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC) pasan a llamarse Comités de Ética de Investigación (CEI), que requerirán una acreditación especial para

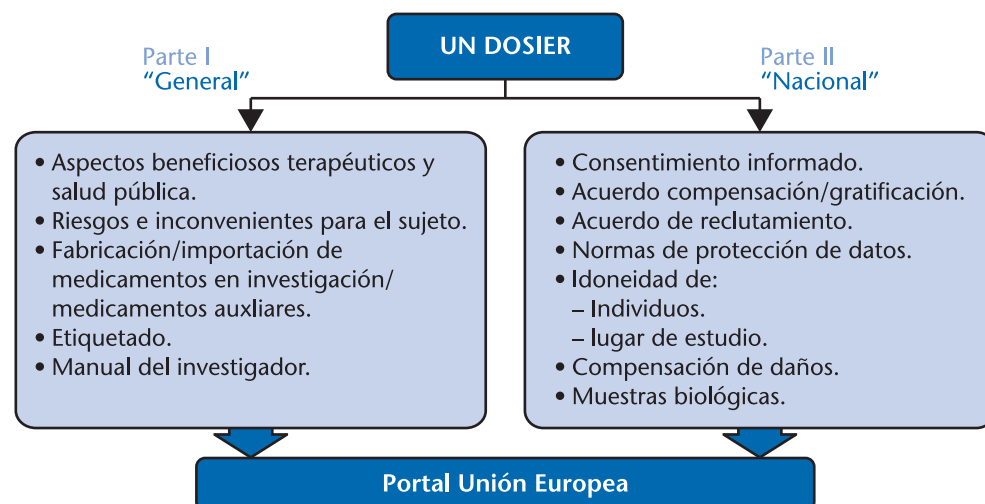
evaluar ensayos clínicos, denominándose entonces Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), definidos en el nuevo Real Decreto como "Órganos independientes y de composición multidisciplinar cuya finalidad es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un estudio clínico con medicamentos y en investigación clínica con productos sanitarios". Además, ofrecen garantía pública mediante un dictamen sobre la documentación.

Los CEIm evalúan los aspectos metodológicos, éticos y legales para emitir el dictamen correspondiente. En caso de haber alguna modificación sustancial de los estudios clínicos, también debe ser evaluada. Además, realizan un seguimiento del estudio desde el inicio a la recepción del informe final.

Para poder realizar un ensayo clínico, es necesario: a) el dictamen favorable emitido por un CEIm del territorio nacional, que será único y vinculante; b) la autorización de la AEMPS; y c) la conformidad de la dirección del centro participante, que se expresará mediante la firma de un contrato entre el promotor y el centro. Solo en los casos en los que el promotor/investigador pertenezca al centro y no se requiera la firma de un contrato, será necesaria la conformidad expresa de la dirección del centro correspondiente.

Tanto la AEMPS como el CEIm evalúan la documentación del ensayo clínico, diferenciándose en dos partes, denominadas parte I y parte II. Esta diferenciación ha sido establecida en el Reglamento Europeo (Figura 1).

La parte I incluye de forma general los datos de calidad, los datos no clínicos, farmacológicos y toxicológicos, y los datos clínicos. Debe ser evaluada por el CEIm y la AEMPS de forma conjunta. Para ello, existe un "memorando de colaboración" con la distribución de responsabilidades para la evaluación. La parte I será evaluada conjuntamente por todos los países de la UE en cuanto sea de aplicación el Reglamento Europeo sobre ensayos clínicos.



**Figura 1.** Parte 1 y 2 a evaluar según Reglamento de la Unión Europea nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo.

