UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Fronteras biojurídicas de los ensayos clínicos: conceptualización, estructura y aspectos críticos

AUTORA Gemma Mota Donate

DIRECTOR Prof. Dr. Joaquín Cayón De Las Cuevas

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Fronteras biojurídicas de los ensayos clínicos: conceptualización, estructura y aspectos críticos

AUTORA Gemma Mota Donate

DIRECTOR Prof. Dr. Joaquín Cayón De Las Cuevas

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, Dª. Gemma Mota Donate , habiendo cursado el Programa de Doctorado en Bioderecho: Bioética, Salud y Derechos Humanos (Plan 2019) de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Fronteras biojurídicas de los ensayos clínicos: conceptualización, estructura y aspectos críticos

y dirigida por:

D.: Joaquín Cayón de las Cuevas
D.:
D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 15 de mayode 2025

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

Firmante: GEMMA MOTA DONATE; Fecha-hora: 15/05/2025 10:44:57; Emisor del certificado: CN=AC FNMT Usuarios,OU=Ceres,O=FNMT-RCM,C=ES;

@dministración electrónica

Código seguro de verificación: RUxFMo3C-4dkXD3st-9aOUDPAW-c0G2kpaX

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: https://sede.um.es/validador/

ÍNDICE

ABREVIATURAS 7
INTRODUCCIÓN 11
1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO 11
2. OBJETIVOS 14
3. METODOLOGÍA 15
CAPÍTULO PRIMERO.
EVOLUCIÓN HISTÓRICA, REGULATORIA Y CONCEPTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS 19
1. HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA 19
1.1. Planteamiento 19
1.2. La etapa previa: los ensayos no programados 20
1.3. La emergencia del ensayo programado 21
1.4. La aparición del placebo 23
1.5. La aplicación de las nuevas tecnologías a los ensayos clínicos 25
2. *SOFT LAW*: LOS CÓDIGOS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN COMO RESPUESTA A LA EXPERIMENTACIÓN CON SERES HUMANOS 27
2.1. El germen: el Código de Ética Médica de Núremberg (1947) 27
2.2. La consolidación de los derechos individuales: la Declaración de Helsinki (1964) 29
2.3. La distinción entre investigación biomédica y práctica médica común: el Informe Belmont (1979) 34
2.4. Normas de Buena Práctica Clínica (1995) 38
2.5. Bioética y Derechos Humanos: la Declaración Universal sobre de la UNESCO (2005) 41
3. LA INTERVENCIÓN REGULATORIA A NIVEL DE *HARD LAW* 44
3.1. Derecho comparado: modelos principales 44
3.1.1. Consideración general 44
3.1.2. El modelo en Estados Unidos: la delgada línea roja entre tratamiento asistencial y ensayo clínico 45
3.1.3. El modelo chino: agilidad versus derechos del participante 46
3.1.4. El modelo ruso: fragmentación y costes reducidos 48
3.2. Derecho europeo: derechos humanos y armonización 49
3.2.1. Planteamiento 49
3.2.2. Investigación clínica y derechos humanos en el Consejo de Europa 51
3.2.3. Armonización a nivel de la Unión Europea: mercado interior, seguridad y calidad de medicamentos y productos sanitarios 54
3.3. La implementación de la normativa europea en el Derecho nacional. Regulación nacional 65
3.3.1. Planteamiento 65
3.3.2. Fragmentación normativa 71

4. DELIMITACIÓN CONCEPTUAL DEL ENSAYO CLÍNICO 77
4.1. El gran abanico de la investigación clínica 77
4.2. Tipos de estudios clínicos 81
4.3. El ensayo clínico como subtipo de estudio clínico 85
4.4. Clasificación de los ensayos clínicos 88
4.4.1. Criterios clasificatorios 88
4.4.2. Ensayos controlados y no controlados 89
4.4.3. Ensayos abiertos o cerrados 91
4.4.4. Ensayos de superioridad, no inferioridad, de bioequivalencia ... 91
4.4.5. Ensayos aleatorios 93
4.4.6. Ensayos abiertos o ensayos ciegos 94
4.4.7. Ensayo paralelo, cruzado o secuencial 96
4.4.8. Ensayos multicéntricos o unicéntricos 97

CAPÍTULO SEGUNDO.
ESTRUCTURA DEL ENSAYO: ELEMENTOS SUBJETIVOS, OBJETIVOS Y PROCEDIMENTALES 99

1. ELEMENTOS SUBJETIVOS 99
1.1. La figura del contrato de ensayos clínicos 99
1.2. Las partes del contrato 103
1.2.1. El promotor 103
1.2.2. El centro sanitario 110
1.2.3. La entidad de gestión 111
1.3. Otros sujetos 112
1.3.1. El investigador principal y otros investigadores 112
1.3.2. Los participantes como sujetos de ensayo 121
1.3.2.a) Planeamiento 121
1.3.2.b) Reclutamiento y retención 128
1.3.2.c) Monitorización de ensayos clínicos 133
1.3.2.d) ¿Derecho de reembolso de gastos sanitarios? 136
2. ELEMENTOS OBJETIVOS 139
2.1. Ensayos clínicos con medicamentos 139
2.1.1. Planteamiento 139
2.1.2. Fases del desarrollo de los fármacos 141
2.1.2.a) Ensayos clínicos de fase 0 141
2.1.2.b) Ensayos clínicos de fase I 142
2.1.2.c) Ensayos clínicos de fase II 144
2.1.2.d) Ensayos clínicos de fase III 146
2.1.2.e) Ensayos clínicos de fase IV 148
2.1.3. Finalización prematura de ensayos clínicos. 149
2.2. Ensayos clínicos con productos sanitarios 154
3. ELEMENTOS PROCEDIMENTALES 168
3.1. El proceso de aprobación de ensayos clínicos 168
3.2. La autorización del ensayo clínico 170
3.2.1. Marco jurídico de actuación de la AEMPS 170

3.2.2. La función de autorización y control post-autorización: criterios jurisprudenciales.....180
3.2.2.a) Autorizaciones de comercialización: alcance jurídico ante usos diferentes de la inicial o en beneficio de medicamentos genéricos. ...181
3.2.2.b) Suspensiones y anulaciones de la autorización de comercialización.....189
3.2.2 c) Acceso a informes por terceros 195
3.3. La evaluación ético-legal del ensayo.....200
3.3.1. Planteamiento.....200
3.3.2. Caracterización de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos 206
3.3.2.a) Composición 206
3.3.2.b) Acreditación 207
3.3.2.c) Estructura.....209
3.3.2.d) Funcionamiento 209
3.3.3. Ámbito del dictamen 213
CAPÍTULO TERCERO.
ASPECTOS CRÍTICOS DEL ENSAYO CLINICO..... 221
1. GRADO Y EXTENSIÓN DE LA AUTONOMÍA DEL SUJETO DE ENSAYO 221
1.1. Régimen jurídico del consentimiento 221
1.2. Proceso de obtención de consentimiento informado en ensayos clínicos.....229
1.3. Sujetos vulnerables: particularidades del proceso.....244
1.3.1. Menores de edad 247
1.3.2. Personas con discapacidad 254
1.3.3. Mujeres embarazadas 257
1.3.4. Subgrupos.....260
1.4. La excepción del consentimiento: ensayos clínicos, situaciones de emergencia y salud pública 262
1.4.1. Planteamiento.....262
1.4.2. Producción fast-track de medicamentos en situación de pandemia 266
1.4.3. Continuidad en una situación de urgencia para la salud pública de ensayos ya iniciados 269
1.5. Dificultades en el proceso de consentimiento informado: discrepancia entre regulación y realidad 281
1.6. Confidencialidad y manejo de datos: Protección de datos en ensayos clínicos.....285
2. ENSAYOS CLÍNICOS, INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y NUEVAS TECONOLOGÍAS 298
2.1. Investigación clínica del futuro: ¿*quo vadis*? 298
2.2. Impacto de la Inteligencia Artificial en los ensayos clínicos 301
2.2.1. Aplicaciones de IA en ensayos clínicos.....303

2.2.1.a) Optimización de procesos y mejora de probabilidades: enfoques disruptivos. 303
2.2.1.b) Análisis de datos y predicción de resultados 304
2.2.1.c) Selección y reclutamiento de pacientes....306
2.2.1.d) Reducción de tiempo y costes del ensayo....307
2.2.1.e) Monitorización en tiempo real y detección de eventos adversos....308
2.2.2. Implementación de la IA en ensayos clínicos 309
2.2.2.a) Inversión y formación....310
2.2.2.b) Unión y equilibrio entre humanos y tecnologías 311
2.2.2.c) Alianzas y relaciones estratégicas....312
2.3. Desafíos en el futuro de los ensayos clínicos....312
2.3.1. Retos éticos....312
2.3.2. Barreras regulatorias y seguridad....313
2.3.3. Calidad y disponibilidad de los datos: el problema de la interoperabilidad 316
2.3.4. Trasparencia....321
2.3.5. Sesgo y generalización 322
2.3.5.a) Planteamiento....322
2.3.5.b) Infrarrepresentación histórica de las mujeres en los ensayos clínicos....324
2.3.6. Integración tecnológica de sistemas IA en procesos preexistentes....329
3. IRREGULARIDAD DEL ENSAYO: RÉGIMEN DE RESPONSABILIDAD 330
3.1. Normativa aplicable: la necesaria protección del paciente perjudicado a causa de la investigación clínica....330
3.2. Responsabilidad civil por daños....334
3.2.1. Régimen de responsabilidad. 334
3.2.2. Daños indemnizables....337
3.2.3. Régimen de la carga de la prueba....338
3.2.4. Importes garantizados....341
3.2.5. Cobertura de la indemnización....342
3.2.6. Criterios jurisprudenciales....347
3.2.6.a) Responsabilidad por inclusión del paciente en ensayo clínico sin su consentimiento....347
3.2.6.b) Responsabilidad por ensayo clínico ante un consentimiento incompleto....354
3.2.6.c) Inexistencia de responsabilidad por ausencia de nexo causal....362
3.3. Responsabilidad administrativa 378
3.3.1. Infracciones....379
3.3.2. Sanciones....383
3.3.3. Necesidad de acreditación del nexo causal: en especial la responsabilidad por incumplimiento de la lex artis ad hoc.....385

3.3.4. Responsabilidad por incumplimientos de requisitos esenciales del procedimiento 404
3.3.4.a) Requisito de idoneidad del investigador y suspensión de ensayos clínicos 404
3.3.4.b) Suspensión de ensayo clínico acordada por órgano incompetente 407
3.3.4.c) Ensayos clínicos sin consentimiento o sin autorización 411
3.3.4.d) Obstrucción a las tareas de inspección 421
CONCLUSIONES 425
BIBLIOGRAFÍA 445
1. DOCTRINA 445
2. DOCUMENTACIÓN ADMINISTRATIVA, PARLAMENTARIA Y TÉCNICA 467
3. RESOLUCIONES JUDICIALES 473
3.1. Resoluciones judiciales europeas 473
3.1.1. Sentencias del Tribunal Europeo de Derechos Humanos 473
3.1.2. Sentencias del Tribunal de Justicia de la Unión Europea 473
3.2. Resoluciones judiciales nacionales 474
3.2.1. Sentencias del Tribunal Constitucional 474
3.2.2. Sentencias y autos del Tribunal Supremo 474
3.2.3. Sentencias y autos de los Tribunales Superiores de Justicia 475
3.2.4. Sentencias y autos de Audiencias Provinciales 475
3.2.5. Sentencias y autos de Juzgados 475

ABREVIATURAS

AC Autorización comercial

ADPIC Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AMM Asamblea Médica Mundial

APS Análisis por subgrupos

BPC Buenas Prácticas Clínicas

CC.AA. Comunidades Autónomas

CE Constitución Española de 27 de diciembre de 1978

CEIm Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

coord. Coordinador/es.

CRO Contract Research Organization

CTIS Portal del Sistema de Información de Ensayos clínicos

D.A. Disposición Adicional

dir. Director/es.

ed. Editor/Editores.

EEDS Espacio Europeo de Datos Sanitarios

IA Inteligencia Artificial

ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

LAP 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

LGS Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad

LIB Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica

LOPDGDD Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

ob. cit. obra citada

OMG Organismo modificado genéticamente

OMS Organización Mundial de la Salud

p. página

pp. páginas

RD Real Decreto

RDEC 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

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

RGPD Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE

REUEC Reglamento (UE) nº 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

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

RIA Reglamento (UE) 2024/1689 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, por el que se establecen normas armonizadas en materia de inteligencia artificial

SJPI Sentencia del Juzgado de Primera Instancia

STC Sentencia del Tribunal Constitucional

STEDH Sentencia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos

STJUE Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea

STS 1ª. Sentencia de la Sala de lo Civil del Tribunal Supremo

STS 3ª. Sentencia de la Sala de lo Contencioso-Administrativo del Tribunal Supremo

STS 4ª. Sentencia de la Sala de lo Social del Tribunal Supremo

STSJ Sentencia del Tribunal Superior de Justicia

SJCA Sentencia del Juzgado de lo Contencioso-Administrativo

SJS Sentencia del Juzgado de lo Social

TFUE Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (versión consolidada de 2024)

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

vid. véase

Vol. Volumen

INTRODUCCIÓN

1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO

Resulta incuestionable que la investigación constituye un elemento clave para el avance social en cualquiera de sus órbitas. En el ámbito sanitario la investigación clínica es un factor esencial para los sistemas sanitarios y para los pacientes. En efecto, la investigación clínica permite que los medicamentos y los productos sanitarios sean autorizados por las agencias reguladoras, que sean comercializados por sus titulares con las garantías que la legislación exige y que lleguen finalmente a la práctica clínica para beneficio de los pacientes. Permite también descubrir nuevas formas de uso o formas de uso más eficientes, una vez que los medicamentos y productos sanitarios se encuentran ya comercializados. En definitiva, permite generar conocimiento de calidad para lograr medios terapéuticos que mejoren los ya existentes y que ayuden en la prevención, el alivio y la curación de las enfermedades y a la mejora de la calidad de vida de la población, es decir, contribuye de manera categórica al avance y a la innovación en el sector salud[1].

Desde esta perspectiva los ensayos clínicos como estudios de investigación pretenden llevar a cabo una evaluación de la seguridad y eficacia de nuevos medicamentos, tratamientos o actuaciones en la salud[2].

[1] Estas ideas-fuerza se recogen en la Exposición de motivos del RD 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.

[2] Respecto a las garantías de eficacia y seguridad en el ámbito de los ensayos clínicos y su metodología, PASCUAL, DE PABLO, GÁLVEZ y

A lo largo de la historia han sido el motor de impulso del avance e innovación de los medicamentos y su necesidad no se cuestiona a día de hoy si bien siguen generando grandes dilemas jurídicos y éticos.

En los últimos tiempos el contexto en que se desarrollan los ensayos clínicos ha variado de forma considerable debido a cuestiones como: los cambios producidos en la regulación y motivados por las críticas de los últimos años por la excesiva burocratización del procedimiento que desmotivaba a los investigadores, por los cambios sociales que conllevan una nueva forma de concebir la Medicina y los tratamientos y recursos que en ella se demandan (sociedades más longevas con patologías que se cronifican y nuevas tecnologías que deben aplicarse por pacientes y facultativos) y, de forma especial, por la imparable irrupción del potencial de los datos y de la Inteligencia Artificial en el ámbito sanitario, que motivan un cambio de paradigma en la tradicional percepción del proceso de ensayos clínicos y agentes implicados[3].

HERNÁNDEZ exponen con claridad conceptos esenciales, afirmando que "*los EC surgen como la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes, y proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud, permitiendo establecer una opinión objetiva sobre su utilidad". Así, el éxito de toda investigación depende, en última instancia, de la adecuada planificación de un ensayo clínico, incluyendo la correcta identificación de los problemas que puedan surgir a lo largo del mismo*. Basándose en tales premisas los autores destacan que "*la realización de un EC es un proceso complejo, y va dirigido a una finalidad determinada. El investigador debe ser consciente de la viabilidad y factibilidad del proyecto que se propone realizar, y debe cuestionarse desde el principio la aplicabilidad de sus futuros hallazgos, tanto si éstos son positivos como negativos*" (PASCUAL, J., DE PABLO, I., GÁLVEZ, M.A., HERNÁNDEZ, D.: "El ensayo clínico (I): conceptos generales", Nefrología, Vol. 25, nº 5, 2005, p. 493).

[3] *Vid.* ALKORTA IDIAKEZ, Itziar: "Regulación del tratamiento de los datos en proyectos de investigación sanitaria, en especial, en la aplicación de las tecnologías Bigdata", *Revista de Derecho y Genoma Humano*, nº extra 1, 2019, pp. 273-323.

Así las cosas, el presente trabajo doctoral tiene como propósito general llevar a cabo una delimitación de los aspectos más críticos en la actualidad de los ensayos clínicos. Para ello resulta necesario un amplio análisis de sus cimientos bioéticos y jurídicos, que en muchas ocasiones han constituido procesos históricos verdaderamente dramáticos. Aquí también resulta importante una conceptualización adecuada de qué se entiende y considera ensayo clínico en aras a su diferenciación de otros tipos de estudios clínicos. Seguidamente, y a la luz de la nueva regulación en la materia, se realizará una radiografía de la estructura del ensayo clínico abordando la triple cuestión de los elementos subjetivos, elementos objetivos y procedimentales, pretendiendo así alcanzar lo que podremos considerar una visión de 360º del proceso de ensayos clínicos que permite desarrollar nuevos fármacos.

A pesar de los esfuerzos que han tenido lugar en los últimos años, todavía existen- y existirán- muchas cuestiones que no son pacíficas, como tradicionalmente ha ocurrido en la evolución de la ciencia. La controversia está servida y es la que motiva que se lleve a cabo un análisis de los aspectos más críticos presentes en los ensayos e investigación clínica como son: la delimitación de categorías responsabilísticas cuya aplicación a este campo resulta preciso explorar; el consentimiento informado como elemento esencial entorno a que pivotan gran parte de elementos que configuran todo el proceso de ensayos clínicos y por supuesto, las nuevas tecnologías y la IA que marcarán el futuro de los ensayos clínicos. Es por ello que chequearemos también cómo es el nuevo escenario que se plantea en el futuro y hacia dónde se dirige el nuevo paradigma de los ensayos clínicos con la implementación de la inteligencia artificial en los mismos,

aspecto que se presenta íntimamente ligado al uso de los datos sanitarios en investigación clínica.

2. OBJETIVOS

Como se deduce del propio planteamiento, el objetivo esencial del presente trabajo doctoral no es la realización de un tratado de ensayos clínicos, ni pretende agotar hasta la extenuación todas las cuestiones que afectan a los ensayos clínicos.

A la luz de las citadas premisas se ambiciona, analizar aquellos aspectos que previamente se han seleccionado como aspectos críticos. Dicho análisis se intenta realizar no solo desde una visión puramente teórica, sino que también se buscado alcanzar una visión pragmática, de modo que se explore el estado actual de los ensayos clínicos, sus desafíos y oportunidades, así como su impacto en la práctica médica, donde intervienen varios agentes en ocasiones con intereses no alineados o incluso enfrentados.

Sentado lo anterior, la tesis persigue un objetivo general y varios especiales. En primer lugar y como objetivo general, se busca perfilar los contornos del concepto del ensayo clínico contemporáneo, para lo cual se analiza su estado normativo vigente. Delimitado el contexto histórico y jurídico-positivo de los ensayos, la tesis profundiza en un aspecto esencial: la estructura del ensayo clínico. Por ello, siguiendo una sistematización epistemológica propia del Derecho Privado, diferenciamos entre elementos objetivos, subjetivos y procedimentales.

Como objetivos más específicos, el trabajo doctoral aborda ciertas cuestiones que en el momento actual presentan mayor complejidad. En

este sentido, se han seleccionado por su especial trascendencia: (a) la autonomía del sujeto del ensayo, con especial atención a los colectivos más vulnerables del proceso, (b) el régimen de responsabilidad y, por último, (c) la integración de tecnologías emergentes, como la Inteligencia Artificial y datos como elementos trasformadores de la forma en que se diseñan, implementan y analizan los ensayos clínicos. Esta transformación no solo mejora la eficiencia y la accesibilidad de los ensayos, sino que también permite una mayor personalización de los tratamientos, lo que podría suponer mejores resultados para los pacientes.

3. METODOLOGÍA

La tesis se estructura en tres capítulos: un primer capítulo regulatorio y conceptual, otro sobre la estructura de los ensayos clínicos y un tercero relativo a determinados aspectos críticos, culminando con unas conclusiones y una relación bibliográfica.

Así las cosas, la investigación pretende partir de un marco general- la investigación clínica como elemento esencial para el desarrollo de nuevos fármacos de innovación- para luego concretar en los objetivos específicos ya mencionados.

Para el desarrollo de este trabajo resulta inexcusable la utilización del método histórico, particularmente procedente en este caso, si tenemos en cuenta que en gran medida los fundamentos de la investigación clínica actual son fruto de la evolución histórica. Por ello, se realizará un imprescindible análisis de la evolución histórica que los ensayos clínicos han experimentado desde sus orígenes hasta el momento actual.

Además, se ha empleado la metodología clásica de la investigación jurídica, tomando como base la normativa existente y los pronunciamientos de diversas instituciones tanto nacionales como internacionales junto con el estudio y reflexión que la doctrina ha venido aportando en la materia a través de monografías, artículos científicos y jurídicos.

Desde el punto de vista doctrinal, se analiza el posicionamiento en la literatura jurídica española e internacional en especial sobre las cuestiones más críticas de los ensayos clínicos, especialmente interesante a la hora de valorar como se plantea la integración de los IA en los ensayos clínicos.

En lo relativo a jurisprudencia analizada se incluye desde una perspectiva europea, la doctrina del Tribunal Europeo de Derechos Humanos y del Tribunal de Justicia de la Unión Europea. En cuanto a los pronunciamientos de los órganos judiciales españoles se incluyen resoluciones judiciales diversas, tanto del Tribunal Constitucional, el Tribunal Supremo o los Tribunales Superiores de Justicia, así como de juzgados de variados órdenes jurisdiccionales. No obstante, dado el carácter interdisciplinar de la materia[4], se recogen informes, documentos

[4] TOMILLO URBINA, Jorge y CAYON DE LAS CUEVAS, Joaquín, (dir.), *Derecho y Salud como realidades interactivas*, Thomson Reuters Aranzadi, Cizur Menor, 2015, pp. 53-54, han defendido que "*la complejidad de los riesgos contemporáneos sólo permitirá atisbos razonables de solución apostando por abordajes interdisciplinares en los que el Derecho juega un papel tuitivo que debe ser tenido en cuenta desde la perspectiva de los factores determinantes de la salud".* En el mismo sentido, SALCEDO HERNÁNDEZ, José Ramón: "La ciencia del Bioderecho", *Bioderecho.es,* nº. 1, 2014, p. 5, sostiene que "*esa es la realidad de un Bioderecho que nace del método interdisciplinar y del trabajo en equipo. Un Bioderecho con vocación de progresiva expansión hacia otros ámbitos del conjunto existencial en que se unen naturaleza y ser humano. Son las ciencias de la vida en sentido omnicomprensivo, que tanto se ocupan de la salud como de las nuevas tecnologías, de la ética medioambiental como de la biotecnología aplicada, de los derechos humanos como de la biodiversidad, de la ética en la investigación como del desarrollo sostenible*". Más recientemente, *vid.* SALCEDO HERNÁNDEZ, José Ramón: "El Bioderecho

e instrucciones emitidos por las diferentes agencias públicas en materia de medicamentos y productos sanitarios como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, o el Centro de Intercambio Internacional de Alimentos y medicamentos de China

También resultan relevantes los pronunciamientos de las instituciones en materia de protección de datos como la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) y el Comité Europeo de Protección de Datos, así como los trabajos de la Comisión Europea, que han supuesto un gran impulso en materia de ensayos clínicos, IA y datos.

El trabajo doctoral también se hace eco de la información técnica procedente de sociedades científicas y organizaciones profesionales de carácter internacional, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la UNESCO y la Comisión Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano (ICH), y de ámbito nacional, como el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

En síntesis se considera que el uso conjunto del método histórico, del método interdisciplinar y del análisis de las fuentes legales, doctrinales y jurisprudenciales constituía el presupuesto metodológico nuclear para realizar una investigación sobre ensayos clínicos, en aras a proporcionar un enfoque que permitirá una comprensión más profunda de cómo los ensayos clínicos están evolucionando en la actualidad y cómo estas

como disciplina emergente y ligada a las exigencias del mundo moderno", *Revista de Ciencias Jurídicas*, nº. Extra 2, 2024, pp. 1-12.

transformaciones pueden influir en el futuro de la investigación médica y el tratamiento de enfermedades.

CAPÍTULO PRIMERO.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA, REGULATORIA Y CONCEPTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

1. HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

1.1. Planteamiento

En la actualidad podemos afirmar que nuestra sociedad tiene asumida e interiorizada la necesidad de la investigación clínica y de los ensayos clínicos, con sus pros y contras, como herramientas fundamentales que permiten no solo el avance científico sino también que los medicamentos y productos sanitarios sean autorizados, comercializados y lleguen a la práctica clínica con las máximas garantías para el beneficio de los pacientes. Sin embargo, merece la pena proporcionar una visión histórica que permita reflejar cómo tal concepción de la investigación clínica es, en el fondo, el resultado de una larga evolución cuyo origen se sitúa en un momento mucho anterior a lo que inicialmente se pueda pensar.

La mayoría de los autores[5] sitúan a James Lind (1718-1794) como punto de partida de la investigación clínica tal y como la conocemos hoy.

[5] DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier, GRACIA, Diego: "Investigación clínica: cómo hemos llegado hasta aquí. Un recorrido particular a través de las últimas dos décadas", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, p.60. BHATT, Arun: "Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind", *Perspectives in Clinical Research*, Vol. 1, nº 1, 2010, pp. 6-10. COLLIER,

Por ello, su figura constituye un importante punto de inflexión en el ámbito de la investigación. En este sentido, diferenciaremos a efectos de nuestro trabajo cuatro etapas: a) una primera etapa, anterior a Lind en la que los ensayos carecían de carácter programado; b) una segunda etapa caracterizada por la programación del ensayo; c) una etapa posterior marcada por la utilización del placebo[6]; y, por último, d) una etapa como la presente en la que las nuevas tecnologías se incorporan a la investigación clínica.

1.2. La etapa previa: los ensayos no programados

En la denominada "*era previa"* a James Lind destacan varios acontecimientos que han contribuido al desarrollo de la investigación clínica y del concepto de ensayos clínicos tal y como lo entendemos. Son muchas las referencias[7] que datan en la Biblia el primer ensayo clínico conocido. En concreto en el Libro de Daniel[8] consta por primera vez un experimento

Roger: "Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial", *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 180, nº 1, 2009, pp. 23-24.

[6] BHATT, Arun: "Evolution of clinical research…" ob. cit., pp. 6-10; considera la "era previa" a James Lind al periodo comprendido entre 562 a.C. y 1537.

[7] BULL, John Prince: "A study of the history and principles of clinical therapeutic trials", *MD Thesis, University of Cambridge*, 1951, pp. 4-6. En su tesis pp. 4-6, explica que los métodos de investigación del Antiguo Egipto son desconocidos. DODGSON, Susanna J. (2006): "The evolution of clinical trials", *The Journal of the European Medical Writers Association*, n. 1, Vol. 15, nº 1, 2006, pp. 20-21. BHATT, Arun: "Evolution of clinical research…" ob. cit., pp. 6-10. COLLIER, Roger: "Legumes, lemons and streptomycin…" ob. cit., pp. 23-24.

[8] Libro de Daniel 1:8-19: "*Pero Daniel se propuso no contaminarse comiendo la comida y el vino que el rey les daba. (…) Dijo Daniel: «Haz una prueba con nosotros. Por diez días danos de comer vegetales y de beber sólo agua. Al final de los diez días, compara nuestro aspecto con el de los jóvenes que comen la comida del rey, y entonces decide si nos dejas continuar comiendo vegetales y bebiendo agua». Por fin el mayordomo aceptó que se hiciera la prueba por diez días. Al finalizar los diez días, ¡Daniel y sus tres*

humano no controlado en tiempos del rey Nabucodonosor quien ordenó a su gente comer y beber únicamente carne y vino pensando que ello favorecería su condición física. En cambio, varios hombres manifestaron sus quejas y pidieron permiso para seguir una dieta de legumbres, verduras y agua, lo que les fue permitido, comprobando el rey tiempo después como los alimentados a base de verdura y agua parecían mejor nutridos que los alimentados con carne y vino.

Muchos años después, el prestigioso cirujano Ambroise Paré llevó a cabo en 1537 uno de los primeros ensayos clínicos registrados, sin embargo, tampoco se trataba de un ensayo clínico programado como tal. En ese año, encontrándose bajo las órdenes del Mariscal de Montegni y siendo responsable del tratamiento de los heridos en el campo de batalla, el número de estos era tan elevado que tuvo que recurrir a tratamientos poco usuales, constatando tras el paso de una noche que resultaron ser más beneficiosos para los enfermos que los que se venían aplicando[9].

1.3. La emergencia del ensayo programado

Doscientos años más tarde encontramos la importante figura del médico escocés James Lind, a quien se le atribuye la cura del escorbuto tras experimentos en expediciones con marineros en el "Salisbury" en 1747. Durante estos viajes Lind pudo observar que tras varias semanas sin

amigos parecían más saludables y mejor alimentados que los jóvenes que habían estado comiendo de la comida del rey! Así que después, el mayordomo los alimentó solamente con verduras y agua, retirando del menú los ricos manjares y vinos (…) Cuando se completó el periodo de tres años de entrenamiento, el jefe del personal llevó a todos los jóvenes ante el rey Nabucodonosor. El rey habló con cada uno de ellos, y ninguno le impresionó tanto como lo hicieron Daniel, Ananías, Misael y Azarías. Por eso pasaron a ser miembros de su cuerpo permanente de consejeros.

[9] BHATT, Arun: "Evolution of clinical research…" ob. cit., pp. 6-10.

atracar en puerto los marineros acababan padeciendo escorbuto hasta el punto que una proporción muy baja de estos hombres lograba llegar al destino final.

El médico naval decidió realizar un experimento. Seleccionó a varios enfermos y por parejas suministró tratamientos diferentes. Uno de los tratamientos incluía naranjas y limones, percatándose el autor que con el consumo de cítricos llegaban a curarse. Constató igualmente que aquellos con una dieta rica en frutas y verduras eran los que mejor salud tenía[10]. Si bien existen controversias sobre la existencia de investigadores previos que ya habían sugerido el consumo de cítricos como cura para el escorbuto[11], es posible considerar a James Lind como el primer médico que

[10] LIND, James: *A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject,* Printed for A. Millar, London, 1757.p. 458. BHATT, Arun: "Evolution of clinical research…" ob. cit., pp. 6-10. COLLIER, R. (2009): ob. cit., pp. 23-24; DODGSON, S. J. (2006): ob. cit., pp. 20-21. COLLIER, Roger: "Legumes, lemons and streptomycin…" ob. cit., pp. 23-24.

[11] RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, Agustín Ramón: "El descubrimiento español de la cura del escorbuto", *ABC,* 27 de febrero de 2018. Recoge el texto: *"En 1980 un artículo de un gran epidemiólogo de fama mundial, Don Julián de Zulueta y Cebrián, aparecido en el número de agosto de ese año en la Revista General de Marina, páginas 156 y siguientes, titulado. "La contribución española a la prevención y curación del escorbuto en la mar". En el artículo se refiere que, en el curso de sus investigaciones sobre enfermedades de épocas pasadas en navegaciones y colonizaciones, encontró en el Archivo de Indias de Sevilla la sensacional noticia de que el tratamiento con naranjas y limones era habitual a principios del siglo XVII tanto en el "Galeón de Manila" como en las flotas españolas que allí operaban. En concreto cita que en la flota al mando de Don Francisco de Tejada de 1617-18 se embarcaron nada menos que 44 fresqueras de "agrios de limón", cinco barriles de dicho "agrio" y una cantidad indeterminada (la cifra está ilegible en el documento) de "jarabe de limón". Y todo señala que tal práctica era normal, y desde hacía mucho, en los buques españoles que surcaban la "Mar del Sur".*

El autor reclamaba alguna investigación sobre el sorprendente descubrimiento, que el no pudo realizar personalmente y que no ha parecido interesar a nadie, dándose generalmente por buena la versión acuñada.

realizó un ensayo clínico controlado, reflejando posteriormente sus resultados en *A treatise of the scurvy* (1753) donde hablaba de probables causas de la enfermedad y tratamiento.

1.4. La aparición del placebo

Habría de pasar casi un siglo para que se produjese otro gran hito en el campo de la investigación clínica: la llegada del placebo. El término placebo tiene una larga evolución y va adoptando diferentes connotaciones a lo largo de la historia, aunque su definición aplicada al ámbito de la Medicina y la investigación clínica aparece en el siglo XVIII en el *Motherby's New Medical Dictionary* de 1785 y con mayor reconocimiento en 1811 en *Hooper´s Medical Dictionary* [12].

En esta línea, encontramos diferencias entre los autores que datan el primer ensayo clínico con placebo en 1801[13] y aquellos que lo sitúan en un momento posterior en 1886[14]. Lo cierto es que de forma incuestionable

Buscando por nuestra parte algún antecedente a tan importante noticia, nos encontramos con el hecho de que, efectivamente, el remedio no era en absoluto desconocido. Y hasta había merecido aparecer en la literatura médica."

[12] Sobre el concepto de placebo, su evolución y connotaciones, TEMPONE PEREZ, Susana Gabriela: "El placebo en la práctica y en la investigación clínica". *Anales de Medicina Interna,* Vol. 24, nº 5, 2007, pp. 249-252. Sobre la aparición del término en el ámbito de la medicina e investigación clínica: DEMIRDJIAN, Graciela: "Historia de los ensayos clínicos aleatorizados", *Archivos Argentinos de Pediatría,* Vol. 104, nº 1, 2006, pp. 52-61. También en BHATT, Arun: "Evolution of clinical research…" ob. cit., pp. 6-10. COLLIER, Roger: "Legumes, lemons and streptomycin…" ob. cit., pp.23-24

[13] DE CRAEN, Anton, KAPTCHUK, Ted, TIJSSEN Jan, KLEIJNEN, Jos: "Placebos and placebo effects in medicine: historical overview", *Journal of the Royal Society of Medicine*, Vol. 92, 1999, pp. 511-515.

[14] Fue hacia 1863 que el médico estadounidense Austin Flint planeó un estudio clínico que comparaba un remedio ficticio con un tratamiento activo para el reumatismo publicando su estudio en 1886. BHATT, Arun: "Evolution of clinical research…" ob. cit., pp. 6-10; COLLIER, Roger: "Legumes, lemons and streptomycin…" ob. cit., pp. 23-24.

el uso del placebo se encuentra incorporado en la investigación y práctica clínica como elemento importante de la misma desde el siglo XX. Su objetivo radica en diferenciar acciones farmacológicas de otros factores que pudiesen influir en los resultados de la investigación que se lleve a cabo. Es preciso destacar aquí que, aunque la aparición del placebo como instrumento de la investigación clínica ha permitido grandes avances y constituye un aspecto relevante en el marco de los ensayos clínicos, su uso a lo largo de la historia no ha estado exento de polémica por los mecanismos de acción que implica y por la controversia que genera su validez ética.

Podemos situar en el año 1927 la primera vez que se documenta el uso de placebo en un ensayo clínico controlado y aleatorizado[15]. En ese año F.R. Ferguson, A.F.C. Davey y W.W.C. Topley publicaron un estudio en que se comparaba una vacuna para el catarro común con suero salino desconociendo los participantes a qué tratamiento habían sido sometidos.

A partir de este momento se utiliza el placebo en ensayos clínicos de forma generalizada y la metodología que se emplea en los mismos (ensayos aleatorizados, doble ciego, entre otras) evoluciona notablemente en estos años. Este acusado avance en la metodología de los ensayos clínicos se consuma en 1952 con las brillantes aportaciones del modelo de Austin Bradford Hill. Su estudio evaluador del uso de estreptomicina para tratar la tuberculosis permite hablar de un auténtico ensayo clínico aleatorizado catalogado. Ese año A. Bradford Hill publicó su artículo "*The Clinical Trial"* en *New England Journal of Medicine*, donde planteaba los

[15] *vid.* ALFONSO FARNÓS, Iciar: "Concepto placebo", en ROMEO CASABONA, Carlos M. ª (dir.), *Enciclopedia de bioderecho y bioética*, Cátedra Derecho y Genoma Humano, 2022.

aspectos esenciales de su nuevo método, hasta el punto que los años siguientes la investigación clínica se centró en el paradigma de la experimentación clínica. En su libro "*Principles of Medical Statictics"* subrayaba la necesidad de realización de estudios que permitiesen comparar dos intervenciones terapéuticas.

De hecho, las aportaciones de Bradford Hill al mundo de la investigación y de los ensayos clínicos fueron tales que determinados autores lo consideran el padre de la investigación moderna llegando a afirmar que los investigadores actuales fundamentalmente han redefinido las bases que sentó el científico[16].

1.5. La aplicación de las nuevas tecnologías a los ensayos clínicos

Durante el S.XX la investigación clínica fue ganando terreno y junto a la irrupción de internet y las nuevas tecnologías se lograron formas de investigación que nos resultan más actuales. Así, en el ámbito de la investigación los ensayos controlados aleatorios constituyeron un medio para comparar imparcialmente dos o más tratamientos y, en cuanto a las tecnologías, internet supuso una revolución de las comunicaciones y de la globalización. La aplicación de internet a los ensayos clínicos si bien no supone una reducción de la complejidad de los mismos, sí que aporta determinadas ventajas en cuanto a datos, protocolos, sistema de comparación, procesos de aleatorización, registro de pacientes,

[16] COLLIER, Roger: "Legumes, lemons and streptomycin…" ob. cit., pp.23-24.

publicación, gastos y tiempo de desarrollo de los mismos[17]. El avance y crecimiento del número de ensayos clínicos a raíz de esta combinación, investigación, tecnología e internet, es incuestionable y se constata en la propia historia pues mientras que entre 1948 y 1969 se realizaron mil ensayos clínicos, tan solo en un año, 2004 por ejemplo, tuvieron lugar miles de ellos[18] .

Desde el panorama de nuestro siglo, la digitalización en el ámbito de la salud continúa alcanzando a los ensayos clínicos como abordaremos más adelante. La irrupción del *big data* y de la IA resultan prometedoras en este campo. Sin embargo, queda un largo camino por recorrer y los retos se van abriendo paso. En lo que a Europa respecta, los planes futuros pasan por transformar la manera en la que se inician, diseñan y desarrollan los ensayos clínicos, facilitar métodos de ensayos clínicos innovadores y modernizar las buenas prácticas clínicas[19].

Se puede comprobar cómo la evolución de la investigación clínica se remonta a tiempos inmemoriales y resulta mucho más compleja de lo que en un principio pudiera pensarse; en cambio de lo que no cabe dudar es que los avances en esta materia continúan sucediéndose y que las nuevas

[17] PAUL, James, SEIB, Rachael, PRESCOTT, Todd: "The Internet and clinical trials: background, online resources, examples and issues*", Journal of Medical Internet Research*, Vol. 7, nº 1, 2005, pp. 1-13.

[18] PAUL, James, SEIB, Rachael, PRESCOTT, Todd: "The Internet …" ob. cit., pp.1-13.

[19] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "EMA, HMA y la Comisión Europea publican la hoja de ruta 2022-2026 de la iniciativa ACT EU para impulsar la investigación clínica de medicamentos", 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/ema-hma-y-la-comision-europea-publican-la-hoja-de-ruta-2022-2026-de-la-iniciativa-act-eu-para-impulsar-la-investigacion-clinica-de-medicamentos/

tecnologías con sus recursos juegan y jugarán sin duda un papel relevante, convirtiendo la actualidad de hoy en lo que serán apuntes históricos de los ensayos clínicos del futuro.

2. *SOFT LAW*: LOS CÓDIGOS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN COMO RESPUESTA A LA EXPERIMENTACIÓN CON SERES HUMANOS

2.1. El germen: el Código de Ética Médica de Núremberg (1947)

Como se puede comprobar el interés por la investigación y experimentación con seres humanos ha existido desde la antigüedad. Sin embargo, ese entusiasmo por el avance y del conocimiento y la ciencia ha llevado en muchas ocasiones a traspasar límites infranqueables.

Es por ello que tras la Segunda Guerra Mundial se comienza a tomar consciencia de los abusos cometidos en nombre de la ciencia y empieza a surgir la voluntad colectiva de poner límites a la investigación clínica.

Podemos considerar el Código de Núremberg como antecedente y primer escalón de la regulación de la práctica de los ensayos clínicos e investigación clínica[20], incluso algunos autores lo consideran el origen de la bioética[21]. El Código de Núremberg constituye un conjunto de límites, principios éticos, para la experimentación en y con seres humanos. El

[20] CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: *La prestación de servicios sanitarios como relación jurídica de consumo*, Thomson Reuters Civitas, Cizur Menor, 2017, p. 141, indica que el Código de Núremberg marca el inicio de la relación entre la ética y la investigación clínica con seres humanos.

[21] LOPEZ MUÑOZ, Francisco: "El Código de Núremberg: el amanecer de la bioética tras los crímenes del nazismo", *The Conversation*, 2020.

propio Código recoge con carácter previo a la exposición de sus postulados su justificación; de forma que, si bien los protagonistas de la práctica de experimentación con seres humanos apoyan la misma en base a resultados provechosos para la sociedad, que no se alcanzarían mediante ningún otro método de estudio, esos mismos protagonistas también coinciden en que deben respetarse unos principios básicos para satisfacer conceptos morales, éticos y legales[22].

El Código de Núremberg surge en el marco de los denominados juicios de Núremberg, donde también se llevó a cabo el conocido como juicio de los médicos, proceso frente a aquellos médicos que emplearon forzosamente y abusaron de prisioneros que se encontraban en los campos de concentración para sus investigaciones ejecutando experimentos médicos en dichas personas. El Tribunal Internacional de Núremberg constituido tras la segunda Guerra Mundial aprobó en 1947 un documento que recogía diez puntos esenciales a considerar en los denominados "experimentos médicos", es lo que conocemos como Código de Núremberg. Si bien el decálogo escoge como principios básicos: el principio de consentimiento libre y voluntario del sujeto plenamente capaz que participa durante todo el proceso de investigación, la exigencia de un adecuado balance riesgo-beneficio, el principio de beneficencia, el principio

[22] Código de Núremberg, Tribunal Internacional de Núremberg, 1947. establece lo siguiente: "*El gran peso de la evidencia ante nosotros demuestra que algunos tipos de experimentos médicos, en humanos, cuando se mantienen dentro de límites bien definidos, satisfacen -generalmente- la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otro método de estudio. Todos están de acuerdo, sin embargo, en que deben conservarse ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legal*". Disponible en: https://www.bioeticaweb.com/casdigo-de-nuremberg/

de indemnidad del sujeto evitando cualquier sufrimiento físico o mental innecesario y el principio de competencia científica de los investigadores. En cambio, el Código de Núremberg dejaba el control ético de la investigación en manos del propio científico.

Es posible afirmar, dado su contenido, que ha constituido el germen de muchos códigos posteriores que pretendían asegurar el respeto a los postulados éticos en las investigaciones. Tras la publicación del Código de Núremberg se sucedieron textos como la Declaración de Ginebra (1948), el Código Internacional de Ética Médica (1949), la Declaración de Helsinki (1964), Informe Belmont (1978), las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de la OMS (CIOMS, 2002) o la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005). En lo relativo a ética en la investigación analizamos solo algunos de estos Códigos.

2.2. La consolidación de los derechos individuales: la Declaración de Helsinki (1964)

La Declaración del Helsinki[23] fue adoptada en junio de 1964 por la 18ª Asamblea Médica Mundial (AMM), en Helsinki, Finlandia; y enmendada en

[23] Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964,y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 ; 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996; 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000 ; Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002; Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008; 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013; y por la 75ª Asamblea General, Helsinki, Finlandia, octubre 2024.Disponible en:

sucesivas Asambleas Medicas Mundiales. Supone, como la propia Declaración recoge, la promulgación de una serie de principios éticos para investigación médica en seres humanos incluida la investigación del material humano y de información identificables. Como aspecto general se puede señalar que el documento se estructura en doce secciones, que facilitan su lectura y análisis.

Partiendo del deber del médico de velar por el cuidado de la salud del participante como principio esencial, podemos destacar, el contenido de determinados postulados. En este sentido se establece que la investigación médica debe regirse por principios éticos que aseguren el respeto absoluto a la dignidad humana y a los derechos fundamentales de las personas participantes de forma que bajo ninguna circunstancia los intereses científicos deben prevalecer sobre los derechos individuales.

Exige como indispensable garantizar la protección de la vida, la integridad física y psicológica, la autonomía, la intimidad y la confidencialidad de los datos personales. Esta responsabilidad recae directamente en los profesionales de la salud, quienes deben contar con una formación ética y científica adecuada.

Así las cosas, se debe respetar el medio ambiente y velar por el bienestar de los animales utilizados en investigación, manteniendo una actitud responsable hacia los recursos naturales y la vida no humana.

También requiere en todo proyecto una evaluación entre los riesgos y los beneficios esperados, no solo para los participantes, sino también para terceros que pudieran verse afectados y además se deben implementar

https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/

medidas que minimicen los riesgos y establecer mecanismos para monitorearlos, documentarlos y, en caso de daño, garantizar tratamiento y compensación a los afectados.

Asimismo, la Declaración establece que la inclusión de personas en situación de vulnerabilidad solo es justificable cuando la investigación busca responder a sus necesidades específicas, y siempre bajo condiciones de protección reforzada. El desarrollo de los estudios debe cumplir con estándares de rigor científico, apoyándose en protocolos previamente definidos y aprobados.

Destaca la supervisión ética como pilar esencial. En efecto, los Comités de Ética en Investigación deben autorizar y velar por el consentimiento informado como piedra angular de la investigación clínica para que la participación sea voluntaria, basada en información clara y comprensible, y puede ser revocada en cualquier momento, sin consecuencias para la persona.

Asimismo, el uso de placebo requiere una justificación ética rigurosa, asegurando que no se prive injustificadamente a los participantes de tratamientos eficaces.

Finalmente, en situaciones excepcionales dentro de la práctica clínica, es posible utilizar intervenciones no comprobadas, siempre que exista la esperanza fundada de beneficio para el paciente, se cuente con el consentimiento informado y se haya consultado a expertos independientes, según la propia Declaración cuando "*tras consultar el médico con otro consejo experto y con consentimiento informado del paciente o de su representante legal, a su juicio, ello constituye esperanza de salvar la vida, restituir salud o aliviar el sufrimiento".*

Tras su última revisión en octubre de 2024[24], se han añadido principios que inciden en una mayor protección de los participantes en la investigación. De hecho, por primera vez la declaración exige la compensación y tratamiento de los daños relacionados con la investigación. Otra incorporación es la exigencia de enviar el informe final de los estudios, lo que facilita el seguimiento de las condiciones de realización de la investigación a los Comités de Ética de la Investigación. La reciente revisión de la Declaración de Helsinki viene a reforzar los postulados tradicionales, pero además introduce cambios relevantes. En los 11 años que han transcurrido entre la enmienda anterior en 2013 y la enmienda más reciente de 2024, la ciencia médica también ha evolucionado de manera importante, destacando la influencia de la IA en la salud y la ciencia médica, por ello la Declaración ha sido enmendada hasta en 10 ocasiones para reflejar el avance de la ética y de la ciencia[25].

Desde esta perspectiva, la última versión se plantea varios retos como, por ejemplo, la confrontación de los regímenes jurisdiccionales de gobernanza de datos de forma que lleva a cabo una gobernanza ética. Cuando se habla de gobernanza de datos de salud las normas presentan variaciones a nivel internacional. Así cuestiones como qué entidades deberían tener acceso a los datos relacionados con la salud, y bajo qué circunstancias, sigue siendo un problema afectado por las realidades sociales, culturales y políticas. Por ejemplo, la Unión Europea implementó

[24] 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 y por la 75ª Asamblea General, Helsinki, Finlandia, octubre 2024**.**

[25] SHAW, James A.: "The Revised Declaration of Helsinki—Considerations for the Future of Artificial Intelligence in Health and Medical Research", *Journal of the American Medical Association,* Vol. 333, nº 1, 2025, pp. 26-27.

el RGPD en 2016[26], no así en Estados Unidos donde la regulación aparece fragmentada entre los diferentes estados. En relación con los datos, existen posiciones enfrentadas encontrando, por un lado, la que defiende la necesaria protección de los mismos, frente a otra postura que es la de compartirlos en nombre del principio de solidaridad.

Otro aspecto importante que debe afrontar la declaración es la variabilidad en la alfabetización y formación en IA, no solo por la confianza que pueda generar o no en pacientes y usuarios de los sistemas sanitarios sino también porque la escasa experiencia en IA constituye un desafío para los comités de ética de la investigación de todo el mundo. Además, la falta de claridad en relación a los daños que puedan producirse por la IA también supone un desafío ético. Más allá del diálogo catastrofista los daños reales que pueden producirse como consecuencias de estas tecnologías sobre todo en personas que no están muy relacionadas con las mismas, siguen siendo desconocidos[27].

Es cierto que la Declaración no es un instrumento legalmente vinculante. Sin embargo, su potestad depende del grado que le otorguen las leyes o normas de cada país, de la capacidad y compromiso de las

[26] Respecto al impacto del Reglamento General de Protección de Datos en el sistema sanitario español, *vid.* OCHAGAVÍAS COLÁS, Juan Ignacio: "The impact of EU Regulation 2016/679 on the Spanish heath system", en FARES, Guerino (ed.), *The protection of personal data concerning health at the European level,* G. Giappichelli Editore y Eleven International Publishing, 2021, pp. 209-225.

[27] Por ejemplo, explica SHAW, James A. que “los investigadores están empezando a identificar daños "ocultos" del desarrollo y la implementación de la IA que también deberían considerarse en los debates sobre la ética de la investigación médica y sanitaria que involucra a la IA. Por ejemplo, la Declaración, según el autor, no anima explícitamente a los investigadores a evitar los conflictos de intereses, pero en un campo donde la industria es inmensamente poderosa y cuenta con abundantes recursos, estos conflictos son relevantes para la ética de la investigación médica”.

instituciones implicadas. En algunos países, como España, rige también por imperativo legal[28].

En cualquier caso, no cabe duda de que la Declaración de Helsinki desempeña un importante papel dentro de la investigación clínica con seres humanos y, aunque algunos de sus preceptos no han estado- ni están- exentos de debate y han resultado controvertidos[29], a día de hoy todo investigador que pretenda realizar un ensayo clínico en cualquier país ha de cumplir con sus postulados[30] pues ello permitirá una influencia positiva en la ciencia médica y en la investigación en salud.

2.3. La distinción entre investigación biomédica y práctica médica común: el Informe Belmont (1979)

El Informe Belmont[31] constituye una declaración de principios éticos básicos y directrices cuyo objetivo es ayudar a resolver los problemas éticos que surgen en la ejecución de investigaciones con seres humanos[32].

[28] Así se recoge en el RDEC.

[29] DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier, GRACIA, Diego: "Investigación clínica…", ob. cit., pp. 64-67. En este sentido los autores explican cómo en la versión del año 2000 se incluyeron dos artículos que fueron muy controvertidos: uno referente al uso de placebo, y otro relativo a la provisión del tratamiento a los participantes del estudio una vez este hubiese concluido.