**Expediente de solicitud de autorización. Parte I**

CEIm y AEMPS:

- Carta de presentación
- Formulario de solicitud
- Protocolo
- Manual del investigador o ficha técnica del medicamento en investigación
- Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos no investigados (auxiliares)
- Asesoramiento científico y plan de investigación pediátrica

Solo AEMPS:

- Documentación relativa al cumplimiento de las NCF del medicamento en investigación
- Expediente de medicamento en investigación
- Expediente de otros medicamentos auxiliares que no estén autorizados
- Etiquetado del medicamento en investigación
- Justificante de pago de la tasa a la AEMPS

**Expediente de solicitud de autorización. Parte II**

Solo CEIm:

- Procedimiento para reclutamiento de participantes
- Consentimiento informado y procedimiento de consentimiento informado
- Idoneidad del investigador
- Idoneidad de las instalaciones
- Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera
- Memoria económica
- Documentos relacionados con la gestión de muestras biológicas
- Documento de cumplimiento legislación protección datos personales

**Figura 2.** Documentación a enviar para la realización de un ensayo clínico. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEIm: comités de ética de investigación con medicamentos; NCF: Normas Correcta Fabricación.

La parte II hace referencia a aspectos más locales, que en un futuro evaluará cada país de forma independiente, ya que son aspectos que pueden variar de un país a otro. Esta parte únicamente debe ser evaluada por el CEIm.

Por tanto, hay una parte de la documentación del ensayo que debe remitirse a la AEMPS y al CEIm, otra parte que se remite solo al CEIm, y otra parte que se debe enviar solo a la AEMPS (Figura 2). Este reparto de responsabilidades se aplica para todos los ensayos clínicos excepto para los ensayos de fase IV y los de bajo nivel de intervención, que serán evaluados únicamente por el CEIm. No requieren evaluación por la AEMPS. Toda la documentación al CEIm y a la AEMPS se debe presentar a través del portal de ensayos clínicos con medicamentos<sup>8</sup>. En un futuro, deberá presentarse a través del portal europeo de ensayos clínicos, cuando esté disponible.

El protocolo del ensayo debe tener una serie de apartados para su correcta evaluación, que se pueden consultar en el anexo I del Reglamento Europeo.

### Consentimiento informado

El consentimiento informado es la expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de su voluntad de participar en un ensayo clínico tras haber sido informado de todos los aspectos que sean pertinentes para su decisión. La información que se dé al sujeto debe ser completa, clara, pertinente y comprensible para una persona lego. Además de proporcionar la información en una entrevista con un miembro del equipo investigador, se debe dar por escrito y estar fechado y firmado por la persona que realiza la entrevista y por el sujeto. Los datos que se den deben permitir al sujeto entender la natura-

leza y los objetivos, beneficios, implicaciones, riesgos e inconvenientes del ensayo clínico. Además, se debe informar de los derechos y garantías del participante, especialmente del derecho a abandonar el ensayo clínico en cualquier momento sin perjuicio alguno, así como la información sobre el mecanismo de indemnización por daños y perjuicios. Se deben explicar las condiciones en las que se llevará el estudio, incluida la duración prevista de la participación y las alternativas de tratamiento.

### Plazos de la AEMPS y CEIm para la resolución

Una vez presentada la documentación correspondiente, la AEMPS verificará que la solicitud es completa respecto a la parte I y el CEIm hará lo mismo respecto a la parte II, en un plazo de 10 días.

Si no se realiza notificación al promotor en ese plazo, se considera la solicitud completa. En caso de ser incompleta la solicitud, se le comunicará al promotor que en 10 días debe completar la solicitud. Una vez enviada la información, la AEMPS en 5 días notificará al promotor si la solicitud cumple todos los requisitos. Si no hubiera notificación, se considerará completa.

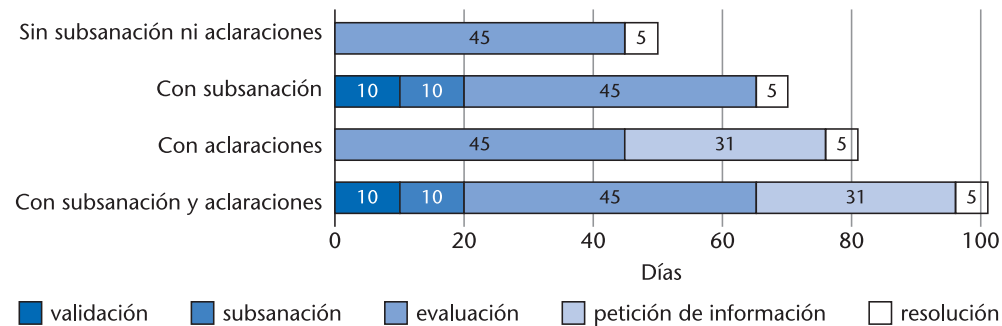
La AEMPS comunicará al promotor el informe de evaluación de la parte I integrando los aspectos evaluados por el CEIm en un plazo de 45 días a partir de la validación. El CEIm elaborará el informe de la parte II en el plazo de 45 días.