[30] KARLBERG, Johan P.E.: *Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética*, en KARLBERG, Johan P.E. y SPEERS, Marjorie A. (ed.), Hong Kong, 2010. p.15.

[31] COMISIÓN NACIONAL PARA LA PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS HUMANOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y DEL COMPORTAMIENTO: Informe Belmont, 18 de abril de 1979. Disponible en: https://www.bioeticaweb.com/el-informe-belmont-principios-y-guasas-acticas-para-la-protecciasn-de-los-sujetos-humanos-de-investigaciasn-18-abril-1979/

[32] Cfr. BEAUCHAMP, Tom L.: "The Belmont Report", en EMANUEL, Ezekiel J., GRADY, Christine, CROUCH, Robert A., LIE, Reidar K., MILLER, Franklin G. y WENDLER, David (ed.), *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Oxford University Press, New York, 2008, pp. 149-155; MERINO GÓMEZ,

Su origen y antecedente se remonta al llamado "*experimento Tuskegee*", un estudio clínico llevado a cabo entre 1932 y 1972 en Alabama por los servicios públicos de salud americanos que tenía como finalidad analizar la progresión de la sífilis, enfermedad sin tratamiento en los años cuarenta. En dicho estudio se empleó a campesinos afroamericanos para estudiar en curso de la enfermedad, y una vez descubierta la eficacia de la penicilina para el tratamiento de la misma, se les privó de su uso para no interrumpir el proceso de la investigación.

Haciéndose eco de los horrores que acontecieron en el "experimento *Tuskegee*" y de los abusos cometidos en nombre de la investigación a lo largo de la historia, tras una ardua labor de estudio e investigación llevada a cabo por la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento (1974-1978), el Departamento de Salud de Estados Unidos revisó y mejoró las regulaciones normativas para proteger a sujetos en el ámbito de la investigación y publicó unos principios éticos y pautas para la protección de seres humanos en investigación que posteriormente serían conocidos como Informe Belmont.

Se trata de una declaración que, como el propio texto del informe específica, contiene una distinción entre investigación biomédica y práctica médica común. El fin de la práctica médica es ofrecer un diagnóstico, un tratamiento preventivo o una terapia a individuos concretos. Como contraste, el término "investigación" denota una actividad designada a comprobar una hipótesis, que permite sacar conclusiones, y como

Gustavo: "Investigación con medicamentos: régimen jurídico de los ensayos clínicos", en PALOMAR OLMEDA, Alberto y CANTERO MARTINEZ, Josefa (dir.), *Tratado de Derecho Sanitario,* Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2013, pp.475-476.

consecuencia pueda contribuir a obtener un conocimiento generalizable (expresado, por ejemplo, en teorías, principios, y declaraciones de relaciones). En este punto, el propio texto realiza una matización importante cuando especifica que cuando un clínico se aparta de manera significativa de una práctica normalmente aceptada, la innovación no constituye, en sí misma o por sí misma, una investigación. El hecho de que una forma de proceder sea "experimental", en un sentido nuevo, no comprobado, o diferente, no lo incluye automáticamente en la categoría de investigación.

Por tanto, es importante subrayar que aquellos modos de proceder que se presenten como innovadores han de ser objeto de estudio en aras a determinar si son lo suficientemente seguros y eficaces para ser considerados como investigación.

El Informe Belmont supuso también la concreción de tres principios éticos básicos e importantísimos que han de estar presentes de forma incuestionable en toda investigación clínica. Los tres principios éticos fundamentales, cuando exista participación de seres humanos en investigación, son:

a) *Respeto a las personas.* Tiene dos vertientes esenciales. Por un lado, el respeto y la consideración de los individuos como agentes autónomos y, por otro, la especial protección de personas cuya autonomía se encuentre disminuida.

b) *Beneficencia*. En el texto se contempla también desde dos perspectivas que son: en primer lugar, no causar ningún daño y, en segundo lugar, maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños. Búsqueda de un adecuado balance riesgo-beneficio.

c) *Justicia*. Debe ser entendida en el sentido de equidad en la distribución. Se da una injusticia cuando se niega un beneficio a una persona que tiene derecho al mismo sin motivo alguno o cuando se le impone indebidamente una carga. Los iguales deben ser tratados con igualdad.

Así, se recogen también en el Informe algunas formulaciones para una justa distribución de cargas. Cada uno de estos enunciados menciona una cualidad que supone la base para tal distribución de cargas. Estos enunciados son: (i) a cada persona una parte igual; (ii) a cada persona según su necesidad individual; (iii) a cada persona según su propio esfuerzo; (iv) a cada persona según su contribución a la sociedad; y (v) a cada persona según su mérito. El principio de justicia cobra especial importancia en la selección de sujetos para la investigación[33].

Se contempla, en otro apartado independiente cual ha de ser la base en la aplicación de estos principios. Los mismos deben materializarse a través del requerimiento del consentimiento informado (información suficiente, comprensión y voluntariedad), la valoración de beneficios y riesgos (adecuado balance y proporción entre los mismos) y en la selección de los sujetos (justicia en los procedimientos de selección de sujetos para investigación a nivel social e individual, importante papel de los Comités Éticos en la evaluación de una selección justa).

[33] Se cuestiona si determinados sujetos se seleccionan de manera sistemática por la sencilla razón de que son fácilmente asequibles, su posición es comprometida, o pueden ser manipulados, o también por su posición económica, más que por razones directamente relacionadas con el problema que se estudia. Basta con volver la vista al pasado para comprobar los horrores a los que se han visto sometidos los más vulnerables en nombre de la investigación.

Aunque el Informe Belmont se desarrolló inicialmente en EE. UU fue, sus principios han tenido una influencia significativa en las normativas y directrices éticas de investigación en muchos otros países, incluidos los marcos éticos internacionales como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas adoptadas a nivel global.

Tras esta síntesis de los aspectos fundamentales del Informe es posible comprobar cómo sus postulados son de plena actualidad y, a día de hoy, siguen constituyendo una referencia esencial para los investigadores y en la aplicación práctica de estudios y ensayos clínicos en los que participan personas. Podemos decir que es una piedra angular en la ética de la investigación clínica al proporcionar principios fundamentales para proteger a los participantes y asegurar que la investigación se realice de manera ética, transparente y justa.

2.4. Normas de Buena Práctica Clínica (1995)

Se ha destacado el ejercicio de la medicina entendida como comunicación de buenas prácticas[34]. Ello no sólo aplicable a la asistencia sino también a la investigación clínica. Esta perspectiva se recoge en las denominadas Normas de Buena Práctica Clínica[35]. Se trata de una guía internacional de calidad relativa a los aspectos éticos y científicos y de aplicación al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos.

[34] TOMILLO URBINA, Jorge: "Nuevos derechos del paciente como consumidor", *Derecho y Salud,* Vol. 19, n. º Extra 1, 2010, p. 48.

[35] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Buena Práctica Clínica", 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/

El cumplimiento de estas normas implica una garantía pública de protección de derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, Convenio de Oviedo y Código de Nuremberg, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico.

La Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation*, ICH[36]), en 1995 junto a la Unión Europea, Japón y Estados Unidos consiguió llegar a consensuar una guía común de Normas de Buena Práctica Clínica que deben cumplir los ensayos clínicos que se presenten como base para la autorización de medicamentos en dichas áreas geográficas. Este documento de consenso fue aprobado en 1996 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (actual *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) y entró en vigor en 1997.

El hoy denominado Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH) crea directrices armonizadas para el desarrollo farmacéutico global, así como su regulación. Reúne a las autoridades reguladoras y los representantes de la industria farmacéutica de cinco regiones (Europa, Japón, EE. UU., Canadá y Suiza).

El objetivo de esta guía de BPC era proporcionar un documento único que proporcionase unos estándares mínimos cuando se generen datos de ensayos clínicos (calidad, seguridad, eficacia...) que se pretendan

[36] THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). *Vid*. https://www.ich.org/

presentar a las autoridades reguladoras, aplicables también a otras investigaciones clínicas que puedan afectar a la seguridad y el bienestar de los seres humanos.

La ICH se estableció para reducir la duplicación de ensayos clínicos y crear un proceso de evaluación regulador más simplificado para las solicitudes nuevas. Como tal, la ICH ha desarrollado cuatro conjuntos de directrices para temas concretos, como la calidad, la seguridad, la eficacia y los procesos multidisciplinares, como la terminología médica de la ICH (MedDRA) o el Documento técnico común (CTD), que implantan las autoridades reguladoras miembro[37].

Los ensayos clínicos en los que se basa la autorización de comercialización de los medicamentos en Europa deben seguir las normas de BPC de acuerdo con la Directiva 2004/27/EC que se traspuso en España a través del RD 1345/2007, de 11 de octubre, que regula autorización, registro y dispensación de medicamentos de uso humano.

Así las BPC se aplican en un gran número de países a nivel global pues resultan fundamentales para garantizar la seguridad, eficacia y calidad en el desarrollo de la investigación clínica y cumplen un papel esencial en la protección de la salud pública.

[37] ACADEMIA EUROPEA DE PACIENTES: “Glosario”, 2024. Disponible en: https://toolbox.eupati.eu/glosario/?lang=es

2.5. Bioética y Derechos Humanos: la Declaración Universal sobre de la UNESCO (2005)

En octubre de 2005, la Conferencia General de la UNESCO aprobó la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos[38]. Por primera vez en la historia de la bioética, los Estados Miembros se comprometían, y comprometían con ello a la comunidad internacional, a respetar y aplicar los principios fundamentales de la bioética reunidos en un único texto[39].

Como el propio prefacio a la misma recoge al abordar los problemas éticos que plantean la evolución de la Medicina, la Biología y la Tecnología en su relación con la vida humana, la Declaración se consagra en torno al respeto por los derechos humanos y libertades fundamentales y la dignidad de la persona. La Declaración, como también hizo en Convenio de Oviedo, reconoce la interrelación existente entre la ética y los derechos humanos en el terreno concreto de la bioética y supone la culminación del proceso iniciado por la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de 1997 y por la Declaración Internacional sobre los datos Genéticos Humanos de 2003[40].

Se trata de un texto que consta de un Preámbulo y veintiocho artículos que se distribuyen en: disposiciones generales, principios (dignidad humana, autonomía, consentimiento, protección de personas vulnerables,

[38] UNESCO: Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO de 2005. Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa

[39] Del prefacio de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO de 2005.

[40] MARÍN CASTÁN, María Luisa: "Sobre el significado y alcance de los hitos más decisivos en el desarrollo de la bioética universal: el Convenio de Oviedo y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO", *Revista de Bioética y Derecho*, nº 52, 2021, p. 163.

protección de generaciones futuras, del medioambiente…), aplicación de los principios, promoción de la Declaración y disposiciones finales. Es posible considerar que los principios constituyen la parte más importante de la Declaración abarcando desde el tercer al decimoséptimo artículo.

Como se puede comprobar la Declaración establece principios generales aplicables al campo de la Bioética sin proponer criterios en relación a problemas concretos con el objetivo de atender a situaciones diversas[41].

En lo relativo a investigación clínica el artículo segundo, apartado d), recoge como objetivo el reconocimiento de

> "*la importancia de la libertad de investigación científica y las repercusiones beneficiosas del desarrollo científico y tecnológico, destacando al mismo tiempo la necesidad de que esa investigación y los consiguientes adelantos se realicen en el marco de los principios éticos enunciados en esta Declaración y respeten la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales".*

Además, a lo largo del desarrollo de los principios recogidos en la Declaración se realizan continuas referencias al ámbito de la investigación clínica: en relación a los beneficios de la investigación en el artículo cuatro, al consentimiento en los artículos seis y siete y en cuanto al aprovechamiento de los beneficios de la investigación en el artículo quince. También existen referencias al ámbito de la investigación clínica en el artículo diecinueve referentes a la supervisión por parte de los comités de

[41] MARÍN CASTÁN, María Luisa: "Sobre el…" ob. cit., p.166.

ética y en el artículo veintiuno relativo a las prácticas de investigación transnacionales.

Ahora bien, en cuanto a su valor jurídico, es importante destacar que, a diferencia del Convenio de Oviedo, el texto de la Declaración no tiene carácter vinculante y se considera un instrumento de "*soft law*", puesto que, aunque no sea un texto meramente ético, no está dotado de la misma fuerza jurídica que los tratados internaciones. Su finalidad más bien es la de orientar y animar a los Estados a desarrollar tal Declaración en su ámbito interno. Al fin y al cabo, una Declaración es también un instrumento solemne en materias de importancia y se espera obtener el máximo nivel de compromiso por parte de los Estados de la comunidad internacional.

En cualquier caso, las experiencias internaciones son muestra del interés y preocupación a nivel global de cuestiones relacionadas con la evolución humana y la Bioética que, sin duda, afectan de lleno a la investigación clínica y a los agentes involucrados en ella. Desde esta perspectiva se produce una suerte de traslación de los postulados éticos que surgen en el ámbito de la investigación clínica y de los ensayos clínicos a la práctica asistencial integrándose, a partir de las distintas declaraciones e informes como elemento fundamental en la práctica clínica progresivamente. La integración de los principios bioéticos de la investigación clínica a la práctica asistencial supone incorporar estos valores en la interacción cotidiana entre los profesionales de la salud y los pacientes. En ambos contextos, la ética no solo guía la toma de decisiones, sino que también protege la dignidad y los derechos del paciente, favoreciendo un enfoque más humano y responsable de la medicina.

3. LA INTERVENCIÓN REGULATORIA A NIVEL DE *HARD LAW*

3.1. Derecho comparado: modelos principales

3.1.1. *Consideración general*

En Estados Unidos, China y Rusia los modelos de ensayos clínicos albergan otras características diferentes dadas las singularidades que existen en cada uno de sus territorios. Los marcos regulatorios, los planteamientos científicos y éticos y las infraestructuras de cada país influirán en su régimen de ensayos clínicos. Así las cosas, procede indicar las características más significativas de cada uno de ellos.

Se puede comprobar que al igual que en el modelo europeo, los tres grandes países tienen organismos internos que se encargan de velar por el proceso de ensayos clínicos. Sin embargo, mientras el modelo europeo y estadounidense abogan por una mayor transparencia y un sistema más estandarizado con procesos más burocratizados por su parte Rusia y China están en fases de actualización y modernización de sus normativas, cuentan con procesos menos consistentes y se encuentran en pleno proceso de regeneración de sus infraestructuras. Existen diferencias sustanciales entre los modelos sobre todo en lo relativo a la velocidad de procesos de regulación, infraestructuras y postulados éticos[42].

[42] *Vid.* SIMENIV, Sy, KHOKHLOV, Alexander, SOLDATOVA, Olga, PYATIGORSKAYA, Nathalia: "Ethical aspects of clinical trials in Russia and BRICS countries: An overview", *Research Results in Pharmacology*, Vol. 10, nº 3, 2024, pp. 43-51. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: "Guidance for best practical for clinical trials", 2024. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378782/9789240097711-eng.pdf

3.1.2. *El modelo en Estados Unidos: la delgada línea roja entre tratamiento asistencial y ensayo clínico*

La FDA es la principal agencia responsable de regulación de ensayos clínicos en Estados Unidos y establece las pautas y requisitos que deben satisfacerse para garantizar la eficacia y seguridad de los tratamientos para ello la FDA cuenta con un sistema de aprobación de fármacos que incluye la revisión de documentación, datos de seguridad y eficacia antes de autorizar los ensayos clínicos[43].

En Estados Unidos las fases siguen un protocolo estándar (fases I a IV) y relación al proceso de aprobación un Comité de Revisión Institucional (en inglés, IRB) en el responsable de revisar el proceso que siguen los ensayos clínicos en este país que destaca en materia de ensayos cínicos por su innovación, sobre todo en tratamientos experimentales y ensayos de última generación.

Destacamos en este sentido la avanzada tecnología e infraestructura de Estados Unidos que cuenta con una amplia red de hospitales y centro de investigación, lograda en gran parte por la presencia de grandes compañías farmacéuticas y biotecnológicas que realizan una gran inversión, lo que ayuda a que sea un país puntero en la materia. Frente a estas ventajas encontramos algunos aspectos más negativos como la excesiva burocracia, la complejidad de la regulación y los altos costes.

[43] La FDA detalla en varias guías el proceso y regulaciones de ensayos clínicos en Estados Unidos. En este caso, *vid.* U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Clinical trials guidance documents. Disponible en: https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/clinical-trials-guidance-documents

Además, la desigualdad en el acceso a ciertos tratamientos es un gran desafío en la investigación clínica del país, aspecto que aparece vinculado al sistema existente sobre reclutamiento de participantes, pues muchos de ellos no pueden acceder a un tratamiento si no participan en ensayos clínicos o incluso utilizan los mismos como medio de vida[44], lo que supone una cuestión de gran controversia. En este sentido, la inexistencia de cobertura universal provoca una visión del ensayo como alternativa al tratamiento asistencial clásico, lo que hace despertar dudas éticas en relación con el reclutamiento de participantes, aspecto que será más tarde expuesto.

3.1.3. *El modelo chino: agilidad versus derechos del participante*

En China existen dos autoridades principales que se encargan de la regulación de ensayos clínicos: la Administración General de Supervisión de Calidad, Inspección y Cuarentena (AQSIQ) y la Administración Nacional de Productos Médicos (NMPA)[45]. Se trata de un país en el cual la normativa ha evolucionado rápidamente en los últimos años en aras a lograr una alineación con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

[44] CARRASCO, Jorge: "Ensayos clínicos remunerados: los inmigrantes que alquilan su cuerpo a la ciencia para subsistir en Estados Unidos", *BBC News*, 2019. KRISTOF Kathy: "Pruebe medicamentos y gane dinero: Los ensayos clínicos pueden ser trabajos sorprendentemente lucrativos", *Los Ángeles Times.* 6 de enero de 2022. Disponible en: https://www.latimes.com/espanol/eeuu/articulo/2022-01-06/test-drugs-get-paid-clinical-trials-can-be-surprisingly-lucrative-gigs

[45] CHINA CENTER FOR FOOD AND DRUG INTERNATIONAL EXCHANGE: Opinions of the General Office of the State Council on Comprehensively Deepening the Reform of Regulation of Drugs and Medical Devices to Promote the High-Quality Development of the Pharmaceutical Industry, 2025. Disponible en: https://english.nmpa.gov.cn/2025-03/25/c_1080972.htm

En relación a las fases, al igual que en otros países hablamos de cuatro fases (fases I a IV) y destaca el auge en los ensayos de fase III y IV dado el elevado número de población y potencial mercado para nuevos medicamentos. El proceso de aprobación de un fármaco cuenta también con una revisión ética y de seguridad por los comités éticos y deben ser aprobados como se adelantaba por la NMPA.

El proceso de ensayos clínicos en china puede ser más ágil que en otros países y presenta ventajas como son su elevado número de población y la creciente inversión en infraestructuras en los últimos años que ha permitido una modernización de la investigación clínica en el país, que ha incidido también en los procedimientos y protocolos[46]. No obstante, a pesar de los avances que se suceden velozmente en el país, existen algunas asignaturas pendientes como son la cuestionada la calidad de sus datos, la falta de transparencia y de experiencia en determinados centros de investigación y procesos. A ello, se añade la preocupación sobre la efectiva protección de los derechos de los pacientes, son cuestiones de gran trascendencia que constituyen los grandes retos para el futuro de los ensayos clínicos en China[47].

[46] HU, Yonghua, HUANG, Yueqin, DING, Jie, et al.: "Status of clinical research in China", *The Lancet*, Vol. 377, nº 9760, 2011, pp. 124-125.

[47] Resulta interesante al respecto la lectura de la reciente publicación, en marzo de 2025, de las Opiniones de la Oficina General del Consejo de Estado sobre la Profundización Integral de la Reforma de la Regulación de Medicamentos y Dispositivos Médicos para Promover el Desarrollo de Alta Calidad de la Industria Farmacéutica. Disponible en: https://english.nmpa.gov.cn/2025-03/25/c_1080972.htm

3.1.4. *El modelo ruso: fragmentación y costes reducidos*

Los ensayos clínicos en Rusia se encuentran regulados por el Ministerio de Salud de la Federación Rusa que, a su vez es responsable de aprobar los protocolos de ensayos.

Una de las grandes ventajas del modelo ruso radica en el importante volumen de participantes disponibles para ensayos clínicos, no solo en términos cuantitativos sino también cualitativos, con una amplia diversidad de datos médicos que permite incluir muestras representativas de diferentes grupos demográficos. Con todo, en comparación con los modelos americano y europeo, Rusia la otra gran ventaja del modelo ruso descansa en el bajo coste del ensayo clínico, convirtiéndose de este modo en un destino especialmente atractivo para para los promotores de la investigación clínica.

El procedimiento incluye la presentación de documentos al Ministerio de Salud y al comité ético local para su revisión, consta igualmente de cuatro fases siguiendo la estructura estándar internacional, si bien con una notable importancia en los ensayos de fase III y IV debido a las necesidades del mercado y la población.

El principal problema con que cuentan los ensayos clínicos en Rusia es que si bien el proceso puede ser más rápido que en otros países occidentales las normas y las infraestructuras puedes ser distintas según las diferentes regiones del país. La falta de transparencia y los problemas

de corrupción en algunas áreas constituyen importantes obstáculos para los investigadores y promotores internacionales[48].

3.2. Derecho europeo: derechos humanos y armonización

3.2.1. *Planteamiento*

En investigación clínica y debido a la implicación que la misma tiene en derechos de la persona de gran trascendencia resulta muy importante la delimitación de aquello que se entiende permitido y lo que no. Esta delimitación, desde una perspectiva ética y jurídica, es relevante porque garantiza no solo la protección de la persona objeto del ensayo o investigación si no también proporciona un marco de seguridad jurídica para todos los agentes intervinientes en el mismo.

Las Organizaciones Internacionales han aprobado desde principios del S.XX normas relativas a principios jurídicos que deben guiar la práctica de la investigación clínica y que permiten hablar del establecimiento de derechos, obligaciones y límites en su desarrollo[49].

Destacamos aquí en el contexto del Consejo de Europa, el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina de 1997). Junto con la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO,

[48] TALANTOV, Petr, NIYAZOV, Ravil, VIRYASOVA, Galina, DRANITSYNA, Margarita, YASNY, Ilya: "Unapproved clinical trials in Russia: exception or norm?" *BMC Medical Ethics*, Vol. 22, nº 46, 2021, pp. 1-8.

[49] MERINO GÓMEZ, Gustavo: "Principios jurídicos en materia de ensayos clínicos en el derecho internacional", *Tempus - Actas de Saúde Coletiva,* Vol. 7, nº 1, 2013, p. 249. GRACIA, Diego: "Práctica clínica e investigación clínica. Del conflicto a la convergencia" en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, p. 44. DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier, GRACIA, Diego: "Investigación clínica…", ob. cit., p. 60.

comienza un proceso de "juridificación" de la bioética que contribuye a dotar de contenido el Derecho internacional[50], debido a la necesidad de dar una respuesta a los problemas éticos que plantean los avances en los ámbitos científico y tecnológico dentro un marco global.

En el contexto de la Unión Europea también ha dictado una prolija normativa en materia de ensayos clínicos, destacando el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (REUEC).

Dicho Reglamento tiene una doble base jurídica. Por una parte, el artículo 114 del TFUE, ya que regula el establecimiento del mercado interior en materia de ensayos clínicos y de medicamentos de uso humano. Por otra, también resulta aplicable el artículo 168.4.c) del TFUE, de modo que persigue un elevado nivel de protección de la salud, estableciendo altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos, respondiendo a preocupaciones comunes de seguridad al respecto. El propio Preámbulo del REUEC declara que ambos objetivos se persiguen de manera simultánea, pues son inseparables y ninguno está subordinado al otro[51].

[50] MARÍN CASTÁN, María Luisa: "Sobre el…" ob. cit., pp.155-172. Sobre la juridificación de los actos médicos en general, *vid.* TOMILLO URBINA, Jorge: "Medicina y Derecho: los orígenes de la juridificación de la prestación de servicios médicos", *Revista de Administración Sanitaria*, Vol. 8, n. º 1, 2010, pp. 169-182.

[51] De acuerdo con el artículo 114 del TFUE, el Reglamento armoniza las normas de realización de ensayos clínicos en la Unión, garantizando así el funcionamiento del mercado interior con vistas a la realización de un ensayo clínico en varios Estados miembros, la aceptabilidad en toda la Unión de los datos obtenidos en un ensayo clínico y presentados al solicitar autorización para otro ensayo clínico o la comercialización de un medicamento, y la libre circulación de los medicamentos utilizados en un ensayo clínico. De acuerdo con el artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE, el presente Reglamento fija niveles elevados de calidad y seguridad de los medicamentos, al garantizar que los datos obtenidos en ensayos clínicos son fiables y sólidos, asegurando por

3.2.2. *Investigación clínica y derechos humanos en el Consejo de Europa*

El Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, popularmente conocido como "Convenio de Oviedo" e impulsado desde el Comité Directivo de Bioética del Consejo de Europa, constituye el primer documento internacional, a nivel europeo, que aborda aspectos bioéticos en el marco de los derechos humanos internacionales y pretende dar respuestas y establecer límites en el ámbito de la Medicina ante el avance imparable de la ciencia y la tecnología[52].

El Convenio de Oviedo se configura como tratado internacional por lo que resulta jurídicamente vinculante para los Estados miembros que lo ratifiquen, lo que nos permite hablar de *hard law.* Sin embargo, resulta llamativo que a pesar de que numerosos países han participado en su elaboración, no ha sido ratificado por aquellos que más peso tienen en el ámbito de la Unión Europea. No obstante, se encuentra abierto a la firma de países no miembros del Consejo de Europa[53].

Así, el Convenio de Oviedo constituye el marco global para la protección del ser humano en el contexto de las investigaciones y avances

tanto que los tratamientos y los medicamentos que están destinados a mejorar el tratamiento de los pacientes se basen en datos fiables y sólidos. Además, el presente Reglamento fija niveles elevados de calidad y seguridad de los medicamentos utilizados en un ensayo clínico, garantizando así la seguridad de los sujetos de ensayo.

[52] MARÍN CASTÁN, María Luisa: "Sobre el…" ob. cit., pp. 157-159.

[53] MARÍN CASTÁN, María Luisa: "Sobre el…" ob. cit., p. 159. Algunos autores como MARIN CASTÁN entienden que esa no adhesión es debida a que: "…en el fondo nadie quiere verse obligado a cumplir con su articulado en un *contexto de imprevisibles avances científicos que a su vez pueden conllevar importantes desequilibrios en el marco geoestratégico". Cfr.* artículo 34 del Convenio de Oviedo.

biomédicos[54]. Este texto ha sido, sin duda, de gran importancia ya que ha aportado al ordenamiento jurídico internacional las bases para el desarrollo de la Bioética en Europa y ha sido pionero en lo que a la protección del ser humano en el ámbito de la biomedicina y la biotecnología se refiere.

El Convenio de Oviedo consta de un Preámbulo, y treinta y ocho artículos divididos en catorce capítulos. Si bien en lo que respecta a investigación clínica tan solo se dedican cuatro artículos que se recogen en el capítulo V; sí que encontramos otros capítulos relativos a cuestiones relacionadas con la bioética como son: el capítulo II sobre consentimiento informado, el capítulo III sobre derecho a la información, el capítulo IV sobre genoma humano, el capítulo VI sobre extracción de órganos y tejidos de donantes vivos con fines de trasplante y el capítulo VII sobre prohibición del lucro y utilización de una parte del cuerpo humano.

Por tanto, es cierto que su articulado no es muy extenso pero el objetivo, en su día, no era lograr un texto que diese una respuesta pormenorizada a todos los problemas bioéticos que se presentan en la práctica, pues hubiese sido imposible. Más bien se trataba de lograr unos acuerdos mínimos para proteger la dignidad del ser humano ante los avances de la ciencia y la biotecnología, por lo que muchos aspectos y materias quedan fuera de su alcance[55].

No obstante, el propio texto del Convenio contempla en su artículo 31 la figura de los protocolos[56] posibilitando así el desarrollo de ámbitos

[54] PUIG HERNANDEZ, Marc: "Algunas reflexiones sobre el Convenio de Oviedo y los productos sanitarios. Responsabilidad y certificación en el caso de los cíborgs", *Revista de Bioética y Derecho*, nº 51, 2021, pp. 299-320.

[55] MARÍN CASTÁN, María Luisa: "Sobre el…" ob. cit., pp. 157-163.

[56] El artículo 31 del Convenio de Oviedo estable que: "*Podrán redactarse protocolos de conformidad con lo dispuesto en el artículo 32, con el fin de desarrollar, en los ámbitos específicos, los principios contenidos en el presente*

específicos de los temas contenidos en el Convenio de Oviedo y facilitando, en cierta medida, una adaptación del Convenio a los temas concretos que se recogen en su articulado y a las realidades presentes en ese momento. Así el Consejo de Europa aprobó cuatro Protocolos adicionales al texto del Convenio que son: el Protocolo adicional relativo a la prohibición de la clonación de seres humanos (París 12 de enero de 1998), Protocolo adicional sobre trasplantes de órganos y tejidos de origen humano (Estrasburgo 24 de enero de 2002), Protocolo adicional sobre investigación biomédica (Estrasburgo 25 de enero de 2005) y el Protocolo adicional sobre biomedicina y pruebas genéticas con fines de salud (Estrasburgo 27 de noviembre de 2008).

Los dos últimos no han sido ratificados por España si bien se trata de materias abordadas en nuestra Ley de investigación biomédica 14/2007, de 3 de julio.

Es posible comprobar cómo los Protocolos suponen una ampliación del abordaje inicial que se realizaba sobre determinados temas. Los protocolos adicionales al Convenio de Oviedo son esenciales para adaptar el marco de protección de los derechos humanos a los avances científicos y tecnológicos en biomedicina. Igualmente, también se puede constatar como el Convenio y dichos Protocolos dejan sin tratar muchos de los temas controvertidos en biomedicina, de forma que realmente, a día de hoy, sería deseable revisar su contenido para adaptarlo a la realidad social y científica actual. A pesar de esta necesidad y del imparable avance científico y

Convenio. Los protocolos quedarán abiertos a la firma de los signatarios del Convenio. Serán sometidos a ratificación, aceptación o aprobación. Un signatario no podrá ratificar, aceptar o aprobar los protocolos sin haber ratificado, aceptado o aprobado el Convenio con anterioridad o simultáneamente."

técnico, que hace prácticamente imposible que ningún texto normativo sobre estas materias llegue a ser de plena actualidad, el Convenio de Oviedo ha sido un instrumento de gran importancia para sentar, como ya hemos dicho, las bases de la protección del ser humano en el ámbito de la biomedicina.

3.2.3. *Armonización a nivel de la Unión Europea: mercado interior, seguridad y calidad de medicamentos y productos sanitarios*

Como hemos señalado hablar de la regulación de ensayos e investigación clínica en le Unión Europea (en adelante, UE) implica partir del mencionado REUEC de 2014, que deroga la anterior Directiva 2001/20/CE.

Si bien en un momento previo el marco jurídico de la UE relacionado con los ensayos clínicos estaba determinado fundamentalmente por 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 (en adelante Directiva 2001/20), por la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos, por la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código

comunitario sobre medicamentos para uso humano y por Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano; lo cierto es que la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos era objeto de constantes críticas.

La necesidad de una nueva regulación venía dada por múltiples factores[57]. Sobre todo, existía un gran interés en fomentar la realización de ensayos clínicos en la Unión Europea[58] y en lograr la armonización de los procedimientos de práctica de investigación clínica puesto que la Directiva 2001/20, tras su implantación, fue traspuesta en forma de leyes, reglas y ordenanzas en los diferentes países de forma que el procedimiento para aprobación de ensayos clínicos seguía siendo diferente en los distintos países de la Unión. Asimismo, se pretendía lograr un modelo de contrato con los centros que fuese válido a nivel multinacional.

Las críticas de las que era objeto la regulación del momento estaban basadas, en esencia, en la complejidad del procedimiento de autorización del ensayo debido a la excesiva carga burocrática que dificultaba la

[57] TERLEIRA FERNÁNDEZ, Ana Isabel: "Estudio comparativo de los requisitos para la investigación con medicamentos en España y países de nuestro entorno", en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea*, Fundación Salud 2000, 2015, Madrid, pp. 49-51.

[58] TERLEIRA FERNÁNDEZ, Ana Isabel: "Estudio comparativo…" ob. cit., p. 49, explica que mientras en Canadá, USA y países asiáticos aumentaban el número de solicitudes para la realización de ensayos clínicos, se ha constatado que entre los años 2007 al 2011 disminuía el número de presentaciones de ensayos clínicos en Europa en un 25% y se incrementaba el tiempo medio de iniciación en un 90% pasando a 152 días. Sin embargo, según el autor, la puesta en marcha de la Directiva 2001/20/CE pretendía pone solución a todos estos males.

investigación. En resumen, para presentar una solicitud para realizar un ensayo clínico habría que ir país por país viendo cuáles eran los requisitos necesarios puesto que al ser una Directiva dejaba margen a las legislaciones de cada Estado, las cuales podían incluir requisitos adicionales.

Por ello y a pesar de intentos previos de la Comisión Europea por armonizar la aplicación de la normativa en este aspecto, a través de estudios que permitían comparar experiencias de aprobación de ensayos clínicos en distintos países, la solución fue la publicación del REUEC y la derogación de la Directiva anterior. Este cambio implicó simplificación de los procedimientos manteniendo todas las garantías para los participantes.

Como ejemplo sobre cómo se llevaron a cabo estudios para comparar estas experiencias explica TERLEIRA FERNANDEZ[59] el estudio llevado a cabo en 2008 por *Lambers y col.* que contrastaba el tiempo de aprobación de un ensayo realizado en pacientes diabéticos en diversos países de Europa con USA y Australia. Aunque la presentación del ensayo clínico se realizó en el 2005, algunos países europeos todavía no tenían implementada la Directiva 2001/20/CE. De manera sorprendente, aquellos países europeos que todavía seguían su regulación local presentaban una mediana de duración para la aprobación más corta que aquellos que habían implementado la Directiva (59 días vs 75 días). Ello se debió a que entre los países que tenían implementada la Directiva, había algunos que seguían solicitando una presentación secuencial y además involucraban a los comités implicados en la decisión final.

[59] Recoge TERLEIRA FERNÁNDEZ, Ana Isabel: "Estudio comparativo…" ob. cit., p. 51, cómo se llevaron a cabo estudios para comparar las experiencias respecto a las aprobaciones de ensayos clínicos en distintos países.

Cuando esos países fueron excluidos del análisis, la mediana de duración del procedimiento de aprobación se igualaba con los países que no tenían implementada la Directiva (59 días vs 61 días). En cambio, donde sí que se reflejó una gran diferencia en la duración del procedimiento era cuando se comparaba Europa en su conjunto con USA (67 días vs 15 días).

En concreto, en nuestro país, se llevó a cabo un estudio para evaluar la duración de los procedimientos en la aprobación de ensayos clínicos antes de la puesta en marcha de la Directiva y la duración fue de 72 días. En el estudio de Lambers, después de la implementación de la Directiva, el tiempo de aprobación del ensayo investigado para España fue de 67 días. Se podría decir que la duración de los procedimientos seguía siendo similar antes y después de la Directiva.

Posteriormente otro estudio publicado en 2009 y con la misma sistemática presentación de un ensayo clínico en diversos países para contrastar tiempos de aprobación, puso nuevamente de manifiesto la disparidad de los tiempos para la aprobación según las diferentes estructuras existentes para la presentación de la documentación. Por tanto, los estudios pusieron de manifiesto, en definitiva, que, a pesar de la intención de la Directiva de armonización de procedimientos, la realidad es que existía diversidad de procedimientos en los distintos países.

Así las cosas, el considerando 4 del REUEC es muy ilustrativo al respecto:

> *"La Directiva 2001/20/CE pretendía simplificar y armonizar las disposiciones administrativas por las que se rigen los ensayos clínicos en la Unión, pero ha quedado demostrado que solo se ha alcanzado en parte un enfoque armonizado de la regulación de los*

ensayos clínicos, lo que dificulta, en particular, realizar un ensayo clínico determinado en varios Estados miembros. En cambio, la evolución científica deja presagiar que los futuros ensayos clínicos se dirigirán a colectivos más específicos, por ejemplo, a subgrupos determinados a partir de información genómica. Para conseguir el número suficiente de sujetos para estos ensayos clínicos puede ser necesario involucrar a muchos Estados miembros, o a todos. Los nuevos procedimientos de autorización de ensayos clínicos deben fomentar la participación del mayor número posible de Estados miembros. Por tanto, con objeto de simplificar los procedimientos de presentación de un expediente de solicitud para la autorización de un ensayo clínico, conviene evitar la presentación múltiple de información básicamente idéntica, y sustituirla por la presentación de un solo expediente de solicitud a todos los Estados miembros implicados a través de un portal de presentación único. Habida cuenta de que los ensayos clínicos llevados a cabo en un solo Estado miembro son igualmente importantes para la investigación clínica europea, el expediente de solicitud de dichos ensayos clínicos debe presentarse también a través de ese portal único."

El REUEC contempla procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en toda Europa animando así a los Estados a que cooperen. Sin embargo, deja fuera de esta cooperación ámbitos de carácter nacional que necesitan ser evaluados por cada Estado Miembro. Introduce los principios de solicitud única, evaluación coordinada y aboga por mayor transparencia[60].

[60] GONZÁLEZ-COLAÇO DOTTO, Celina, MOLEDO FREIRE, Paula Elisa, SERRANO CASTRO, María Antonia: "Armonización y simplificación de las

Con el objetivo de lograr fomentar la investigación clínica en la Unión Europea, se fijan unos plazos de evaluación muy tasados, se mantiene el concepto de autorización tácita[61] y no se establecen plazos mínimos para la autorización[62]. Igualmente, el REUEC introduce también cambios en determinadas definiciones, incorporando el concepto de "ensayo clínico de bajo nivel de intervención" abogando por la adopción de normas menos rigurosas para este tipo de ensayo, sin menoscabo de la seguridad de aquellos que participen en el ensayo.

También cabe destacar la fórmula jurídica del REUEC que se adoptó por la Comisión Europea. El Reglamento es directamente vinculante y de aplicabilidad directa para los Estados miembros. De esta forma se garantiza la pretendida uniformidad lo cual redunda en menor variabilidad en la aplicación de las normas. No obstante, el propio REUEC reserva para el desarrollo nacional aspectos como son: la organización por la que cada Estado llega a la posición única en la evaluación, la evaluación de los aspectos éticos y el consentimiento informado o, entre otros, los mecanismos de compensación en caso de responsabilidad por daños[63].

Además, con fecha 31 de julio de 2021, la Comisión Europea público en el Diario Oficial de la Unión Europea la Decisión 2021/1240, de 13 de julio

autorizaciones: comentario general al Reglamento 536/2014, de 16 de abril, sobre ensayos clínicos de medicamentos" en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea*, Fundación Salud 2000, Madrid, 2015, pp. 15-30.

[61] Por ejemplo: si el plazo se cumple sin que el EM se haya pronunciado se considerará que la opinión es favorable y, si el plazo se cumple sin que el promotor haya respondido a la información solicitada se entiende que éste ha desistido de la solicitud.

[62] Exposición de motivos del RDEC.

[63] Exposición de motivos del RDEC.

relativa a la conformidad del portal de la UE y de la base de datos de la UE sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano con los requisitos contemplados en el artículo 82.2 del REUEC[64]. Dicha decisión implica la plena funcionalidad del portal del Sistema de Información de Ensayos clínicos (CTIS) y de base de datos de ensayos clínicos de la UE y la plena aplicación del REUEC en todos los países desde 31 de enero de 2022. Así, en línea con el espíritu del Reglamento, se armoniza la presentación, evaluación y supervisión de procesos de ensayos clínicos en la UE a través de CTIS. Supone el punto de entrada para el envío de información de ensayos clínicos en la UE.

Explica la AEMPS que el portal CTIS incluirá un espacio de trabajo para los promotores de ensayos clínicos y las organizaciones que trabajan con ellos, otro para las agencias reguladoras de los Estados miembros de la UE, los países del EEE y la Comisión Europea (incluyendo aquí a los comités de ética de los hospitales), y una web pública dirigida al público general (ciudadanía, profesionales de la Sanidad, etc.).

El CTIS apoyará los procesos de trabajo de los Estados miembros de la UE, los países del EEE y los promotores, durante todo el ciclo de vida de un ensayo clínico. Asimismo, proporcionará supervisión reglamentaria de los ensayos y medios para su seguimiento como: a) herramientas para el envío por parte del promotor de solicitudes iniciales de autorización de un ensayo clínico; de modificaciones relevantes para un ensayo clínico autorizado, o solicitudes de adición de uno o más Estados miembros, b)

[64] Decisión (UE) 2021/1240 de la Comisión de 13 de julio de 2021 relativa a la conformidad del portal de la UE y de la base de datos de la UE sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano con los requisitos contemplados en el artículo 82, apartado 2, del Reglamento (UE) nº. 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo.

evaluación, c) monitorización y vigilancia de la seguridad en los ensayos clínicos una vez autorizados, d) notificaciones, e) medidas correctivas, f) seguimiento de seguridad, g) actualización de datos para el adecuado seguimiento de ensayos clínicos, h) actualización de ensayos clínicos en lo relativo a notificación de modificaciones no relevantes. CTIS también permite a los promotores extender de manera sencilla los ensayos clínicos autorizados a uno o más Estados miembros, usando una solicitud denominada "Additional Member State concerned", que puede facilitar el reclutamiento de los participantes a la vez que se evita duplicar información innecesaria.

También procede apuntar en el marco de la flexibilización de procedimientos de investigación clínica en la Unión Europea, y en el entorno de la pandemia ocasionada por la enfermedad coronavírica COVID-19 el Reglamento (UE) 2020/1043 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de julio de 2020, relativo a la realización de ensayos clínicos y al suministro de medicamentos para uso humano que contengan organismos modificados genéticamente o estén compuestos por estos organismos, destinados a tratar o prevenir la enfermedad coronavírica (COVID-19), suavizó algunos requisitos.

En esta línea, ninguna de las operaciones relacionadas con la realización de ensayos clínicos, incluidos el embalaje y etiquetado, el almacenamiento, el transporte, la destrucción, la eliminación, la distribución, el suministro, la administración o la utilización de los medicamentos de uso humano en investigación que contengan OMG o estén compuestos por estos organismos, destinados a tratar o prevenir la COVID-19, a excepción de la fabricación de los medicamentos en investigación, estará sujeta a la realización de una evaluación previa del riesgo medioambiental ni tampoco

a la obtención de una autorización de conformidad cuando estas operaciones estén vinculadas con la realización de ensayos clínicos autorizados. No obstante, los promotores deben aplicar las medidas adecuadas para reducir al mínimo los impactos medioambientales negativos previsibles que se deriven de la liberación intencional o no intencional del medicamento en investigación en el medio ambiente[65].

Así las cosas, el objetivo esencial del reglamento es lograr un entorno favorable para la realización de ensayos clínicos en Europa a la vez que se garantizan altos estándares de calidad que salvaguarden la seguridad de los pacientes y participantes.

Con la aplicación del REUECs se pretende lograr: la existencia de normas idénticas para la realización de ensayos clínicos en el EEE; uso de la misma documentación científica del ensayo (parte I) para todos los Estados miembros de la UE y los países del EEE implicados, complementada por documentación referente a los aspectos prácticos de su realización (parte II) para cada uno de los estados; mejora de la eficiencia en el proceso de aprobación preservando la necesidad de que el ensayo se autorice en cada país; una única presentación de la solicitud del ensayo clínico a través de CTIS dirigida a todos los estados implicados; principio de decisión única[66]. Además, se busca un procedimiento coordinado de evaluación de la parte I por los Estados miembros involucrados y dirigido por uno de ellos que será Estado miembro

[65] *Vid.* CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura biojurídica del ensayo clínico: delimitación conceptual, requisitos y régimen de responsabilidad por daños", en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2021, pp. 78.

[66] En cada estado, la opinión integrará la opinión de la autoridad competente y del comité ético, según corresponda.

notificante de referencia; plazos de evaluación claros y principio de aprobación (para el estado) o desistimiento (para el promotor) tácitos, en caso de no respuesta en plazo y transparencia.

Por tanto, su objetivo esencial es un entorno más eficiente, seguro, y transparente para los ensayos clínicos en la Unión Europea y, para ello, se facilita el proceso para los promotores, se asegura una mayor protección para los participantes, promueve la innovación médica y garantiza que los resultados de los ensayos clínicos sean accesibles para toda la comunidad científica y el público en general. El REUEC supone una muestra del compromiso de la UE con la seguridad, la ética y la cooperación internacional en la investigación clínica.

En este sentido podemos destacar la hoja de ruta 2022-2026 trazada de la iniciativa ATC EU para impulsar y acelerar la investigación clínica de medicamentos[67].

La AEMPS ha participado de manera activa en este plan de trabajo de ACT EU como miembro la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos y la Agencia Europea del Medicamento han publicado el plan de trabajo 2022-2026 de ACT EU (*Accelerating Clinical Trials in the EU*). Se trata de un plan que se puso en marcha en enero de 2022 teniendo como objetivo transformar la manera en la que se inician, diseñan y desarrollan los

[67]La EMA, HMA y la Comisión Europea publican la hoja de ruta 2022-2026 de la iniciativa ACT EU para impulsar la investigación clínica de medicamentos. *Vid*. AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/ema-hma-y-la-comision-europea-publican-la-hoja-de-ruta-2022-2026-de-la-iniciativa-act-eu-para-impulsar-la-investigacion-clinica-de-medicamentos/ EUROPEAN MEDICINES AGENCY: "Accelerating Clinical Trials in the EU: publication of 2022-2026 workplan", 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-publication-2022-2026-workplan

ensayos clínicos. Se pretende seguir situando a la Unión Europea como centro de la investigación clínica, promover el desarrollo de medicamentos de calidad, seguros y eficaces, así como una mayor integración de la investigación clínica en el sistema de salud europeo. ACT EU reforzará el marco europeo de ensayos clínicos, a la vez que mantendrá un alto nivel de protección de los participantes, la solidez de los datos y la transparencia que esperan los ciudadanos de la UE.

Este plan de trabajo plurianual se desarrolló en el marco de la regulación de ensayos clínicos (CTR, por sus siglas en inglés), que es de aplicación desde enero de 2022, y en las actividades de la red regulatoria europea de apoyo a los ensayos clínicos. La iniciativa buscaba mejorar áreas como la innovación en ensayos clínicos, metodologías sólidas y la colaboración a través de los grupos de interés. La hoja de ruta se estructura en consonancia con las diez acciones prioritarias de la iniciativa ACT EU, y fue desarrollada basándose en las recomendaciones de la Estrategia de la Red de Agencias de Medicamentos Europeas para 2025.

Como conclusión, se puede comprobar que el compromiso de la UE en materia de investigación e innovación es creciente y en los últimos años ha estado marcado por iniciativas que buscan no solo la armonización de procedimiento sino también el impulso de investigación clínica y la modernización de los procedimientos relacionados con la misma. Podemos destacar que el REUEC establece el marco normativo de la investigación clínica a nivel europeo sienta una base legal que tiene claramente como objetivo fundamental la simplificación de procedimientos sin dejar de proporcionar las máximas garantías y respeto a los derechos y la dignidad de los sujetos del ensayo, así como a los datos obtenidos.

3.3. La implementación de la normativa europea en el Derecho nacional. Regulación nacional

3.3.1. *Planteamiento.*

Desde la perspectiva de nuestro derecho interno, el escenario jurídico en que se desarrollan la investigación clínica y los ensayos clínicos en nuestro país viene marcado por una elevada dispersión normativa, con normas de diferente rango y ámbitos de aplicación, pero de cumplimiento obligatorio a lo largo del proceso del ensayo clínico puesto que su contravención puede implicar responsabilidad administrativa, civil o incluso penal[68].

La necesidad de regular la investigación clínica parte incuestionablemente del derecho a la protección de la salud que reconoce el artículo 43 CE, configurado como un principio rector y no como derecho fundamental, en relación con los artículos 20.1.b) y 44.2 CE. El artículo 20.1.b) CE contempla el derecho a la producción y creación literaria artística científica y técnica y el artículo 44.2 CE recoge otro principio rector según el cual los poderes públicos promoverán la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general.

Así, la piedra angular entorno a la que gira la regulación de los ensayos clínicos en nuestro país la constituye el RDEC de 2015, norma que desplaza el ya derogado RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los

[68] Refieren esta dispersión normativa: MERINO GÓMEZ, Gustavo: "Investigación con medicamentos…" ob. cit., p. 481 y ASENSI PALLARÉS, Eduardo, PINEDO GARCÍA, Igor: "Aspectos legales de los ensayos clínicos", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 75-86.

ensayos clínicos con medicamentos. El RDEC de 2015 vino a implementar el REUEC de 2014 y a desarrollar aquellos aspectos en los que este último se remitía a la legislación nacional. Su entrada en vigor tuvo lugar el 13 de enero de 2016 y se ha aplicado a las solicitudes recibidas a partir de dicha fecha.

Por tanto, el REUEC precisó ciertas novedades que se contemplaron en el RDEC de 2015, a las que se sumaron otras mejoras que venían motivadas por la evaluación del RD 223/2004 después de diez años desde su entrada en vigor. CAYÓN DE LAS CUEVAS[69] ha sistematizado las principales novedades que alberga en tres bloques:

a) Nuevas definiciones. El artículo 2.1.j) del RDEC introduce la definición de "ensayo clínico de bajo nivel de intervención" que son aquellos que además de cumplir con los requisitos establecidos en el RDEC, presentan mayor flexibilidad en aspectos como la monitorización, el contenido del archivo maestro o la trazabilidad, sin menoscabo de la seguridad de los individuos que participan en ellos. Se pretende el uso de este tipo de ensayos clínicos de bajo nivel de intervención como método para generar conocimiento en el Sistema Nacional de Salud y también la intención de facilitar la investigación que realizan promotores independientes. Aunque estos ensayos no implican grandes riesgos, están sujetos a un marco regulador estricto para garantizar la seguridad y los derechos de los participantes y siempre es necesario un consentimiento informado y el cumplimiento de las normas éticas y legales que protegen a los individuos involucrados en la investigación.

[69] CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura…" ob. cit., pp. 75-77.

Otra definición que se incorpora es la de la categoría de "investigación clínica sin ánimo comercial"[70] que se caracteriza según el propio texto del artículo 2.2.e) por ser llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios, siempre que reúna todas las características que se recogen en propio artículo y que son: que el promotor sea un hospital, una universidad u organización científica pública o de sujetos sin ánimo de lucro o un investigador principal; que la propiedad de los datos de la investigación pertenezca desde el inicio al promotor al igual que el diseño. Además, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación que también se mantienen bajo el control del promotor y que no existan acuerdos entre el promotor y terceros implicados que empleen los datos para usos regulatorios o generen propiedad industrial. Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

Así las cosas, son estudios cuyo objetivo esencial es avanzar en el conocimiento médico y no generar beneficios comerciales. Se trata de ensayos clínicos enfocados en la seguridad y eficacia de tratamientos existentes, exploración de nuevas terapias o en el desarrollo de estrategias de salud pública.