Entre la fecha de validación y la de comunicación del informe, puede solicitarse al promotor información suplementaria, que debe aportar en un plazo de 12 días. Para examinar la nueva información, el plazo de evaluación puede ampliarse un máximo de 31 días más.

Tras realizar el informe de evaluación, en un plazo de 5 días la AEMPS dictará la resolución autorizando el ensayo clínico, autorizándolo con condiciones o denegando su autorización<sup>7</sup>. El calendario completo de evaluación se presenta en la Figura 3.

### Responsabilidades del investigador

Una vez que se han obtenido todas las autorizaciones y se comienza la investigación, el investigador asume una serie de obligaciones y responsabilidades, ya que se encarga de la realización del ensayo clínico en un centro, dirigiendo y responsabilizándose de la realización práctica del ensayo, de manera que debe: a) conocer a fondo las propiedades de los medicamentos; b) garantizar que el consentimiento informado se recoge tal y como señala la normativa; c) recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad; d) comunicar acontecimientos adversos y los incumplimientos de protocolo; e) garantizar la confidencialidad de los sujetos del ensayo y la protección de sus datos personales; f) informar al CEIm de la marcha del ensayo; y g) corresponsabilizarse con el promotor en la elaboración del informe final.



**Figura 3.** Calendario de evaluación<sup>9</sup>. Solicitud inicial (plazos máximos en días naturales desde la fecha de entrada de solicitud válida).

El promotor y el investigador deben conservar el archivo maestro en formato papel o digital de cada ensayo clínico durante al menos 25 años tras la finalización del ensayo, de forma que pueda ponerse a disposición de las autoridades fácilmente. Cualquier modificación en los registros habrá de ser trazable para poder conocer el dato inicial y el corregido, la fecha de la corrección y su autor. Si la propiedad del contenido del archivo maestro cambiara, debe documentarse la transferencia de la propiedad.

Otra de las obligaciones del investigador es el registro y comunicación al promotor de los acontecimientos adversos (AA) o resultados de laboratorio anómalos que el protocolo considere cruciales para la evaluación de la seguridad. Si son AA graves, los comunicará sin demora y en un plazo de 24 horas a partir del momento de conocer el acontecimiento. Además debe enviar un informe de seguimiento para que el promotor pueda evaluar si tiene repercusiones en la relación beneficio-riesgo del ensayo. También debe notificar un AA grave con supesta relación causal con el medicamento en investigación tras la finalización del estudio.

El investigador puede actuar como promotor en un ensayo clínico. En estos casos, junto con las responsabilidades como investigador, asume además: a) establecer un sistema de garantías y control de calidad con procedimientos de trabajo escritos en las fases de documentación de un AA, recogida de datos, validación, evaluación, archivo, comunicación y seguimiento; b) solicitar el dictamen del CEIm y la autorización de la AEMPS, comunicar el inicio del ensayo y los incumplimientos del protocolo; c) proporcionar de forma gratuita los medicamentos en investigación (es responsable también de la correcta conservación y registro de las muestras entregadas); d) comunicar las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas; y e) cumplir con las obligaciones del Registro Español de Ensayos Clínicos (REec).

Como promotor, debe mantener un registro detallado de todos los AA, que se presentarán a la AEMPS cuando lo solicite. Es necesario que el promotor evalúe permanentemente el balance entre los beneficios y los riesgos del ensayo de forma que debe comunicar en el plazo de 15 días a la AEMPS cualquier información que afecte de manera importante a la relación beneficio-

riesgo. En caso de tratarse de una reacción grave e inesperada asociada a los medicamentos en investigación, se debe notificar a través de la base de datos Eudravigilance\_CTM en los plazos siguientes:

- En caso de ser mortales o que pongan en peligro la vida, lo antes posible y en todo caso antes de 7 días desde que se tiene conocimiento.