En el Espacio Económico Europeo, los ensayos no comerciales con medicamentos suponen alrededor del 25% del total de los ensayos

[70] Explica CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura…" ob. cit., p.75 que "se abre así la posibilidad de desligar ensayo clínico e industria farmacéutica, si bien debemos ser conscientes que en caso de que el promotor no sea un laboratorio farmacéutico la dificultad de desarrollar ensayos clínicos de gran alcance será ciertamente compleja".

iniciados. En España, en cambio, estos ensayos presentan algunas dificultades[71]. En primer lugar, porque instituciones, las organizaciones y los investigadores sin intereses comerciales tendrían que poner en marcha un 39% más de ensayos con medicamentos para alcanzar el porcentaje del Espacio Económico Europeo. Y, en segundo lugar, debido a que los ensayos no se hacen públicos, de forma que cualquier persona pueda acceder libremente y sin coste[72]. Aunque muchos de los resultados de los ensayos se publicarán en revistas científicas, esto no es suficiente, pues no todos los artículos publicados son de acceso libre. Resulta deseable que España solvente estos problemas. Siguiendo a DAL-RÉ[73] el problema referido a la publicación de resultados en el registro, parece de fácil solución, pues depende de la voluntad del investigador o del promotor, y las instituciones a las que pertenecen los investigadores podrían requerirlo de forma habitual. El otro problema, aumentar significativamente el número de ensayos no comerciales con medicamentos, dependerá de los fondos disponibles para financiar este tipo de estudios, lo cual es un asunto de mucho más complejo.

[71] Rafael DAL-RÉ, Rafael: "Ensayos clínicos no comerciales con medicamentos en España: dos problemas por solucionar", *Gaceta Sanitaria*, Vol 39, 2025.

[72] La regulación española requiere que los resultados del ensayo se incluyan en el registro europeo (*European Union Clinical Trials Register*) y en el español (Registro Español de Estudios Clínicos) antes de transcurridos 12 meses desde su conclusión. Un análisis de los 59 promotores europeos no comerciales de más actividad investigadora mostró que el 45% de los 1916 ensayos con medicamentos que debían haber comunicado los resultados al EUCTR no lo habían hecho. Mientras que el 94% de los del Reino Unido, el 69% de los de Alemania y el 58% de los de Bélgica sí habían cumplido con este requisito, solo lo hicieron el 10% de los ensayos españoles y únicamente el 4% de los de Francia.

[73] DAL-RÉ, Rafael: "Ensayos clínicos no comerciales…" ob. cit.

b) Pretensión de simplificación. Claramente y como ya se puso de manifiesto en el epígrafe relativo al desarrollo del REUEC la filosofía y voluntad que late en el espíritu del mismo es la de lograr el impulso y agilización de la investigación clínica. En esta línea se introducen los principios de solicitud única y evaluación coordinada; de forma que la norma mejora la coordinación entre la AEMPS y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante CEIm), se aboga por el principio de unificación[74].

c) Profesionalización del CEIm. Hablar de profesionalización de los CEIm con la llegada del RDEC no implica únicamente referirse a un cambio en la denominación frente a los anteriores "Comités Éticos de Investigación Clínica". Se pretende dar un paso más, a través de una evaluación de los ensayos rápida, garantista y profesional. Se introducen elementos de coordinación entre Agencia y CEIm creando una suerte de vasos comunicantes entre ellos, de forma que pueda existir una posición única respecto al ensayo que sea trasladada en el futuro al resto de Estados miembros y se mejore la participación y la transparencia. Así, para lograr estos objetivos adquiere gran relevancia la formación de los miembros integrantes de los CEIm que han de ser personas que ostenten conocimientos punteros en investigación.

[74] Entiende el mismo autor que podría resumirse en la divisa "un dictamen, un contrato, una tasa". Así, para los ensayos multicéntricos se prevé la necesidad de un único dictamen favorable emitido por un CEIm. Además, la norma parte de un modelo único de contrato de ensayo clínico aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. CAYON DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura…" ob. cit., pp. 75-77.

Desde esta perspectiva, la llegada del RDEC de 2015 hizo necesario el desarrollo de dos aspectos de la legislación interna que merecen especial mención tal y como explica su exposición de motivos cuando señala:

> *"Por un lado, era necesario acometer la integración de los Comités Éticos de Investigación Clínica en el desarrollo de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Esta ley determina en su disposición transitoria tercera que los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir en el momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación. En el desarrollo de la Ley 14/2007, de 3 de julio, se prevé además la creación de una Autoridad Nacional de Comités de Ética de la Investigación que se encargue de los aspectos generales de coordinación y del registro de los Comités. Sin embargo, dadas las peculiaridades de la investigación clínica con medicamentos y las necesidades impuestas en el nuevo reglamento, la coordinación de la decisión única para los ensayos clínicos con medicamentos, así como de otros aspectos de supervisión relativos a aquellos Comités de Ética de la Investigación acreditados para la evaluación de estudios con medicamentos le corresponderá, según este real decreto, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Además, se establecen los requisitos adicionales que deberán cumplir los Comités de Ética de la Investigación para poder ser acreditados como Comités de Ética de la investigación con medicamentos, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios, y tomando como referencia los criterios de acreditación que se determinen en el desarrollo de la citada ley."*

No obstante la exposición señalada, si bien es cierto que el eje de la regulación de los ensayos clínicos en nuestro país lo constituye el RDEC, tras el impulso que vino dado por el REUEC, también lo es que para completar el marco jurídico de los ensayos clínicos y de la investigación clínica en general, resulta necesario acudir a otros textos jurídicos que ayudan a configurar el complejo engranaje normativo en este campo pues existe, como ya señalamos, una elevada dispersión normativa en la materia.

Así, la amplia regulación existente sumada al avance imparable de la ciencia que conlleva continuos reajustes normativos en este campo, lo que materializa la idea de que el marco jurídico de la investigación clínica no es tan sencillo como pudiera pensarse haciendo prácticamente imposible la existencia de un único texto que recoja un conjunto normativo tan extenso y complejo.

3.3.2. *Fragmentación normativa*

A pesar de que no sea posible realizar en este trabajo un análisis pormenorizado de cada una de las normas de derecho sanitario que recogen o afectan a algún aspecto relacionado con la investigación clínica -pues afectan a un sin fin de materias diversas (alimentación, reproducción asistida…)- sí que es necesario mencionar a título ilustrativo, algunas de ellas dada su relevancia, sin las cuales no es posible conformar todo este entramado jurídico. Ello provoca una cierta fragmentación jurídica de la regulación nacional que, en ocasiones, dificulta su aplicación por el operador jurídica. Así, en primer término, han de ser tenidas en cuenta tres grandes normas con fuerza de ley:

a) La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad: el artículo 18.15 contempla como actuación sanitaria del Sistema Nacional de Salud el fomento de la investigación científica en el campo específico de los problemas de salud y además dedica el Titulo VI a la docencia y a la investigación. Es una ley que establece una base sólida para la investigación clínica en España y viene a destacar la importancia de la protección de los derechos de los participantes, la supervisión ética y científica de los ensayos clínicos, y la colaboración entre las instituciones públicas y privadas. A pesar de que es una ley que no entra con detalle en la regulación de ensayos clínicos, que se cubre más detalladamente en la Ley de Investigación Biomédica y en la normativa europea, sí que establece principios fundamentales como la seguridad del paciente, la transparencia de los resultados y el fomento de la investigación para mejorar los tratamientos y la salud pública en general.

b) La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante LIB), recoge el elenco de principios y garantías que han de estar presentes en toda investigación biomédica. En cuanto al objeto y ámbito de la norma, se matiza que la investigación biomédica a la que se refiere abarca la investigación básica y la clínica con exclusión de los ensayos clínicos con medicamentos y el implante de órganos, tejidos y células, que se regirán por normativa específica.

Sin embargo, algunos autores[75] consideran que alcanzar esa conclusión supone un error. Ello por cuanto la LIB afecta a los ensayos con medicamentos pues forman parte de la investigación biomédica al implicar

[75] RAMIRO AVILES, Miguel Ángel: "Impacto de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica en los ensayos clínicos", *Medicina Clínica*, Vol. 130, nº 20, 2008, pp. 783-786.

en muchas ocasiones procedimientos invasivos y riesgos "físicos o psíquicos" para los sujetos afectados -artículo 3. t) LIB-. Al fin y al cabo, la LIB regula aspectos clave sobre la investigación biomédica en el país, estableciendo un marco legal para garantizar la seguridad de los participantes y el cumplimiento de postulados éticos. Esta ley es fundamental para la regulación de los ensayos clínicos, tanto en términos de procedimientos como de derechos de los pacientes, y promueve la investigación en el ámbito sanitario y biomédico.

c) El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (TRLGURM)[76]. El título III de este RD está dedicado a: "la investigación de los medicamentos de uso humano y sus garantías". Especialmente relevantes al respecto resultan los artículos 58 a 62 del RDEC pues, en ellos, además de las definiciones de ensayo clínico y estudio observacional, se establecen una serie de garantías en las que procede detenerse, sin perjuicio de que algunas se aborden de manera más profunda en otros momentos del presente trabajo.

En primer lugar, encontramos las garantías de idoneidad; los ensayos clínicos con medicamentos se encuentran sometidos al procedimiento de autorización que reglamentariamente se encuentre establecido para asegurar el cumplimiento de determinados requisitos que serán fundamentales en la regularidad y calidad del ensayo. Se contempla

[76] Interesa destacar que a fecha 8 de abril de 2025 el Consejo de Ministros, a propuesta del Ministerio de Sanidad, aprueba el *Anteproyecto de Ley de los Medicamentos y Productos Sanitarios*, que busca adaptar el sistema a los avances científicos, profundizar en las medidas de racionalización del gasto farmacéutico e incentivar el uso racional de los medicamentos. Texto disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/gabinete/notasPrensa.do?id=6651

también en este precepto la posibilidad de que la AEMPS exija modificaciones en el protocolo en los supuestos establecidos en el artículo 59.2[77].En aras al desarrollo de las garantías establecidas, las Administraciones sanitarias ostentan facultades de inspección que podrán desplegar para hacer valer el cumplimiento de las mismas.

En segundo lugar, garantías éticas. La realización de ensayos clínicos habrá de respetar en cualquier caso los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica. El artículo 60 del TRLGURM desarrolla la necesidad de demostrar la seguridad y eficacia de modificaciones terapéuticas, la importancia del consentimiento informado teniendo en consideración todas las posibilidades existentes y características de los sujetos (sujetos vulnerables, sujetos que no puedan emitir su voluntad libremente, etc.) y se traslada la importancia y necesidad de informe favorable del CEIm.

Encontramos, además, garantías de asunción de responsabilidades; 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. En el supuesto en que el seguro no cubra los daños, 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

[77] Los supuestos son: a) Si se viola la ley. b) Si se alteran las condiciones de su autorización. c) Si no se cumplen los postulados éticos recogidos en el artículo 60. d) Para proteger la salud de los sujetos del ensayo. e) En defensa de la salud pública.

el informe del Comité Ético de Investigación Clínica les eximirán de responsabilidad. No obstante, el aspecto de las responsabilidades será una cuestión que se abordará de forma independiente más adelante dada su trascendencia.

Por último, subrayar en cuarto lugar las garantías de transparencia, que cada vez cobran mayor relevancia para lograr que los ensayos clínicos sean de confianza para participante y para la comunidad científica. Los ensayos clínicos autorizados por la AEMPS formarán parte de un registro nacional de ensayos clínicos público y libre que será accesible en las condiciones que reglamentariamente se determine. La información relativa a los ensayos clínicos deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, interpretada y comprobada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo la confidencialidad de los registros. Además, el promotor, está obligado a la publicación de los resultados del ensayo.

Desde la perspectiva reglamentaria, el panorama normativo se completa con: el RD 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, habrá de tenerse en cuenta para casos en que el ensayo prevea la recogida de muestras biológicas; al que se suma el RD 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios y RD 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos cuyos capítulos VIII relativos a la investigación clínica con productos sanitarios remiten a la normativa específica en materia de ensayos clínicos con medicamentos y, también, el RD 957/2020, de 3 de

noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.

Especial consideración y desarrollo tendrán, por su estrecha relación con la investigación sanitaria, la normativa de protección de datos y de autonomía del paciente. En cuanto a la primera, la misma se encuentra contenida en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, sobre la Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD), que adapta la legislación española al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD). Respecto a 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 (en adelante, LAP) también será objeto de singular consideración por su directa incidencia con postulados esenciales de la investigación clínica. Ambas serán objeto de desarrollo independiente, como ya indicamos, dada su gran relevancia en la materia que nos ocupa.

En síntesis, en relación al marco nacional cabe afirmar que encontramos diversidad de normas que afectan a la investigación clínica en general y otros textos legislativos referidos más concretamente a los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios.

Son normas con un marcado carácter bioético que sitúan a la ciencia como motor del avance, en un claro intento de abandonar el lastre burocrático que suponía la regulación anterior y con intención de consolidar la confianza social en la investigación; eso sí, sin abandonar, en ningún caso, las garantías que procesos de estas características exigen.

4. DELIMITACIÓN CONCEPTUAL DEL ENSAYO CLÍNICO

4.1. El gran abanico de la investigación clínica

La delimitación conceptual de la categoría jurídica de ensayo clínico obliga a partir de una perspectiva amplia que supone analizar qué ha de entenderse por investigación clínica, hasta llegar a la noción del concepto de ensayo clínico y sus características. De esa forma, desde lo general se pretende una aproximación hacia aspectos más particulares, lo que permitirá una mejor comprensión de la materia que aquí se aborda.

Con carácter general y a grandes rasgos podemos decir que se considera investigación clínica aquella investigación que implique a seres humanos[78]. Una definición más específica2 sería aquella que entiende la investigación clínica como parte de la investigación médica y, concretamente, de la investigación en salud, teniendo como objetivo la búsqueda de conocimiento de valor para comprender la enfermedad humana para poder prevenirla, tratarla y promover la salud[79].

[78] Respecto a las garantías de eficacia y seguridad *vid.* AGUILAR ROS, Antonio, AGUILAR AYANZ, Marina: "Investigación clínica con medicamentos: clases de estudios y ensayos clínicos. Metodología e interpretación de resultados" en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, p.51.

[79] TUNIS, Sean, KORN, Allan y OMMAYA, Alex (ed.) "The Role of Purchasers and Payers in the Clinical Research Enterprise: Workshop Summary", Institute of Medicine (US) Clinical Research Roundtable, National Academies Press (US), 2002. p. 101. Esta definición se recoge también en SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica. Conceptos básicos sobre los ensayos clínicos. ¿Qué es un ensayo? ¿Qué tipos de ensayos existen?", en SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2021, pp.27-28.

En este sentido, autores como TUNIS, KORN y OMMAYA han destacado que la investigación clínica es aquella que comprende una serie de estudios conjuntos que involucran interacciones con pacientes, medios de diagnóstico clínico o datos, en las categorías[80] de: a) etiopatogenia, b) investigación integradora o traslacional[81], c) bidireccional, d)conocimiento clínico detección, diagnóstico y evolución natural de la enfermedad, e) intervenciones terapéuticas -incluido el desarrollo y ensayos clínicos de fármacos, productos biológicos, dispositivos e instrumentos-, f) prevención y promoción de la salud, g) investigación del comportamiento, h) investigación en los servicios de salud incluyendo los resultados y coste conseguidos y el coste-efectividad, i) epidemiología, y j) ensayos basados en la comunidad y en la atención prestada[82].

No cabe duda, por tanto, de la gran amplitud del concepto de investigación clínica. En esta línea, además de los objetivos antes citados, se consideran y añaden otros aspectos como son: la identificación de las causas de enfermedad, el desarrollo de nuevos tratamientos, el estudio de tendencias y la evaluación de las formas en las que la genética puede estar relacionada con la enfermedad[83].

Así las cosas, la investigación clínica tiene claras y directas implicaciones tanto asistenciales como institucionales de profundo calado en el abordaje

[80] *Ibídem.*

[81] Sobre la investigación traslacional cuyo objetivo esencial es facilitar la transición de la investigación básica en aplicaciones clínicas que redunden en beneficio de la salud. *Vid.* GUTIÉRREZ LÓPEZ, María Dolores: "Qué es la Medicina Traslacional y por qué es clave para innovar en salud", *The Conversation,* 2020.

[82] TUNIS, Sean, KORN, Allan y OMMAYA, Alex, ob. cit.

[83] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit.

de los problemas de salud[84]. En este sentido, la influencia asistencial de la investigación clínica se resumen en[85]:

a) La *mejora asistencial*; entendiendo que la función esencial tanto en centros sanitarios como en hospitales es el cuidado de la salud de la población, y en cierta medida, la docencia. Se considera que la investigación clínica promueve la mejora en los tratamientos, en el avance y calidad asistencial y en la innovación tecnológica. Además, la investigación clínica también contribuye a mejoras en la toma de decisiones asistenciales al utilizar nuevas bases científicas.

b) El *estímulo profesional*; participar en proyectos de investigación, compartir y publicar resultados en diferentes medios de divulgación científica, supone un reconocimiento personal y profesional que incide en la atención a los pacientes mediante la búsqueda de soluciones, ello repercute también en la calidad asistencial y en el interés de los profesionales por la investigación.

c) La *financiación adicional* y la *mejora en la consideración de la imagen institucional*, por lo que constituye un plus para los pacientes, los profesionales sanitarios, los centros sanitarios y la sociedad en general[86]. Con una adecuada gestión la investigación clínica también constituirá una fuente de recursos d distinta naturaleza (económicos, talento, tecnológicos...) lo que revierte en la mejor asistencia a los pacientes y en la imagen institucional de un centro sanitario. Es necesario subrayar que,

[84]SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., pp.28-29.

[85]*Ibídem*, p. 29

[86]SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., pp. 28-29.

en la actualidad, existe una relación indisociable entre la imagen institucional de un centro sanitario y su capacidad de generar recursos económicos; la importancia estratégica de la investigación clínica adquiere una nueva dimensión, que no puede considerarse una cuestión menor.

Además, procede destacar aquí la importancia que tiene la investigación clínica para la sostenibilidad del sistema sanitario, cuestión que no siempre es valorada a la hora de apoyar a la misma. La investigación clínica ayuda al sistema sanitario y su sostenibilidad en la medida que mejora la eficiencia de los tratamientos, optimiza el uso de recursos, ayuda a prevenir enfermedades, fomenta la innovación y facilita el acceso equitativo a la atención. Así, mediante la generación de nuevas terapias y estrategias preventivas, afronta los desafíos sanitarios, lo que a largo plazo reduce la presión sobre los recursos del sistema y mejora la salud pública en conjunto[87].

A día de hoy podemos afirmar que existe una toma de conciencia generalizada, que va más allá de la comunidad científica, en relación a la importancia de la investigación clínica, aspecto que se ha acentuado tras la última pandemia mundial causada por la Covid-19 que reabrió el debate de la importancia de la investigación clínica para la protección de la salud pública.

[87] Sobre el positivo impacto económico de los ensayos clínicos en las cuentas del sistema sanitario, *vid.* https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/el-positivo-impacto-economico-de-los-ensayos-clinicos-en-las-cuentas-del-sistema-sanitario/

4.2. Tipos de estudios clínicos

Sentando lo anterior, el presente trabajo doctoral se centra en la investigación clínica con medicamentos. Desde esta perspectiva resulta necesario acudir al RDEC, cuyo artículo 2.1.h) define "estudio clínico" con referencia a "toda investigación relativa a personas que tenga como objetivo: descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos; identificar reacción/es adversas de medicamentos o bien estudiar la absorción, distribución, el metabolismo y la excreción de los medicamentos, para determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos".

Además, el mismo artículo determina que también se considerarán estudios clínicos los estudios observacionales con medicamentos referidos en el párrafo k) que se regirán por su propia normativa.

Esta denominación de estudio clínico obedece a un concepto muy extenso porque según la metodología empleada y características del estudio clínico en cuestión, podemos hablar de ensayos clínicos o estudios observacionales. Por lo general, en la práctica, cuando se sigue una metodología experimental hablamos de ensayos clínicos; en cambio, una metodología observacional implica hablar de estudio observacional. Se trata de una diferenciación que obedece fundamentalmente al papel que adopte el investigador (mayor o menor intervención). En este mismo sentido, CAYON DE LAS CUEVAS considera que los estudios clínicos pueden ser de dos tipos:[88]

[88] CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura…" ob. cit., pp. 78.

- Ensayos clínicos. Por su definición en la norma, vienen conceptualizados por la ausencia de práctica clínica habitual (en el diagnóstico, tratamiento o seguimiento), así como por la decisión de prescripción de medicamentos en investigación ligada a la inclusión del sujeto en el estudio. De forma que según el autor: es la nota de experimentalidad, por tanto, –por oposición a la habitualidad– la que permite integrar el concepto.
- Estudios observacionales. Serían aquellos en los que no concurren las características del ensayo, señalando como diferencia importante que el estudio observacional no se proyecta sobre productos sanitarios. Además, no se puede obviar que los estudios observacionales, también conocidos como estudios no intervencionales, tienen su regulación propia contemplada tanto a nivel legal como reglamentario.

A nivel legal, el TRLGURM en su artículo58 define el estudio observacional como aquel en que los medicamentos se prescriben de manera habitual de acuerdo con las condiciones que se establecen en la autorización. Señalando que la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no vendrá decidida previamente de antemano por el protocolo del ensayo, sino que vendrá determinada por la práctica habitual de la medicina.

Así las cosas, establece el artículo 58 que la decisión de prescribir un medicamento estará disociada de la de incluir al paciente en cuestión en un estudio y no se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica. Según el precepto se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

A nivel reglamentario, el RD 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano[89] define en su artículo 2.1.a) los estudios observacionales con medicamentos como aquella investigación que implique la recogida de datos individuales relativos a la salud de personas, siempre que no cumpla cualquiera de las condiciones requeridas para ser considerado ensayo clínico establecidas en el artículo 2.1.i) del RDEC y que se realice con la intención de: determinar los efectos beneficiosos de los medicamentos, sus factores modificadores incluyendo la perspectiva de los pacientes y los recursos usados para alcanzarlos; identificar y caracterizar las reacciones adversas de medicamentos y otros riesgos para la seguridad de los pacientes o bien para lograr información sobre los patrones de uso de medicamentos.

Así las cosas, los estudios observacionales con medicamentos deberán tener como finalidad complementar la información ya conocida del medicamento sin interferir en la práctica clínica habitual.

Con carácter general y realizando un breve apunte de los estudios observacionales con medicamentos, podemos afirmar que son aquellos estudios clínicos que tienen como objetivo fundamental la observación y registro de datos concretos sobre los que no existe ningún tipo de intervención resultando útiles para aumentar el conocimiento sobre la

[89] Ello sin menoscabo de lo establecido en el capítulo IV del RD 1090/2015 (intervención de los CEIMs), y en los artículos 18 (colaboración e intercambio de información entre la AEMPS y los CEIm), 47 (Registro español de estudios clínicos), y 48 (procedimiento para la publicación de un estudio en el REEc).

seguridad del medicamento. Encontramos diferentes tipos de estudios observacionales según sus características[90]:

a) Estudios descriptivos: pretenden responder a preguntas del tipo ¿quién?, ¿dónde?, ¿cuándo?. Se aproximan a la realidad con la descripción de un hecho.

Son estudios descriptivos los informes de casos (que se usan para describir un hallazgo raro y por lo general sirven para establecer hipótesis que posteriormente deben probarse mediante investigaciones posteriores. Se trata de estudios detallados de uno más eventos, generalmente menos de diez)[91] y las series de casos (similares a los anteriores, pero con más pacientes con una reacción adversa o enfermedad, y una exposición determinada. En ellos se intenta establecer una relación entre la enfermedad y la exposición para lo que se utilizan pruebas estadísticas, pero, a diferencia de los estudios analíticos, en este caso no hay grupo control para comparar).

b) Estudios analíticos: aquellos que pretenden conocer la realidad investigando razones y causas y verificando una hipótesis mediante la respuesta a la pregunta ¿cómo?

[90] De manera sencilla se definen y explican brevemente en https://www.universidadviu.com/es/actualidad/nuestros-expertos/que-es-un-estudio-observacional. También sobre estudios observacionales AGUILAR ROS, Antonio, AGUILAR AYANZ, Marina: "Investigación clínica…" ob. cit., pp. 64-66.

[91] En mismo texto refleja el siguiente ejemplo: en 1969 se publicó en el *New England of Medicine* un caso de hepatitis por halotano. Al demostrarse posteriormente la relación causa efecto, este fármaco se sustituyó por otros anestésicos menos tóxicos. Al ser un grupo reducido de pacientes y debido a la forma de seleccionarlos, las conclusiones de los informes de casos suelen estar influidas por sesgos.

Los más frecuentes son los estudios de cohortes (en los que se seleccionan grupos de sujetos que están expuestos a un tratamiento objeto del estudio y otros que no lo están, para evaluar la seguridad y efectos de un tratamiento y pueden ser prospectivos o retrospectivos)[92] y los estudios de casos y controles (se seleccionan dos grupos de sujetos, uno, con una determinada reacción adversa o efecto nocivo , que son los casos; el otro, los controles, se seleccionan aleatoriamente de la misma población que los casos pero sin presentar reacción adversa. La exposición al factor de riesgo en estudio que será el medicamento o tratamiento sospechoso durante un tiempo en ambos grupos, y previo al inicio de la reacción adversa. Por lo que su diseño es retrospectivo, ya que, en el momento de comenzar el estudio, los sucesos investigados ya han ocurrido).

Una propuesta intermedia entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales son los ensayos clínicos pragmáticos, en los que, tras la asignación aleatoria a los tratamientos, se sigue un procedimiento parecido al de los estudios observacionales.

4.3. El ensayo clínico como subtipo de estudio clínico

Una vez delimitado el ensayo clínico como una categoría de estudio clínico, procede acudir de nuevo a nuestro marco normativo para definir y caracterizar lo que entendemos por ensayo clínico.

[92] Su diseño puede ser prospectivo y, menos frecuentemente, retrospectivo. En el primer caso, los sucesos transcurren mientras están siendo investigados, mientras que, si los resultados se recogen de historias clínicas, investigando la presencia o ausencia del factor de riesgo para seleccionar la cohorte, y posteriormente ver la evolución en la propia historia clínica, el estudio sería retrospectivo.

Se define un ensayo clínico como un estudio clínico que reúne cualquiera de estas condiciones: a) el sujeto de ensayo se incorpora a una estrategia terapéutica que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro en cuestión; b) se decide prescribir un medicamento en investigación y además se incluye al sujeto en un estudio clínico o c) se utilizan procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual (artículo 2.1.i) del RDEC)[93].

Por su parte, el TRLGURM en el artículo 58, al que ya se ha hecho referencia previamente conceptualiza el ensayo clínico como:

> *"Toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia"*

Ambas definiciones nos permiten extraer las notas esenciales y comunes que caracterizan un ensayo clínico. Así podemos afirmar que un ensayo clínico es una categoría de estudio clínico en cuyo desarrollo, en seres humanos, se utilizan estrategias no habituales en la práctica clínica y, por tanto, tiene carácter experimental y forma parte de un proceso de investigación que se encuentra planificado, protocolizado y monitorizado[94].

[93] Los diferencia, además, de los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención que define en el artículo 2.1.j) del RDEC.

[94] VALLE DIAZ DE LA GUARDIA, Ana María, MARTÍN GARCÍA, Agustín, CALLEJA HERNANDEZ, Miguel Ángel, CABEZA BARRERA, José: "Investigación Clínica. El ensayo clínico" en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, p. 32.

El ensayo clínico se caracteriza también porque tiene como objetivo valorar los efectos, eficacia y seguridad de medicamentos, pero también de productos, sustancias o técnicas[95].

Interesa en este punto recoger una definición de ensayo clínico que resulta muy completa, ya que combina las características y requisitos legales que ostentan los ensayos clínicos con la interpretación que aporta la literatura. Desde esta perspectiva siguiendo a VALLE DIAZ DE LA GUARDIA y otros[96]: *"Un ensayo clínico es una evaluación experimental planificada realizada en humanos de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que pretende valorar su eficacia y seguridad. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son las investigaciones clínicas que más alta evidencia científica generan".*

En esta última definición, se puede apreciar que se recogen aspectos del ensayo clínico que aún no habían sido abordados como son las referencias a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados considerados, según la definición, como los más eficaces[97].

Por tanto, para alcanzar una comprensión integra de la terminología y de la definición recogida, resulta necesario llevar a cabo una clasificación

Los autores añaden las características de planificación tanto en el reclutamiento, en los criterios de inclusión, hipótesis, mecanismos de control, etc., como la monitorización.

[95] VALLE DIAZ DE LA GUARDIA, Ana María, MARTÍN GARCÍA, Agustín, CALLEJA HERNANDEZ, Miguel Ángel, CABEZA BARRERA, José: "Investigación Clínica. El ensayo…" ob. cit., p. 31.

[96] VALLE DIAZ DE LA GUARDIA, Ana María, MARTÍN GARCÍA, Agustín, CALLEJA HERNANDEZ, Miguel Ángel, CABEZA BARRERA, José: "Investigación Clínica. El ensayo…" ob. cit., p. 32.

[97] Así lo entienden también SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., p. 30.

de los tipos de ensayos clínicos que podemos encontrar atendiendo fundamentalmente a cuestiones metodológicas y de diseño.

4.4. Clasificación de los ensayos clínicos

4.4.1. *Criterios clasificatorios*

Los ensayos clínicos pueden clasificarse de distintas formas según el aspecto que consideremos, según su diseño, objetivo y fase[98]. En cualquier caso, cada uno de estos tipos de ensayo clínicos tiene una finalidad específica y será más de aplicación a una investigación u otra según el objetivo y finalidad de la misma. Así, podemos encontrar las siguientes clasificaciones en función de diferentes criterios:

- Según el propósito o nivel de desarrollo del fármaco, se clasifican en fases, desde la fase 0 a la IV.
- Según la técnica de enmascaramiento utilizada hablamos de ensayo abierto, ciego simple, doble ciego y triple ciego.
- Según la modalidad de tratamiento que se aplique (una modalidad o varias) pueden ser: paralelos o cruzados.
- Según el tratamiento evaluado: de intervención, de prevención, de diagnóstico, de calidad de vida.
- Según la determinación inicial del número de pacientes o no, podemos hablar de ensayos secuenciales (si viene determinado

[98] SANCHEZ-CARO, Javier: "Aspectos éticos de los ensayos clínicos", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos Clínicos en España: ética, normativa, metodología y aspectos prácticos,* Astellas Pharma S.A. y Master Line & Prodigio S.L., Madrid, 2010, pp. 59.

el número desde el comienzo) o no secuenciales (se comparan a medida que avanza el ensayo).

Además, especialmente clarificadora resulta también la clasificación según cuestiones metodológicas y de diseño[99], encontrando las distinciones que a continuación se señalan.

4.4.2. *Ensayos controlados y no controlados*

Esta clasificación depende del grupo de control con el que confrontar. Entendemos que el ensayo es controlado cuando el grupo de estudio se compara con otro grupo que se usa de control (al que se da placebo- lo que puede conllevar algún dilema ético- u otro tratamiento eficaz diferente al que se está evaluando). Los dos grupos se estudian a la vez. Son muy habituales en la fase III.

Los sujetos de estudio son asignados al menos a dos categorías de intervención o tratamiento de forma aleatoria y de forma simultánea; también el seguimiento es simultáneo. Como norma general un grupo recibe el tratamiento experimental y el otro recibe el mejor tratamiento disponible o ningún tratamiento activo. Por cuestiones éticas el comparador del tratamiento experimental será siempre el *gold standard* de tratamiento para la patología a la que va dirigida la nueva intervención. La comparación con una opción que no es la mejor disponible es inaceptable.

La comparación con el mejor tratamiento disponible permite conocer la situación de la nueva intervención en la terapéutica y determinar su eficacia y seguridad relativas. Cuando no existe un tratamiento de referencia o

[99] AGUILAR ROS, Antonio, AGUILAR AYANZ, Marina: "Investigación clínica…" ob. cit., pp. 59-60.

cuando se quiere conocer la verdadera magnitud, o efecto absoluto de la intervención experimental, el comparador elegido pudiera ser el placebo (preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero con la misma apariencia que el fármaco con el que se compara).

La Declaración de Helsinki establece muy bien las situaciones en las que el placebo se considera ético y son las que deben aplicarse cuando se diseña un ensayo clínico en el que se quiere utilizar como control[100].La propia Declaración en su última versión, recoge: "*Los beneficios, riesgos, cargas y eficacia de una nueva intervención deben evaluarse en comparación con los de la(s) mejor(es) intervención(es) probada(s), excepto en las siguientes circunstancias: a) Si no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o b) Si por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, el uso de cualquier intervención distinta de la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención es necesario para determinar la eficacia o la seguridad de una intervención; y los participantes que reciben una intervención distinta a la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no serán expuestos a riesgos adicionales de daños serios o irreversibles como resultado de no recibir la mejor intervención probada. Se debe tener sumo cuidado para evitar el abuso de esta opción."*

En cambio, los ensayos clínicos serán no controlados cuando lo que se compara es la eficacia o toxicidad de un medicamento en un grupo de sujetos con respecto a resultados de estudios o publicaciones anteriores. En un estudio no controlado, hay que tener en cuenta que el resultado

[100] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., pp.31-33.

estará influido además de por el tratamiento, entre otros factores, por la propia evolución de la enfermedad, por las diferencias entre pacientes y por la diferente atención médica prestada. Éstos suelen ser típicos en las fases I y II para investigar los intervalos de dosis toleradas o las características farmacocinéticas.

4.4.3. *Ensayos abiertos o cerrados*

Dicha distinción depende de las condiciones o requisitos que se hayan establecido en el protocolo. En los supuestos en que se puedan modificar las condiciones del estudio durante la realización del mismo para, por ejemplo, para solucionar imprevistos, hablamos de ensayos abiertos[101]. Se usan sobre todo en fases I y II y al modificarse características iniciales sus resultados pueden resultar menos concluyentes.

Por otro lado, hablamos de ensayo cerrado cuando las condiciones iniciales del protocolo no pueden ser modificadas. Se usa este modelo de diseño cuando la investigación se desarrolla en varios sitios a la vez (ensayos multicéntricos) puesto que si las condiciones cambiasen los resultados que se obtenidos en cada centro no se podrían evaluar de forma conjunta y global y generarían datos poco fiables.

4.4.4. *Ensayos de superioridad, no inferioridad, de bioequivalencia*

Esta clasificación dependerá si el objetivo a evaluar del nuevo tratamiento lo es frente al placebo o frente al tratamiento convencional.

[101] El término de ensayo clínico abierto no es muy preciso ya que también se utiliza para designar ensayos clínicos no controlados o ensayos clínicos sin enmascaramiento (no ciegos).

Los ensayos clínicos de superioridad pretenden demostrar que un nuevo tratamiento es más efectivo porque proporciona una ventaja significativa respecto al tratamiento convencional o respecto al placebo[102].

Los ensayos de no inferioridad, por su parte, tienen como objetivo demostrar que un nuevo tratamiento no resulta menos efectivo que el tratamiento estándar, dentro de un margen predeterminado. Se suelen realizar cuando lo que se quiere probar es que el nuevo tratamiento resulta, por lo menos, tan eficaz como el convencional, pero posee otras ventajas adicionales, por ejemplo, menos efectos secundarios[103].

Los ensayos de bioequivalencia[104] comparan dos formulaciones de un mismo principio activo para asegurar que presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir sin riesgo a equivocarse que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes[105].

---

[102] GONZÁLEZ-ANDRADE, Fabricio: "Consideraciones clínicas en la terapia con biológicos y biosimilares. Fármaco-vigilancia", en GONZÁLEZ-ANDRADE, Fabricio (coord.), *Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica,* Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador, 2017, pp. 80-82.

[103] WALKER, Jason: "Non-inferiority statistics and equivalence studies", *British Journal of Anaesthesia,* Vol. 19, nº 8, 2019, p. 267.

[104] MATAR, Pablo: "¿Qué significa biosimilaridad?", en GONZÁLEZ-ANDRADE, Fabricio (coord.), *Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica,* Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador, 2017, pp.49-50.

Sobre los concretos requisitos de la bioequivalencia *vid.* ANDRADE, Chittaranjan: "Bioequivalence of generic drugs: a simple explanation for a US Food and Drug Administration requirement". *The Journal of clinical psychiatry*, Vol. 76, nº 6, 2015, pp. 742-744.

[105] Cabe añadir que los medicamentos biosimilares son productos farmacológicos diferentes a los medicamentos genéricos, dado que estos últimos constituyen una copia exacta del producto de referencia, obtenida por síntesis química con el mismo principio activo que el original. Atendiendo a esta circunstancia, los biosimilares son nuevos medicamentos, sintetizados de forma

Cada tipo de estos ensayos es importante para distintos propósitos en la evaluación de tratamientos y medicamentos.

4.4.5. *Ensayos aleatorios*

La aleatorización es el proceso que se usa para distribuir a los participantes en diferentes grupos de tratamiento, con el objeto fundamental minimizar sesgos en selección y que los grupos puedan ser comparables, pues cualquier asignación sistemática como, por ejemplo, la asignación consecutiva a uno u otro grupo del ensayo realizadas por el investigador puede provocar la incorporación de sesgos inconscientes en la elección de los participantes conduciendo a interpretaciones viciadas de los resultados.

Así, los ensayos aleatorios, son aquellos en que tras fijar las condiciones de inclusión / exclusión de participantes en la muestra a investigar, la asignación a un grupo u otro de tratamientos se realiza de forma aleatoria, de manera que cada paciente tenga las mismas probabilidades de ser incluido en un grupo que en otro. Esta forma de asignar pacientes a los grupos es la que implica menos riesgo de sesgos en los resultados, como ya hemos indicado. Además, le confiere al diseño de la investigación un carácter experimental.

En teoría los pacientes proceden de la misma población y en principio la aleatorización asegura que las diferencias encontradas al final del

biológica, y producidos por un fabricante diferente al responsable del fármaco de referencia, utilizando para ello otras líneas celulares. Sobre estos fármacos, *vid.* OCHAGAVÍAS COLÁS, Juan Ignacio: "Los medicamentos biosimilares ante el espejo: ¿una solución en clave de equidad y de costes o el origen de próximos conflictos terapéuticos?", *Derecho y Salud,* Vol. 25 Extraordinario, 2015, pp. 149-157.

ensayo, si las hay, sean debidas a las intervenciones. Esta asignación debe ser impredecible, basada en el azar, y por supuesto desconocida para el investigador hasta que acabe el ensayo. No obstante, el método de aleatorización no garantiza totalmente que no exista alguna diferencia entre los grupos, sobre todo si el tamaño de la muestra es pequeño. Por ello, si alguna característica de los participantes es muy relevante en la evaluación de los resultados o existe algún factor pronóstico puede llevarse a cabo una asignación aleatorizada estratificada, lo que garantiza que los participantes con dichas características estén representados en los grupos de forma similar[106].

En síntesis, en estos ensayos los participantes se asignan "al azar" a diferentes grupos, por lo general un grupo experimental y otro de control, de forma que se minimiza el sesgo y se permite una evaluación más objetiva[107].

4.4.6. *Ensayos abiertos o ensayos ciegos*

En esta distinción, para que el ensayo pueda ser ciego es necesario, en cualquier caso, el enmascaramiento de los tratamientos, es decir, que tengan una apariencia semejante, de forma que, al administrarse a los sujetos, estos no sepan si están recibiendo uno u otro tratamiento.

El enmascaramiento, por tanto, se utiliza para evitar que al valorar la eficacia y la tolerabilidad de una intervención esté sesgada por la

[106] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., pp.31-33.

[107] El ejemplo clásico sería un ensayo para evaluar la eficacia de un nuevo medicamento frente a un placebo o tratamiento convencional.

subjetividad del médico o del participante. Es importante que no se conozca el grupo de tratamiento al que se ha asignado al sujeto de ensayo y por ello se utiliza esta técnica. Existen varios tipos de ensayo en función de cómo se lleve a cabo el enmascaramiento, siendo los más usados simple ciego y doble ciego. Según el nivel de enmascaramiento, podemos hablar de:

a) *Ensayo ciego o simple ciego*: en el supuesto que el paciente no conoce si el tratamiento que está recibiendo es experimental o el control.

b) *Ensayo doble ciego:* es el caso en que ni el paciente ni el investigador conocen el tratamiento que el sujeto recibe (si es el experimental o el control).

c) *Ensayo triple ciego*: se trata del supuesto en el cual quien analiza los datos tampoco conoce este aspecto.

En general, lo deseable es que el ensayo sea ciego. Resulta necesario subrayar que puede resultar complicado mantener el ciego, sobre todo si los efectos del tratamiento son claramente diferentes, por razones éticas o de tipo práctico. Por ello, lo que se intenta hacer en esos supuestos es una evaluación ciega por terceros, es decir, un médico que desconoce el tratamiento al que está sometido el sujeto hace la evaluación de los resultados de eficacia y de seguridad, pero es un médico diferente al médico encargado del seguimiento del paciente[108].

Cuando el enmascaramiento no entra en juego, el ensayo se clasifica como abierto.

[108] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., pp.31-33.

4.4.7. *Ensayo paralelo, cruzado o secuencial*

En los ensayos clínicos con diseño de grupos paralelos cada conjunto de participantes es asignado a un grupo de tratamiento o de control y permanecerán en ese grupo durante todo el estudio. Esto supone que los grupos no se cruzan y cada uno recibe un abordaje diferente. El diseño paralelo se utiliza para ensayos comparativos de forma que un grupo de pacientes recibe el tratamiento experimental mientras otro grupo recibe el tratamiento estándar, y si no existiera éste, recibiría un tratamiento placebo o simplemente no recibiría ningún tratamiento, aunque esto último plantea algunos problemas para valorar la eficacia real del tratamiento experimental.

En el diseño cruzado, en cambio, cada sujeto recibe de forma consecutiva cada uno de los tratamientos en el estudio. De esta forma, los participantes reciben los tratamientos en distintos momentos, es decir, cada sujeto o participante actúa como su propio control y tras un periodo de tiempo y de tratamiento "se cruza" al otro grupo y recibe el tratamiento contrario. Esta última modalidad de diseño puede plantear problemas éticos en algunas situaciones como, por ejemplo, cuando se cambia de tratamiento a un participante que había mejorado con el primero aplicado.

Por último, si el diseño del ensayo es secuencial, los participantes del grupo experimental y del grupo control entran en el estudio por pares (así, uno se asigna a un grupo y el otro al otro). Se analizan los datos y los resultados se suman a los obtenidos hasta ese momento. El número de participantes a incluir (número de la muestra) no está predeterminado, dependerá de los resultados que se vayan obteniendo. La principal característica de este es que es un tipo de ensayo en que los datos se van

analizando de forma continuada según se van recopilando, aunque no se haya obtenido toda la información completa. Ello permite adoptar decisiones intermedias en el proceso del estudio, como por ejemplo interrumpir el ensayo. Este tipo de diseños ostentan grandes ventajas como son la reducción de tiempo y coste, la seguridad y una gran valoración ética, sin embargo, presentan más complejidad estadística y más probabilidad de sesgos.

4.4.8. *Ensayos multicéntricos o unicéntricos*

En este tipo de diseños, el ensayo es multicéntrico si se realiza en dos o más centros de investigación u hospitales. Si fuese únicamente en un centro u hospital se denominaría unicéntrico.

La realización de ensayos multicéntricos permite obtener muestras más amplias y diversas. Como consecuencia presentan aspectos muy positivos como un incremento en el tamaño muestral, reducción de sesgos y mayor generalización de resultados al facilitar también la inclusión de grupos de población con características particulares. Frente a estos aspectos más positivos encontramos algunas desventajas como son el mayor coste pues llevan aparejada unida una logística especial al involucrar mayores recursos materiales y profesionales. También son más complejos organizativamente, pues se hacen necesarios unos controles de calidad específicos para poder garantizar que todos los centros actúen bajo los mismos protocolos y poder asegurar la validez del ensayo.

Así las cosas, en líneas generales, existe una consideración mayoritaria de que los ensayos controlados, cerrados, aleatorios, ciegos y cruzados son los más apropiados para una valoración objetiva de la eficacia y seguridad

de dos tratamientos, tienen menos sesgos y están expuestos a menos factores de confusión[109].

[109] SANCHEZ-CARO, Javier: "Aspectos éticos…" ob. cit., pp. 59 y AGUILAR ROS, Antonio, AGUILAR AYANZ, Marina: "Investigación clínica…" ob. cit., p.61.

CAPÍTULO SEGUNDO.

ESTRUCTURA DEL ENSAYO: ELEMENTOS SUBJETIVOS, OBJETIVOS Y PROCEDIMENTALES

1. ELEMENTOS SUBJETIVOS

1.1. La figura del contrato de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos con medicamentos tienen como una de sus características fundamentales que se desarrollan con sujetos humanos. Sin embargo, aunque a priori pudiese pensarse que los sujetos y los facultativos pertinentes son los únicos implicados; nada más lejos de la realidad. En los ensayos clínicos confluyen varios agentes siendo de gran trascendencia cada uno de ellos dentro del rol que desempeñan.

Las funciones de estos agentes junto con sus deberes, objetivos, aspiraciones e intereses hacen del desarrollo de los ensayos clínicos un camino complejo en el que no es infrecuente que exista contraposición de intereses entre los diferentes sujetos, siendo necesaria una ardua labor de coordinación entre todos ellos.

Cabe considerar en este punto que el contrato de ensayos clínicos tradicionalmente se ha considerado como un contrato "atípico"[110] pues si

[110] PAZ-ARES, Teresa, DARNA, Pablo: "Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos", 2006, pp. 4-5. Revisado y actualizado por COCINA ARRIETA, Beatriz: "Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos: una visión

bien en su día el ya derogado RD 223/2004 contenía referencias muy someras a la necesidades que exigía un contrato de ensayos clínicos, sin dotar de contenido las obligaciones de las partes más allá de una enumeración normativa cuya infracción, solo podría accionarse contractualmente frente al infractor cuando se incorporasen como obligaciones contractuales expresamente en el contrato. En caso contrario, dicha infracción solo podría ser objeto de sanción administrativa.

Explican PAZ-ARES, T. y DARNA, P.[111]que esa atipicidad del contrato de ensayos clínicos no impide que después de la aplicación del programa pactado por las partes incida el derecho administrativo (si el contrato tiene esa consideración) y los preceptos de obligaciones y contratos del Código Civil de forma que se pudiesen integrar lagunas o interpretar regulaciones oscuras.

Pues bien, a pesar de la gran regulación en la materia y también de las reformas normativas operadas con posterioridad, parece que, en términos generales, este tipo de contratos se pueden seguir considerando como atípicos. En el artículo 32.2 del RDEC se mantiene que:

> *"Las administraciones sanitarias competentes de cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de*

actualizada", Cuadernos de Derecho Farmacéutico. Especial 40 aniversario, 2022.

[111] Lo explican PAZ-ARES, Teresa, DARNA, Pablo: "Cuestiones jurídicas…" ob. cit., pp.4-5. "(artículo 108 de la Ley 22/1990 del Medicamento por remisión del artículo 48 del RD 223/2004). Y adviértase, además, que aquellas enumeraciones de responsabilidades pueden considerarse como criterios de asignación subjetiva de la responsabilidad legal del artículo 8 del RD 223/2004, para habilitar y cuantificar las acciones de regreso (artículo 1.145 CC), derivadas de la solidaridad establecida entre promotor, centro e investigador en los casos de ausencia o insuficiencia de cobertura del seguro obligatorio (artículo 8.3 RD 223/2004)."

financiación y acordarán un modelo de contrato único válido para todo el Sistema Nacional de Salud. Este modelo de contrato único será elaborado de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y deberá contar, con carácter previo a su utilización, con la aprobación de este".

A pesar de esta previsión, lo cierto es que en la práctica parece que sigue sin disponerse de un modelo de contrato de ensayos clínicos para todo el Sistema Nacional de Salud, ni tampoco existe un plazo previsto para contar con dicho modelo[112]. En cambio, sí que es creciente la tendencia a la uniformidad en el clausulado de este tipo de contratos y muchas CC.AA. han adoptado un modelo único o muy similar para sus distintos centros[113]. Además, aunque es cierto que no se encuentra solventado el tema de la homogeneidad en los contratos, sí que se han aliviado, como ya apuntamos, cargas burocráticas y se han agilizado los trámites de negociaciones[114].

Así las cosas, y por lo general los modelos de contratos de ensayos clínicos de nuestro país han de contemplar los siguientes aspectos[115]:

[112] COCINA ARRIETA, Beatriz: "Cuestiones jurídicas…" ob. cit.,

[113] PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Contrato de ensayos clínicos. Obligaciones y aspectos económicos", en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor (Navarra), 2021, p. 96 y RODELLAR TORRAS, Eduard: "La nueva regulación de los ensayos clínicos en España: algunas cuestiones prácticas de interés desde la perspectiva del promotor", *Derecho y Salud,* Vol. 26, nº extraordinario 1, 2016, pp. 40-47.

[114] COCINA ARRIETA, Beatriz: "Cuestiones jurídicas…" ob. cit., y RODELLAR TORRAS, Eduard: "La nueva regulación…" ob. cit., pp. 40-47.

[115] PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Contrato de ensayos…" ob. cit., p. 96.

identificación del ensayo clínico en cuestión, objeto del contrato, duración del mismo, identificación de cuáles son las partes firmantes y las obligaciones de las mismas, delimitación de los aspectos económicos incluyendo una memoria económica detallada y clausulado acerca del suministro de material. Además, debe pronunciarse sobre las posibilidades de modificación del contrato y de terminación anticipada, el seguro de daños y lo relativo la necesaria confidencialidad, protección de datos de carácter personal, derechos de propiedad industrial y sobre la propiedad de los datos y publicación de resultados.

El RDEC dedica cierta atención- aunque mínima -a los aspectos contractuales. En línea con su predecesor RD 223/2004, el artículo 32 establece que los aspectos económicos que estén relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre promotor y los distintos centros donde vaya a tener lugar el ensayo. No obstante, se añade un nuevo apartado respecto al RD previo según el cual no se podrá requerir por los centros importes adicionales a los previstos en la memoria económica que se haya aportado al CEIm, salvo los que se hubiesen aprobado según lo previsto en el artículo 31 y según lo estipulado en el artículo 16[116].

En cualquier caso, lo que sí es necesario es que queden detalladas y delimitadas las obligaciones, deberes, tareas y responsabilidades de cada parte incluyendo también la de los propios centros en lo relativo a aportación de recursos.

[116] El artículo 16 del RDEC se refiere a las normas generales de funcionamiento de los CEIm y artículo 31 a la continuación del tratamiento con un medicamento sin autorización de comercialización en España después de terminado el ensayo.

Al final, el contrato de ensayo clínico constituye un acuerdo entre todas las partes involucradas en el ensayo y regula los aspectos esenciales del mismo, como hemos señalado (datos, participantes, financiación, responsabilidades y derechos de las partes) y es fundamental para la protección de los derechos y garantizar el cumplimiento de toda la normativa vigente, garantizando que os ensayos sean éticos y seguros.

Si bien consideramos como agentes implicados, como no puede ser de otra manera, a las autoridades sanitarias reguladoras: AEMPS en España, EMA en Europa y FDA en Estados Unidos agencias reguladoras, así como a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. En este apartado nos centramos fundamentalmente en los sujetos que conforman las partes del contrato de ensayos clínicos, sin perjuicio del desarrollo del resto de intervinientes.

1.2. Las partes del contrato

1.2.1. *El promotor*

Son varios los agentes que intervienen en el contrato de ensayos clínicos con medicamentos: el promotor del ensayo, el centro sanitario, el investigador principal, la entidad de gestión, el monitor y, en ocasiones la organización de investigación por contrato (en inglés *Contract Research Organization*, CRO).