- En caso de ser no mortales o que no pongan en peligro la vida, en un plazo de 15 días desde que se tiene conocimiento.

- Si son mortales o que pongan en peligro la vida, pero en un principio no se habían clasificado como tales, lo antes posible y en todo caso antes de 7 días desde que se tiene conocimiento del cambio de situación.

Cuando el promotor, por falta de recursos, no pueda ser usuario de Eudravigilance\_CTM, podrá notificar las sospechas de reacción adversa grave e inesperada a la AEMPS a través de FAX, según establece el Documento de Instrucciones<sup>9</sup>.

Otra de las obligaciones de los promotores es la de redactar un informe de seguridad anual con toda la información disponible, que se remitirá al CEIm y a la AEMPS. En caso de tratarse de medicamentos en investigación autorizados y se utilicen en su indicación aprobada en ficha técnica, podrán presentar un informe simplificado.

Además, el promotor está obligado a publicar los resultados, sean positivos o negativos, con independencia de las obligaciones de publicación del informe de los resultados en el REec. Siempre debe mantenerse el anonimato de los participantes.

## Registro Español de Ensayos Clínicos (REec)

El Registro Español de Ensayos Clínicos es una base de datos cuyo titular es la AEMPS, accesible desde su página web, de uso libre y gratuito para todo usuario. El objetivo es servir de fuente de información en materia de estudios clínicos a los ciudadanos. Dado que el REec está destinado a proporcionar información fiable y comprensible a la población general, la información deberá estar escrita en un lenguaje sencillo y accesible.

El promotor es responsable de la calidad, exactitud y actualización periódica de toda la información que se

incluya en el registro y este debe realizarse después de haber obtenido todas las autorizaciones y antes de haber incluido al primer sujeto. La información que sea común con el registro de la Unión Europea será publicada por la AEMPS al autorizar el ensayo y el promotor en el plazo de 14 días debe completar la información necesaria en el REec, con un breve resumen del ensayo y los centros participantes. Toda la información deberá estar disponible en español y en inglés.

La actualización de la información será obligatoria respecto a la fecha de inicio del estudio, los centros participantes, la fecha de finalización del reclutamiento, las modificaciones sustanciales que conlleven un cambio en los datos del registro y la fecha de finalización del estudio. La actualización se realizará de forma global y con una periodicidad anual hasta la conclusión del estudio y la publicación de los resultados.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

### Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa en relación con el presente artículo.

### Responsabilidades éticas

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

## Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

### Bibliografía

- 1 Thom O, Keijzers G, Davies S, Taylor D, Knott J, Middleton P. Clinical research priorities in emergency medicine: Results of a consensus meeting and development of a weighting method for assessment of clinical research priorities. *EMA*. 2014;26:28-33.
- 2 Limkakeng et al. Systematic review and metasummary of attitudes toward research in emergency medical conditions. *JME*.2014;40:401-8.
- 3 Luces y sombras en la investigación clínica. Rafael DalRé, Xavier Carné, Diego Gracia. Fundación Grifols. 2013. (Consultado 7 Septiembre 2016). Disponible en <http://www.fundaciogrifols.org/ca/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica>.
- 4 Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril p de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano y por el que se deroga la directiva 2001/20/CE. (Consultado 7 Septiembre 2016). Disponible en <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>
- 5 Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea. Javier Sánchez-Caro y Fernando Abellán. Colección Bioética y Derecho Sanitario. Madrid: Fundación Salud 2000; 2014.
- 6 Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Madrid, BOE 2015.
- 7 Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Versión: 21 de junio 2016. (Consultado 7 Septiembre 2016). Disponible en <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>.
- 8 Portal de ensayos clínicos con medicamentos. (Consultado 7 Septiembre 2016). Disponible en <https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do>
- 9 Documento de Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Versión de 10 de noviembre de 2016. (Consultado 7 Septiembre 2016). Disponible en <https://www.aemps.gob.es/va/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>