El promotor es la persona, organización o entidad responsable de la planificación, financiación, gestión y supervisión de un ensayo clínico. El promotor tiene la responsabilidad de garantizar que el ensayo se realice de acuerdo con las normativas éticas, científicas y regulatorias aplicables, y de asegurar la seguridad y el bienestar de los participantes. Así lo concibe

también el artículo 2 del RDEC en su apartado s) cuando define al promotor del ensayo clínico como aquel individuo, empresa, organización o institución que ostenta la responsabilidad de inicio, gestión y organización de la financiación de un ensayo clínico.

Por tanto, según esta definición podemos considerarlo prácticamente el "motor" del ensayo clínico en cuestión. Es la figura que inicia, gestiona y/u organiza la financiación de un ensayo, llanamente se puede decir que es el patrocinador del ensayo, o su impulsor[117]. En la mayoría de los casos (más de 75 por ciento)[118] el promotor es la industria farmacéutica. En los supuestos de investigación independiente, cuando se desarrolla por investigadores sin que participe la industria farmacéutica, el promotor puede ser el hospital, una organización científica, organizaciones sin ánimo de lucro, de organizaciones de sujeto s u otros investigadores[119].

El promotor del ensayo clínico tendrá numerosas funciones en el marco del desarrollo del ensayo clínico, y en general no será el encargado directo de la realización del ensayo salvo que su papel fuese el de investigador - promotor.

El artículo 39 de la misma norma detalla los aspectos relativos al promotor dejando establecido que este o bien su representante legal

[117] VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: "Responsabilidad del investigador en los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención bajo el nuevo Reglamento Europeo 536/2014", *Actualidad Jurídica Iberoamericana,* nº 3, 2015, p. 501.

[118] Noticias más recientes hablan de más del 86 por ciento. *Vid.* RUIZ SACRISTÁN, Fernando: "España, referencia mundial en ensayos clínicos", *Revista Española de Economía de la Salud,* 2023.

[119] VEGA GIL, Noelia, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Proceso del desarrollo de un medicamento y principales agentes implicados dentro de un ensayo clínico" en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2020, p.124.

deberá encontrarse establecido en uno de los Estados Miembros de la UE y al mismo le corresponde firmar las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al CEIm y a la AEMPS.

En el apartado tercero del mencionado artículo se detallan las responsabilidades del promotor que podemos sintetizar en esencia en funciones de: selección, vigilancia y control.

Así, según el mencionado artículo[120], el promotor se encargará de la puesta en marcha del ensayo y obtención de las autorizaciones necesarias para su inicio (artículo 39- e); de la selección junto con el investigador del personal que manejará y verificará los datos, conducirá el análisis estadístico y preparará los informes data managers, estadísticos y medical writers…) (artículo 39- l). Del mismo modo debe ocuparse del establecimiento y mantenimiento de un sistema que garantías y control de calidad (incluyendo documentación de acontecimientos adversos, recogida de datos, evaluación, comunicación…) acordes a las normas de buena práctica clínica y a lo establecido en la normativa (artículo 39- a); de la selección del investigador más adecuado al ensayo clínico y de firmar junto a el protocolo y cualquiera de sus modificaciones (artículo 39 b y c); de proporcionar información actualizada en relación al producto en investigación (artículo 39- d) y de comunicar las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 49 a 53. (artículo 39-i).

[120] Artículo 39 RDEC. *Vid.* CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS: "La investigación clínica en la obtención de nuevos medicamentos", 2022, pp. 18-19. Disponible en: https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2022/05/Punto-Farmacologico-160-Investigacion-clinica.pdf

Se especifica, además, que el promotor debe garantizar el cumplimiento de los requisitos de fabricación del producto en investigación, comparador o placebo según las normas de correcta fabricación con el envase adecuado y convenientemente etiquetado; la conservación y registro de muestras. (artículo 39- f); que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no suponga un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual (artículo 39- g); el suministro y envío gratuito de los medicamentos en investigación a los centros participantes; el registro de la medicación enviada, recibida, devuelta o destruida. (artículo 39-f).

En su caso también deberá acordar con el investigador, la dirección del centro y el CEIm modos de distribución alternativa en los casos en los que el centro no disponga de un Servicio de Farmacia. En este caso, será posible el envío de los medicamentos en investigación por el promotor al centro de investigación asumiendo el investigador de dicho centro las responsabilidades relativas a la correcta administración, custodia y entrega de dichos medicamentos, de acuerdo con lo especificado en el protocolo del estudio (artículo 39- ñ).

El informe final también es responsabilidad del promotor, así como la selección y designación del monitor que vigilará la marcha del ensayo (artículo 39- h).

Especialmente importante resulta la obligación relativa a la revisión y evaluación de la información sobre seguridad y eficacia del fármaco a lo largo de la investigación y proporcionar al investigador, a la AEMPS al CEIm, cualquier información relevante sobre el mismo (artículo 39- j); la de cumplir con sus obligaciones de indemnización por daños y perjuicios en los términos previstos en el artículo 9 del RDEC y con las obligaciones

que impone el Registro español de estudios clínicos para publicación de ensayos (artículo 39 -n) y la de proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador (artículo39-k).

Es importante subrayar que el promotor puede delegar la totalidad o parte de sus tareas a una tercera parte. De esa forma el promotor delega sus funciones, subcontratándolas, lo que da lugar a un buen número de suborganismos de gestión, entre los que podemos destacar:[121]

a) Clinical Trial Asistant: consiste en una figura encargada de aspectos de gestión en auxilio del promotor. Se ocupa tanto de lo relativo a gestión administrativa como de cuestiones de bases de datos y de documentación que se envían a Agencias gestoras y Comités Éticos.

b) Clinical Research Associate (CRA): se considera aquí lo que normalmente se ha conocido como "monitor" del ensayo clínico y que abordaremos en un apartado posterior. Se ocupa fundamentalmente del control de la investigación, es decir lo relativo a supervisión del cumplimiento del protocolo del ensayo, la comunicación directa con los investigadores y revisión de formularios de recogida de datos e incidencias, auditoria de las unidades de investigación, etc.

c) Data Manager: es lo que podríamos denominar gestor de datos e historias clínicas de los sujetos participantes en el ensayo.

d) Study coordinator: como su nombre indica se encarga de coordinar con el monitor profesionales, médicos, investigadores y sujeto s, y

[121] VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: "Responsabilidad del investigador…" ob. cit., pp. 500-501.

puede encargarse también de las unciones del gestor de datos, así como de resolver aquellas dudas que puedan ir apareciendo en el proceso.

e) Clinical Research Organization (CRO): nos referimos aquí a empresas gestoras especializadas en ensayos clínicos. Través de los CRO, es posible contratar desde el diseño del ensayo, la solicitud de permisos, la selección de personal, es decir, casi cualquier aspecto del desarrollo del mismo.

Todo ello, se conoce como externalización y, cómo es posible comprobar, podrá ser para funciones concretas, para un proyecto (si se externaliza un ensayo al completo) o por proceso (en el caso que se externaliza una fase concreta: contratos, análisis de datos…). Esta tercera parte puede ser otra institución u organismo, un particular o una organización de investigación por contrato (CRO) o bien organizaciones de gestión (en inglés, SMO)[122].

En línea con lo anterior las organizaciones de investigación por contrato también aparecen definidas en el RDEC como aquella persona física o jurídica que contrata el promotor para realizar funciones o deberes del mismo relacionados con el ensayo - artículo2.j).

En cualquier caso, la institución u organismo a quien se haya delegado la totalidad o parte de un ensayo debe contar con un sistema de garantía y control de calidad según el RDEC y, del mismo modo, todas las

[122] CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS: "La investigación clínica en la obtención de nuevos medicamentos", 2022, pp. 18-19. Disponible en: https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2022/05/Punto-Farmacologico-160-Investigacion-clinica.pdf

obligaciones del promotor en relación con las normas de buena práctica clínica se aplicarán al tercero con quien se haya contratado la externalización. No obstante, el promotor seguirá siendo responsable de garantizar que la realización y los datos finales del ensayo clínico se ajustan a lo dispuesto en el RDEC, por ello cualquier delegación de funciones del promotor tiene que quedar expresamente documentada en un contrato entre ambas partes.

Se puede dar también el supuesto en que un ensayo clínico tenga más de un promotor, es decir, que existan copromotores, en cuyo caso todos asumirán la responsabilidad del promotor que establece el RDEC salvo que alcancen otro acuerdo que siempre habrá de quedar reflejado en el contrato.

Así las cosas si existiesen varios copromotores todos tendrán la responsabilidad de designar: a) un promotor responsable para el cumplimiento de las obligaciones del promotor en cuanto a los procedimientos de autorización; b) un promotor responsable para ser el punto de contacto que reciba y responda todas las preguntas de los sujetos de ensayo, los investigadores, el CEIm o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios relacionadas con el ensayo clínico y c) un promotor responsable para aplicar las medidas correctoras que se le impongan[123].

El promotor y el investigador pueden ser la misma persona, pero, en supuestos de ensayos clínicos comerciales suele ocurrir que el promotor sea la empresa farmacéutica y en los no comerciales - aquellos en que los resultados no pueden ser usados por la industria farmacéutica- el promotor

[123] Artículo 39.8 del RDEC.

puede ser el propio investigador o estar promovido por organizaciones científicas, académicas, centros de investigación o asociaciones de voluntariado y en general sin ánimo de *lucro, financiadas con dinero público o de beneficencia*[124].

En síntesis, podemos concluir que las obligaciones y responsabilidades del promotor son fundamentalmente organizativas, de selección y gestión de recursos (humanos y materiales) y de permisos, así como la cobertura de responsabilidad legal y económica y la publicación de resultados.

1.2.2. *El centro sanitario*

Es el lugar en que se realiza el ensayo, allí se atenderá a los sujetos, se realizan intervenciones necesarias y se recoge la información relativa al mismo. Hablamos fundamentalmente de hospitales, clínicas y centros de investigación que cuenten con la infraestructura, requisitos y permisos necesarios para llevar a cabo investigaciones clínicas.

Por lo general, y aunque el RDEC no detalla un listado de obligaciones y responsabilidades del centro sanitario, el centro asumirá

[124] PERALTA FERNÁNDEZ, Galo y SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Contrato de ensayos…" ob. cit., pp. 94-95, explican que "a menudo estos ensayos se centran en intervenciones de bajo interés comercial como pueden ser medicamentos huérfanos, fármacos con patentes que han expirado o intervenciones no farmacológicas. En los ensayos clínicos comerciales el promotor es la industria propietaria de la información, resultados y propiedad industrial obtenidos, que suele utilizar los resultados con fines regulatorios y que por tanto tiene un interés crematístico en ellos. En éstos la financiación necesaria para el desarrollo del ensayo proviene de la propia industria farmacéutica".

Sobre esta tensión dialéctica, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Las patentes de medicamentos: entre la protección jurídica de la innovación, la disminución de costes y el acceso universal", *Actualidad Jurídica Aranzadi*, nº 817, 2011, p. 2.

responsabilidades relacionadas con la ejecución del ensayo como lo referente a la elaboración y dispensación de los fármacos, pruebas, información y relación con el paciente, etc. Destacan entre sus deberes más importantes el de la confidencialidad en el manejo de información[125].

1.2.3. *La entidad de gestión*

Una entidad de gestión de ensayos clínicos es una organización que se encarga de coordinar, facilitar y supervisar la ejecución de ensayos clínicos, asegurando que se cumplan todas las normativas legales, éticas y científicas durante su desarrollo. Estas entidades, generalmente institutos de investigación biomédica con forma de fundación o asociación, trabajan mano a mano con los promotores del ensayo (como empresas farmacéuticas, instituciones académicas u organismos gubernamentales) y con los centros de investigación (hospitales, clínicas, etc.).

De este modo, es la entidad, y no el centro hospitalario, la que realiza la gestión del contrato de cada ensayo clínico en sí mismo y de los aspectos económicos de ensayo. Normalmente son organizaciones sin ánimo de lucro que tienen como objetivo la gestión de la investigación en salud de hospitales y centros de investigación públicos.

Las entidades de gestión suelen encargarse de aspectos relativos a la gestión económica y administrativa, y del cumplimiento de todos los aspectos legales y éticos nacionales e internacionales. Entre sus funciones se incluyen preparación del contrato, gestión de firmas, facturación, pagos, ayuda en el diseño del protocolo del ensayo, administración de

[125] PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Contrato de ensayos…" ob. cit., pp-94-95.

presupuestos y en general gestión de los fondos provenientes de la ejecución del ensayo de acuerdo con las normas de la institución[126].

Entre sus objetivos también se encuentran impulsar la investigación, desarrollo e innovación, garantizar el acceso de profesionales a las investigaciones, política de búsqueda de financiación pública y privada para el desarrollo de proyectos y el fomento de la investigación y docencia mediante la formación de profesionales y la interconexión de los mismos.

Es importante remarcar que la entidad de gestión no es parte esencial del contrato sino meramente potencial. Es decir, su intervención parte de la premisa de una previa encomienda de gestión de la investigación clínica por parte del centro hospitalario. La mayor agilidad de la entidad de gestión, así como su autonomía presupuestaria, han venido propiciando su incorporación al contrato como parte del mismo. En este sentido, su participación se remunera por el promotor a través de los llamados costes indirectos (*overheads*), que suelen destinarse al mantenimiento de la propia institución y al fomento de la investigación del ecosistema a través de programas de dinamización.

1.3. Otros sujetos

1.3.1. *El investigador principal y otros investigadores*

El investigador principal constituye una figura clave en los ensayos clínicos dado que es el responsable de la ejecución y supervisión del ensayo en su centro, su papel es muy amplio en todo el proceso y comprende

[126] PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Contrato de ensayos…" ob. cit., p. 100.

desde el diseño del ensayo hasta la publicación de resultados. Como podremos comprobar y así se recoge también en el RDEC tiene una gran variedad de responsabilidades éticas, científicas y legales.

En relación a su perfil, el investigador principal suele ser un profesional con experiencia en investigación clínica -normalmente médico o científico- y con conocimientos en la cuestión investigada.

Encontramos en el RDEC varias definiciones en relación con la figura del investigador. En concreto el artículo2.1., en su apartado t), se refiere al "investigador" como *"persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos*", una definición que no resulta especialmente aclaratoria. No obstante, el apartado u) del mismo artículo es más concreta al referirse al "investigador principal" que define como: *"El investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos".*

El mencionado artículo 2 en su apartado segundo también alberga otras definiciones que ayudan a delimitar diferentes tipos de investigadores que se pueden encontrar en un ensayo clínico. Así en la letra f) del mencionado artículo, apartado segundo precisa la figura del "*investigador coordinador*", quien coordina-valga la redundancia- a todos los investigadores principales que participen; es el responsable de la coordinación de los investigadores d ellos centros que participan en un ensayo multicéntrico.

Otra definición relevante es la del "*investigador clínico contratado*", que es aquel investigador que cuenta con la titulación exigible para las funciones que se le asignan y que se contrata por el centro o la entidad de investigación para realizar uno o varios ensayos clínicos (artículo 2.2.g).

El investigador es el responsable de una investigación clínica. Es el profesional acreditado que actúa como gestor de las actividades concretas del ensayo en el centro de investigación de referencia[127] y normalmente, contará con un equipo a quien habrá de coordinar. En los supuestos en que un ensayo se lleve a cabo por un equipo, el investigador principal será el líder y el resto se pueden considerar co-investigadores. Se trata de una figura que, en muchas ocasiones, aparece ligada a la controversia que generan los costes de realización del ensayo clínico. Generalmente, un porcentaje de los costes totales del ensayo está destinado a cubrir los costes indirectos de la entidad de gestión (*overheads*). El porcentaje restante se divide, a *grosso modo*, entre la compensación para el fomento de la actividad investigadora y la compensación directa al equipo investigador. Este recelo viene motivado por causas como la presión que sufre muchas veces el investigador principal para reducir costes y optimizar recursos que podría afectar, por ejemplo, a la validez estadística de los resultados, y también puede venir motivada por los posibles conflictos de intereses en casos en los que el investigador principal tenga vínculos con determinados patrocinadores que pueden derivar en presiones y dilemas éticos. En España el investigador debe declarar los conflictos de intereses que pueda tener tanto con el promotor como con otras entidades y debe garantizar que los resultados del estudio se presenten de manera objetiva.

Así las cosas, la controversia sobre costes de ensayo, que son inevitables, y el papel de investigador muestra el complejo equilibrio entre económica, ética y responsabilidad pública y científica.

[127] VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: "Responsabilidad del investigador…" ob. cit., pp. 502-504.

Con carácter general, en el proceso de selección de un investigador o de un equipo de investigadores, el promotor suele tener un primer contacto telefónico donde explica la información básica del ensayo. En caso de que resulte interesado en el mismo, posteriormente tendría lugar la visita de selección. En ella se constata la validez del equipo y de las instalaciones para el proyecto concreto, el potencial reclutador, el cumplimiento de normas de Buena Práctica Clínica en aras a determinar si se selecciona el centro o el equipo investigador de que se trate. Luego, suele tener lugar una reunión de investigadores en la que participan el promotor, los investigadores y otras figuras como los monitores, previa al inicio del ensayo, con fines de motivación y de garantía de uniformidad entre todos los participantes[128].

Así las cosas, nos centramos aquí en el investigador principal como responsable del desarrollo de una investigación clínica, ya que a menudo es quien firma el contrato. Es importante recordar que el investigador principal es seleccionado por el promotor y que está vinculado al centro sanitario que es parte firmante.

El artículo 41 del RDEC, en relación con el perfil del investigador que se ha apuntado, establece que sólo podrá actuar como investigador un médico o bien una persona que España tenga una profesión reconocida para poder llevar a cabo investigaciones según su formación científica y experiencia sanitaria requerida. El apartado cuarto del mismo artículo incide en que toda persona que participe en el ensayo habrá de estar capacitada por su

[128] CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS: "La investigación clínica en la obtención de nuevos medicamentos", 2022. Disponible en: https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2022/05/Punto-Farmacologico-160-Investigacion-clinica.pdf

titulación, formación y experiencia para poder desarrollar las tareas que le competan.

Por ello, y para evitar posibles responsabilidades es posible afirmar que existen una suerte de requisitos que deben poder constatarse para poder hablar de la figura de investigador y que, en síntesis, estarán referidos a la cualificación necesaria relativa a formación y experiencia, a una evidente capacidad de reclutamiento para el número de sujetos necesarios y a la posibilidad de acreditación de que cuenta con las instalaciones y personal para poder desarrollar el ensayo en condiciones de seguridad y dentro del período establecido. De igual modo debe asegurar que ostenta la disposición del tiempo pertinente para la realización adecuada del ensayo según protocolo y, por supuesto, ha de contar con el dictamen favorable para el ensayo del comité ético y de las autoridades antes de su inicio. Ni el investigador ni los colaboradores pueden participar en la aprobación del ensayo del que vayan a formar parte.

Hablar del investigador también implica considerar sus responsabilidades en el marco del ensayo clínico. El artículo 41 que venimos abordado concreta, en su apartado tercero, las responsabilidades del investigador que se refieren, en esencia, a aspectos de coordinación y firma con el promotor del protocolo del ensayo y corresponsabilizarse con él del informe final del ensayo clínico; al conocimiento de los aspectos operativos del ensayo y, en especial, de las características de los medicamentos a investigar, a la gestión de los aspectos relativos a los datos- tanto en lo pertinente a la gestión de la información del ensayo como a la recogida de consentimientos informados según lo establecido en la normativa- confidencialidad de los datos y de la información que se obtenga del ensayo, del promotor o de los sujetos; comunicación de

acontecimientos adversos o comunicación al promotor de incumplimientos graves del protocolo, información al CEIm de la evolución del ensayo[129].

Así como el investigador es responsable de labores concretas en un centro de investigación el RDEC también recoge algunas particularidades que afectan al régimen de responsabilidad como el establecimiento de conceptos eventualmente indemnizables que alcanzarán las cantidades mínimas establecidas: 250.000€ como responsabilidad garantizada por sujeto de ensayo. Resulta destacable, en este sentido, la presunción legal de que los daños que sufra el sujeto durante el tiempo del ensayo y tras un año del mismo, se consideran del propio ensayo[130].

Aparte de estas peculiaridades, la responsabilidad civil del investigador seguirá el esquema tradicional de la misma, si bien cabe recordar que la misma se desvinculará de la responsabilidad administrativa, como explicaremos en otro capítulo, según la titularidad del centro de investigación y naturaleza de actividad que se desarrolle. De igual modo, la responsabilidad podrá ser contractual o de extracontractual según se considere que nace de la relación entre investigador-participante o si la causa de responsabilidad es externa a dicha relación, en cuyo caso y aplicando la teoría de unidad de culpa civil es posible que el deslinde entre ambas figuras no sea importante en el caso concreto.

No cabe olvidar que la responsabilidad será subjetiva, es decir, habrá de probarse una infracción concreta por parte del investigador de la *lex artis ad hoc*. La responsabilidad del investigador alcanzará la cantidad de

[129] Artículo 41.3 del RDEC; *Vid.* PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Contrato de ensayos…" ob. cit., p. 96.

[130] Constituyendo un límite a dicha presunción los riesgos que hubiesen sido comunicados al paciente y fuesen objeto de su consentimiento.

su seguro habitual y, si la misma no alcanza la indemnización fijada, la responsabilidad podrá ser solidaria entre: investigador, promotor y centro de investigación. Así el perjudicado podría dirigirse frente a cualquiera de ellos, sin perjuicio de una posterior acción de regreso entre ellos.

En el supuesto de un investigador coordinador si se han producido daños por algún miembro de su equipo o por varios, se suele adoptar la tesis de la solidaridad en caso de pluralidad de agentes en daño extracontractual, si bien la responsabilidad del investigador principal será directa sin perjuicio de una posterior acción de repetición[131].

Además de la responsabilidad civil que, como hemos visto, admite determinadas peculiaridades y de las administrativas, el investigador estará sujeto también a posibles responsabilidades penales.

Habiendo delimitado su responsabilidad, es importante señalar que el investigador principal podrá delegar tareas en algunos miembros del equipo. Esta encomienda de tareas deberá quedar constatada en una hoja de delegación de responsabilidades del investigador donde aparecerán los participantes y los investigadores colaboradores a quien se les haya delegado alguna función concreta, la cual también quedará reflejada en la misma hoja junto a las responsabilidades. Sin embargo, esta posibilidad no exime al investigador principal de ser responsable último de la realización del ensayo según la normativa vigente.

En este punto y con objeto de lograr una visión integral de la figura del investigador resulta interesante comentar las reflexiones que realiza la doctrina acerca del papel del investigador principal en los ensayos clínicos

[131] VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: "Responsabilidad del investigador…" ob. cit., pp. 502-504.

y que estructuran, siguiendo en una suerte de análisis, en fortalezas, debilidades, amenazas y oportunidades que supone la participación de un investigador principal en un ensayo clínico[132].

Las fortalezas se pueden definir, según GARCÍA PUIG, TORRES JIMENEZ y VELASCO GARCÍA[133], como las características propias del investigador principal que favorecen la realización del ensayo. Entre estas encontramos: el historial del investigador como elemento que atrae propuestas de investigación; el cuestionario de viabilidad completado para el promotor con información precisa en relación al equipo; el interés científico del ensayo como el elemento que refleja la motivación del equipo por un proyecto concreto y, por último, el compromiso con el promotor del ensayo clínico que se reflejará en la consecución de objetivos concretos.

Frente a las anteriores encontramos las debilidades, que serán aquellos elementos propios del investigador que pueden complicar la realización de un ensayo clínico. Aquí, los mencionados autores sitúan: los estudios competitivos[134] que pueden limitar la colaboración y compromiso con algún promotor; recursos e infraestructuras deficientes (siendo conscientes de que las necesidades serán diferentes según el tipo de estudio y también de la fase concreta que se desarrolle); la colaboración con empresas de investigación (ya que es frecuente que una CRO colabore con el ensayo

[132] Seguimos en este punto a GARCÍA PUIG, Juan, TORRES JIMENEZ, Rosa, VELASCO GARCÍA, Carolina: "El investigador principal del ensayo clínico. Reflexiones de un investigador principal: análisis DAFO", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 96-107.

[133] GARCÍA PUIG, Juan, TORRES JIMENEZ, Rosa, VELASCO GARCÍA, Carolina: "El investigador principal…" ob. cit., pp. 96-107.

[134] La posibilidad de que pueda haber ensayos clínicos competitivos coincidentes en el tiempo suele valorarse de forma negativa en los cuestionarios de viabilidad.

clínico contando con personal ajeno al promotor) y esto constituye un aspecto que para algunos investigadores complica en cierta medida la transferencia de información y de conocimiento entre el investigador y promotor al genera una estructura triple (investigador-promotor-CRO).

Por su parte las amenazas, se pueden definir como los aspectos externos al investigador principal que pueden constituir un obstáculo para el desarrollo de un ensayo clínico. En este sentido destacan dos: la competencia y la carga laboral, ya que participar en una investigación clínica supone un incremento de trabajo y responsabilidades que en el caso de la mayoría de profesionales no se ve compensada con menos carga asistencial, a lo que, además, se ha de sumar la participación desigual de los componentes de un servicio o grupo para el beneficio de todos.

Por último, oportunidades, serian aquellas características externas al investigador que pueden constituir un incentivo para realizar el ensayo clínico. Colaborar en un ensayo clínico puede implicar beneficios al profesional investigador. Los mencionados autores destacan: la contribución al desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos, aunque en la mayoría de las ocasiones los resultados obtenidos no sean los deseados; la obtención de recursos económicos derivada de la contraprestación económica que implica la colaboración en ensayos clínicos[135]; ahorro para el sistema sanitario puesto que muchos ensayos

[135] En la mayoría de los casos la contraprestación económica se recibe por la fundación vinculada al centro donde se realiza el ensayo. Si bien explican los autores que: *"La compensación económica derivada de la investigación clínica que se realiza en centros de titularidad pública, durante la jornada laboral, es un tema muy delicado con muchas aristas. Nosotros hemos procurado que nuestro tren (actividad relacionada con ensayos clínicos) siempre discurriese, para no descarrilar, por estas dos vías: a) la legalidad vigente y las normas intrahospitalarias, y b) la máxima transparencia en los asuntos económicos."*

clínicos comparan un nuevo fármaco frente a otro ya conocido y durante ese tiempo el promotor suele afrontar diferentes gastos (visitas médicas, pruebas complementarias, fármaco en investigación y normalmente su comparativo…); mejor control de la enfermedad y mejor relación médico-paciente sobre todo en supuestos de enfermedades crónicas donde también parece mejorar la complicidad médico paciente[136]; promoción de la actividad investigadora, al participar en un ensayo clínico aumenta la visibilidad tanto en ámbito nacional como internacional del investigador y su equipo, del centro, etc. , y puede atraer futuros proyectos.

A pesar de esta clasificación que acabamos de detallar en relación con los aspectos del investigador principal, los propios autores reconocen que lo que inicialmente puede considerarse un beneficio puede llegar a constituir una debilidad y viceversa, de igual forma que determinadas amenazas pueden llegar a constituir oportunidades de mejora.

1.3.2. *Los participantes como sujetos de ensayo*

1.3.2.a) Planeamiento

Como ya se intuye de la propia evolución del trabajo, sin perjuicio de la gran trascendencia de las partes que configuran el contrato y del investigador principal, existen otros agentes que necesariamente han de formar parte del ensayo para que los mismos puedan desarrollarse.

[136] También es destacable la experiencia desde el punto de vista humano de muchos pacientes que al participar en un ensayo clínico lo perciben como una oportunidad para contribuir a que otras personas puedan llegar a beneficiarse de mejoras en el tratamiento.

Es este punto es necesario trasladar la importancia de los participantes ("sujetos de ensayo" según su denominación legal) en el proceso del ensayo clínico, sin los cuales la investigación clínica no podría llevarse a cabo. El abordaje de los participantes supone uno de los aspectos principales del ensayo clínico, porque constituyen siempre la prioridad del ensayo. Hablar de sujetos en investigación y ensayos clínicos en ningún caso puede suponer hablar de un medio, esta idea ha de estar meridianamente clara en todos los implicados[137].

Cabe destacar que históricamente se ha considerado al participante como un elemento más bien pasivo dentro de la investigación (en el diseño, metodología y difusión de resultados)[138], sin embargo, esta perspectiva está cambiando. Si bien es cierto que tradicionalmente se entendía que los ensayos clínicos y la investigación eran un terreno esencialmente de los investigadores y científicos, considerando- quizá desde una perspectiva paternalista- que los sujetos no tenían las competencias y la experiencia pertinentes para entender realmente la trascendencia de todos los aspectos que se desarrollaban en un ensayo clínico. Sin embargo, lo cierto es que, la realización de los estudios clínicos se lleva a cabo con seres humanos, que tienen capacidad y voluntad propias[139].

Esta individualidad y dignidad de los sujetos que participan en un ensayo clínico suma un componente ético esencial a todo el proceso, que

[137] VEGA GIL, Noelia, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Proceso del desarrollo…" ob. cit., pp. 125-126.

[138] VEGA GIL, Noelia, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Proceso del desarrollo…" ob. cit., pp. 125-126 y ALONSO CARBONELL, Liuba, GARCÍA MILIAN, Ana Julia, LÓPEZ PUIG, Pedro: "La perspectiva del paciente del ensayo clínico"; *Revista Cubana de Salud Pública***,** Vol. 43, nº 3, 2017, p.375.

[139] DURÁN QUINTANA, José Antonio: "Investigación en Terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos", *Educación Médica,* Vol. 7, suplemento 1, 2004, pp. 51-52.

como hemos visto a través de la evolución histórica, no puede sortearse en ningún caso. Es más, acaba constituyendo el principal ingrediente, como se ha indicado, de este tipo de investigación. Así, está admitido desde el ámbito internacional y sus diferentes postulados sobre la materia que resultaría inválida toda investigación biomédica en seres humanos cualquiera que fuesen sus planteamientos científicos si no se cumplen los principios éticos vigentes. En este sentido subraya DURÁN QUINTANA:

> *"conviene destacar que las personas incluidas en un ensayo clínico (sanos o enfermos) son, cada uno de ellos, protagonistas individuales del mismo. Su papel es unipersonal e irrepetible. No es verdad, aunque así lo parezca, que constituyan un grupo formado por la simple adición de individuos. Muy al contrario, representan la coincidencia individualizada en un determinado tiempo y lugar de varias personas que acaban constituyendo un grupo. Que dicho grupo humano forme parte de un ensayo clínico y que en tal situación funcione como receptor de un medicamento o de un placebo, es una circunstancia que no invalida lo anterior".*

Y es que, aunque se hable en general de pacientes, cabe recordar, como también veremos en capítulos posteriores, que en determinadas fases del desarrollo de los ensayos clínicos pueden participar sujetos sanos, por ello, y así lo subraya la última versión de la Declaración de Helsinki, resulta más apropiado hablar de participantes.

Por su parte, el RDEC considera como sujeto de ensayo clínicos a toda persona que participe en el mismo, bien como receptor del medicamento en investigación bien como control [artículo 2.1.v)]. Así las cosas, partiendo de esta perspectiva, como sujetos del ensayo clínico encontramos a los voluntarios sanos y a los pacientes.

En relación a los *voluntarios sanos* son aquellos que no sufren enfermedades o patologías significativas, cuyo peso y edad estarían dentro de la franja requerida en el ensayo en cuestión, pero que, en cualquier caso, gocen de un estado mental que les permita comprender y consentir por escrito todo el proceso de investigación. Es importante subrayar que no obtienen beneficios terapéuticos derivados de la participación en el ensayo clínico, luego el riesgo que asuman ha de ser mínimo siendo conscientes, eso sí, de que en un marco de incertidumbre como el que nos movemos existen riesgos desconocidos e imprevisibles[140].

Son varios los motivos que llevan a para incluir voluntarios sanos en los ensayos clínicos[141] aunque en general el objetivo principal es disponer de información relacionada con la seguridad y posología antes de la administración del medicamento a quienes necesiten el tratamiento. No obstante, también hay algunas reticencias para incluir a este tipo de sujetos en la investigación clínica bien por la toxicidad de los fármacos que se estén estudiando o bien porque el medicamento o producto en cuestión que se investiga requiere que el participante sí que presente unas patologías concretas.

[140] ABAD SANTOS, Francisco; MARTÍNEZ SANCHO, Esther y GÁLVEZ MÚGICA, María Ángeles. "Ensayos clínico. Fases I y II*". El ensayo clínico en España*. Madrid, Farmaindustria, 2001, pp. 121-135.

[141] Siguiendo a los citados autores existen datos como: a) ausencia en los datos preclínicos de buenos indicadores en relación con un efecto terapéutico en pacientes; b) dificultad de justificar una monitorización intensiva e incluso molesta en pacientes, cuando no se espera un beneficio derivado de su participación en estos ensayos; c) mayor autonomía de los sujetos de ensayo; d) alteraciones farmacocinéticas imprevisibles que pueden producir ciertas patologías; e) confusión en los pacientes entre efectos de los medicamentos y síntomas de una enfermedad."

En relación con motivaciones específicas que lleven a un sujeto sano a tener interés en formar parte de una investigación clínica se puede hablar de varias causas: interés en ayudar, interés científico, curiosidad, búsqueda de nuevas experiencias, etc.

El sistema de reclutamiento de voluntarios sanos debe especificarse en el protocolo del ensayo clínico y en cualquier caso se exige, como para el paciente enfermo, la firma de un consentimiento informado y unos exámenes médicos antes de entrar a participar en el mismo (exploración física, historia clínica, determinadas pruebas clínicas...). Aunque pueda parecer simple, no todos los sujetos que se presentan a la participación del ensayo logran finalmente intervenir en el mismo.

En segundo término, los pacientes son sujetos con una patología concreta sobre la que se quiere investigar. La mayoría son personas comprendidas entre los 18 y los 65 años, con capacidad para comprender y consentir, pero dependerá también de las características del ensayo concreto que se desarrolle, pero habrá de garantizarse en todo caso el máximo respeto a los postulados éticos.

No obstante, existen determinados grupos que, por sus características particulares, pueden participar en ensayos clínicos, pero son especialmente vulnerables y resultan tributarios de una protección especial y medidas adicionales para garantizar el cumplimiento de todas las garantías éticas y jurídicas. Entre estos grupos encontramos: a los menores (neonatos, niños y adolescentes), los ancianos, las mujeres en situación de embarazo y lactancia y a las personas con capacidad modificada. Sobre su protección y especiales características nos pronunciaremos en un momento posterior.

El objetivo fundamental de la participación de todo tipo de pacientes en un ensayo clínico es, en esencia, el beneficio del acceso a medicamentos innovadores y más eficaces o incluso acceder a líneas de tratamiento que puedan ofrecerles alternativas terapéuticas eficaces y seguras frente a todo tipo de patologías en diferentes estados en que se pueda encontrar dicha patología en concreto y la persona en cuestión. La selección de los sujetos ha de ser justa, garantizando los derechos de los pacientes y buscando siempre su beneficio.

No obstante, los sujetos han de contar con unos derechos y compromisos de los que deben estar informados. En este sentido, el documento esencial es a hoja de información al paciente y el consentimiento informado que en el ámbito de la investigación clínica adquiere una especial relevancia respecto a la práctica asistencial.

En esta línea, resulta relevante subrayar los derechos de los participantes, entre los que encontramos [142] : información sobre los riesgos y beneficios importantes que se pueden esperar en dicho estudio, garantía de la confidencialidad de toda la información médica personal y de su identidad; conocimiento del plan del ensayo clínico en lo relativo al tiempo que llevará su participación, así como hacía donde se dirige el estudio, conocer cuál es el fin de su participación y si recibirá alguna compensación económica o reembolso por los gastos que pueda ocasionarle su participación. De igual modo, derecho a que se le comunique cualquier información personal o médica que pueda ser compartida con otros investigadores directamente involucrados con la investigación clínica, a

[142] VEGA GIL, Noelia, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Proceso del desarrollo…" ob. cit., pp.125-126.

resolver sus dudas con los médicos o investigadores y a obtener y conservar una copia del consentimiento firmado.

Por tanto, es evidente que la presencia de sujetos en los ensayos clínicos es fundamental para que la investigación pueda desarrollarse. En cambio, la atención que requieren los participantes y sujetos de los ensayos clínicos no ha de perjudicar a otros pacientes ni puede suponer una postergación de la asistencia sanitaria ordinaria, de la práctica clínica habitual. Esta alteración de la práctica clínica habitual de los pacientes se produce por varias cuestiones y es un aspecto importante dentro de la bioética y de la práctica clínica.

Este menoscabo de la asistencia sanitaria habitual puede deberse a varias causas. Por ejemplo, que exista una interferencia con el tratamiento habitual, lo que supone que el tratamiento ordinario del paciente se suspenda y se sustituya por uno experimental o un placebo, ello retrasaría la administración del tratamiento habitual, lo que es especialmente preocupante si el tratamiento experimental no ha demostrado ser tan efectivo como el tratamiento convencional. Si un ensayo clínico interfiere de forma significativa con el tratamiento habitual, puede considerarse poco ético, salvo que el ensayo esté justificado por un beneficio potencial muy grande que supere los riesgos. De igual forma puede producirse un menoscabo en la asistencia sanitaria ordinaria si el paciente recibe cuidados estándar limitados debido a los requisitos del ensayo lo que pone en riesgo al paciente si el ensayo no cubre sus necesidades clínicas, lo que contravendría el principio de no maleficencia. Además, puede postergarse la asistencia ordinaria porque se dé prioridad a los ensayos sobre la atención estándar.

Se puede comprobar que nos encontramos ante un ámbito que constituye un reto ético para el futuro. La ética de la investigación clínica implica que la investigación no debe comprometer la salud del paciente, de forma que los pacientes deben ser tratados con la máxima prioridad en cuanto a su bienestar y salud, incluso si están participando en un ensayo.

Finalmente, y, en relación con los voluntarios y sujetos que intervienen en un ensayo clínico, es importante subrayar la cuestión del reclutamiento. Si se quiere incrementar el reclutamiento de personas que participen, es necesario el replanteamiento de la cuestión abordada al principio del epígrafe relativa a otorgar un papel más activo a dichos sujetos puesto que, al final, son los agentes que sufren las consecuencias más inmediatas de las investigaciones. Es importante conocer la opinión de los sujetos involucrados y empatizar con su perspectiva, que será fundamental para que nuevos sujetos se animen a la participación en ensayos clínicos.

1.3.2.b) Reclutamiento y retención

Como decíamos en el apartado anterior el abordaje del paciente y de los sujetos que intervienen en un ensayo clínico implica hablar de la prioridad del ensayo clínico, sin ellos no sería viable la investigación. En numerosas ocasiones el reclutamiento y la retención de participantes en un ensayo clínico provocan enormes retrasos en el desarrollo de los mismos.

La participación de cualquier sujeto en un ensayo clínico comienza a través de denominado reclutamiento que es el resultado, tras la divulgación por medios autorizados, de la necesidad de incorporar sujetos en un ensayo. El número de pacientes o sujetos a reclutar constará en el

protocolo según las necesidades en ensayo, que previamente habrán sido objeto de análisis[143].

Los medios para conseguir sujetos pueden ir desde que el propio facultativo lo ofrezca al sujeto hasta el uso de la vía de la publicidad[144] para reclutamiento mediante carteles, anuncios, etc. En cualquier caso, el medio habrá de estar autorizado por el comité de ética de investigación del centro.

El reclutamiento de sujetos en un ensayo clínico incluye: la búsqueda de potenciales participantes que puedan llegar a ser elegidos, tratar todos los aspectos del ensayo con ellos de manera que quede constancia de la comprensión y voluntariedad por su parte de cara a la obtención posterior del consentimiento informado válido, evaluación física según protocolo e inscripción del participante, entre otras cuestiones[145].

No obstante, como ya hemos dicho, en numerosas ocasiones el reclutamiento y retención de participantes se convierten en cuestiones que complican la evolución del ensayo. Siguiendo a CHAUDHARI, RAVI, GOGTAY y THATTE es posible identificar algunos factores que dificultan el reclutamiento: como son la complejidad del protocolo de estudio, cuestiones socioculturales, horarios incompatibles, distancia geográfica, miedo a recibir placebo, desconfianza en el ensayo clínico por falta de

[143] *Vid.* MUGÜERZA, Pablo: "Patient selection, recruitment and screenning: selección, reclutamiento y cribado de los pacientes", en MUGÜERZA, Pablo, *Manual de traducción inglés-español de protocolos de ensayos clínicos,* Segunda edición, Fundación Dr. Antoni Esteve, 2019, pp. 146-161.

[144] Sobre la publicidad para el reclutamiento de pacientes *vid.* ROBLES GONZALEZ, Jorge, CASANUEVA DE LA CRUZ, Ariadna, MONCLÚS RUIZ, Jorge: "Publicidad del reclutamiento en ensayos clínicos con medicamentos", *Cuadernos de Derecho Farmacéutico,* nº 75, 2020, pp. 43-50.

[145] CHAUDHARI, Nayan, RAVI, Renju, GOGTAY, Nithya J., THATTE, Urmila M.: "Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions", *Perspectives in Clinical Research*, Vol. 11, nº 2, 2020, pp. 64-69.

información, por desánimo de su médico o por la creencia de que no traerá beneficio alguno, miedo a los eventos adversos[146]. Los mismos autores sistematizan los problemas del reclutamiento de pacientes en tres grupos diferentes: a) problemas relacionados con la salud de los sujetos, b) problemas relacionados con los sujetos participantes (raza, genero, ambiente sociocultural...) y c) problemas relacionados con los patrocinadores.

Por otro lado, la retención de sujetos en un ensayo clínico, entendida como la estrategia que se adopta para evitar el abandono de los participantes también constituye un gran reto de los mismos. El respeto al participante y también la realización de una labor de investigación previa que determine cuáles son las técnicas que permitan superar los obstáculos para la retención de sujetos son aspectos esenciales para ayudar a la permanencia de los sujetos en la investigación.

Desde esta perspectiva se valoran soluciones para el reclutamiento y retención de sujetos que permitan mantener el número adecuado de participantes para finalizar el ensayo clínico.

Las medidas de reclutamiento y retención deben comenzar desde el inicio del ensayo y las estrategias, que en su mayoría deberían ser proactivas, han de venir determinadas desde la fase de preparación del protocolo[147]. Las estrategias implicarán considerar las características demográficas y personales de los participantes (no es lo mismo un reclutamiento para un ensayo en adultos que para un ensayo pediátrico);

[146] En el mismo sentido MEZQUITA RAYA, Pedro, REYES GARCIA, Rebeca, DE TORRES SANCHEZ, Alejandra: "Estrategias de retención de pacientes en ensayos clínicos", *Endocrinología y Nutrición*, Vol. 62, nº 10, 2015, pp. 475-477.

[147] *Ibidem*, p. 476.

la motivación para participar (altruista, obtención de medicamentos...); métodos para motivar al sujeto.

Por tanto, todas estas estrategias habrían de adoptase en cada una de las fases del ensayo desde la fase de elaboración del protocolo (donde quedarán identificadas las partes, los criterios de elegibilidad, la complejidad del protocolo…); y también, en fase de selección del lugar de realización de ensayo clínico (que sea viable la realización, cuente con investigadores relevantes y con la experiencia necesaria, infraestructura, recursos); en la fase de comunicación con los participantes (poner de manifiesto la importancia del reclutamiento y de la retención de participantes, así como desarrollar un asesoramiento adecuado que elimine conceptos erróneos, entre otras). Recordatorios de citas, adaptación a las tecnologías que contribuyen a acelerar determinados procesos del ensayo pueden ser medidas de ayuda[148].

En cualquier caso, el reclutamiento y la retención de sujetos en los términos indicados suponen auténticos desafíos para el buen funcionamiento de los ensayos clínicos y, al igual que otros aspectos de los ensayos clínicos, plantean grandes dilemas éticos[149].

En el caso del reclutamiento los principales retos que se habrán de afrontar son, entre otros, el desconocimiento y el miedo a participar en ensayos clínicos y el miedo a la experimentación ante la incertidumbre que

[148] CHAUDHARI, Nayan, RAVI, Renju, GOGTAY, Nithya J., THATTE, Urmila M.: "Recruitment and retention of…" ob. cit., p. 68.

[149] Cabe mencionar aquí el problema en determinados países como EE. UU en los que los participantes se suman a los ensayos clínicos movidos por un interés de pura subsistencia económica o porque no tienen otra forma de acceso a tratamientos.

genera lo desconocido, así como los criterios de inclusión y exclusión que hay para participar en los ensayos que en ocasiones resultan muy severos.

Para hacer frente a estos retos son muy importantes, a nuestro juicio, las estrategias que se empleen, resultando esencial la educación de la sociedad en general, creando una verdadera "cultura de ensayos clínicos". Si se apuesta por la investigación es necesario dar un paso más, concienciando a la sociedad, en todos los niveles, sobre la importancia que tiene la investigación clínica y haciendo que se comprenda a fondo en qué consiste la misma. En esta labor puede ayudar el uso de colaboraciones con profesionales de la salud y llevar a cabo un proceso de consentimiento informado que respete todos los postulados vigentes. En relación a los sujetos es importante realizar un cribado adecuado y, en ocasiones, la compensación que recibirán por los gastos y el posible beneficio potencial del ensayo pueden incentivar la participación.

Respecto a la cuestión de la retención encontramos retos como son, en primer lugar, la falta de motivación debida a la carencia de resultados inmediatos y a la complejidad y duración que implica el proceso de ensayos clínicos. En segundo lugar, los efectos adversos que puedan sufrir los participantes y, en tercer lugar, la falta de tiempo ante la exigencia que supone la permanencia en el ensayo. Como antídotos a estos problemas cabe mencionar algunas estrategias: proporcionar una atención adecuada a los eventos adversos, de forma que el paciente o participante sienta apoyo, una buena red de comunicación y un buen seguimiento vía telefónica o con visitas. Flexibilizar y facilitar la participación (mediante horarios, trasportes, uso de nuevas tecnologías, etc.).

En síntesis, es posible afirmar que tanto el reclutamiento como la retención de sujetos durante la duración del ensayo clínico son aspectos

esenciales para el éxito del mismo. Llevar a cabo una planificación realista de estos aspectos y diseñar estrategias que contribuyan a su garantía contribuirán a mantener el número de sujetos adecuado, válido y previsto inicialmente para poder llevar a término el ensayo en cuestión.

1.3.2.c) Monitorización de ensayos clínicos

El artículo 2.2.i) del RDEC define la figura del monitor como aquel profesional elegido por el promotor, que se encuentra capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica y que se ocupa del seguimiento directo de la realización del ensayo. Es un vínculo esencial entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurran en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador.

Así definido el monitor realiza funciones esenciales en el marco del ensayo clínico pues se encarga de verificar que todos los procedimientos establecidos y que las medidas que haya que adoptar para asegurar el funcionamiento del ensayo se cumplan de modo adecuado. Para ello el monitor debe estar cualificado y contar con la adecuada preparación y lo ideal es que su formación esté certificada.

Dada la trascendencia de su papel el monitor habrá de tener conocimiento científico y/o clínico, formación específica en monitorización de ensayos clínicos, formación en buenas prácticas clínicas, sobre legislación en materia de ensayos clínicos, farmacovigilancia y notificación de eventos adversos, conocimiento profundo del protocolo, de la patología objeto de estudio, de los medicamentos en investigación y auxiliares

utilizados, de las herramientas de gestión y también sobre recogida de datos. Es decir, una visión global de todo el proyecto de investigación[150].

El artículo 40 del RDEC recoge las responsabilidades del monitor que podemos resumir en responsabilidades de garantía y control. Así deberá, verificar el cumplimiento del protocolo del ensayo y de sus modificaciones, trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo, y, en función del tipo de estudio, 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. Debe garantizar la adecuación al ensayo clínico del centro y de los investigadores que intervengan; asegurar la información y la comunicación entre investigador principal y promotor especialmente en lo relativo a la seguridad del ensayo, controlar la seguridad de almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación y deberá procurar la remisión de informes al promotor.

Estas responsabilidades van íntimamente ligadas, como no puede ser de otra forma, a los objetivos de la monitorización del ensayo que en esencia son lograr el buen desarrollo del ensayo clínico, el cumplimiento íntegro del protocolo, que los participantes gocen de todos sus derechos, bienestar y seguridad y que los datos obtenidos sean fiables. Es decir, que la realización del ensayo curse de acuerdo con el protocolo sus

[150] SANCHEZ MAGRO, Isabel, RIVAS PATERNA, Ana Belén: "La monitorización del ensayo clínico", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 209-226.

modificaciones, con las normas de buena práctica clínica y con la legislación vigente.

La monitorización se lleva a cabo mediante una serie de procedimientos y estrategias entre los que se encuentran, en primer lugar, la planificación de la monitorización, estableciendo frecuencia de visitas y la forma en qué se llevará a cabo la supervisión. En segundo término, deben comprobarse los datos y documentación que se vaya obteniendo en lo relativo a su verificación y calidad. También es preciso el control y manejo de los efectos adversos que han de notificarse a la AEMPS. Además, resultan necesarias visitas a los centros de investigación para vigilar el cumplimiento de normas y de BPC. Finalmente, se pueden llevar a cabo auditorías externas y también se realiza al final del ensayo una revisión final de los datos para asegurar la integridad de los resultados.

En el cumplimiento de estas actividades, como cabe pensar, no sólo se encuentran involucrados los monitores, también lo están investigadores y promotores que tiene la obligación de garantizar el cumplimiento de los procesos de monitorización que en ocasiones se ven a amenazados por las deviaciones de protocolo, por la distancia geográfica que pueda existir y por las limitaciones de recursos.

En los casos de "ensayos clínicos de bajo nivel de intervención" se adoptan normas menos rigurosas entre otros aspectos, en aquellos relacionados con la monitorización, el contenido del archivo maestro o la trazabilidad, sin menoscabo de la seguridad de los individuos que participan en ellos. Aunque se puede afirmar que la monitorización es "más ligera" no obsta para que esta siga siendo esencial para garantizar el cumplimiento de toda la normativa ética y científica. En estos supuestos resulta muy útil la monitorización remota.

No hay duda de que el ensayo clínico debe monitorizarse al completo, si bien como ya hemos señalado dicha monitorización puede realizarse por el promotor del estudio o por una persona contratada para ello por este, una CRO (*Contract Research Organization*). En cualquier caso, es un proceso fundamental para garantizar el alto estándar científico y ético de los procesos desarrollados en los ensayos clínicos y ayuda a detectar desviaciones o problemas de forma que se puedan solventar a tiempo.

1.3.2.d) ¿Derecho de reembolso de gastos sanitarios?

En este punto y relación al ámbito del contrato y obligaciones de las partes cabe plantear el debate que ha tenido lugar en ámbito judicial acerca de la consideración como urgencia vital en casos de pacientes terminales en ensayos clínicos.

Es paradigmático el caso de una paciente terminal que se sometió a un ensayo clínico y, con posterioridad al mismo, solicitó el reintegro de los gastos médicos soportados. Así, la STSJ (Social) del País Vasco, de 31 de enero de 2017[151] la cual estimó el recurso de suplicación interpuesto por la Administración y revoca la sentencia dictada por el Juzgado de lo Social núm. 4 de San Sebastián que condenó a la Administración al reintegro de los gastos médicos[152]. El TSJ determinó la improcedencia del reintegro a la paciente del importe de los servicios por ella abonados por pruebas de diagnóstico y operación quirúrgica, los cuales fueron prestados durante un ensayo clínico al que se sometió voluntariamente. De tal manera, pese a que padecía un tumor cerebral con alto grado de malignidad y una corta

[151] AS\2017\143.

[152] Se reclamó frente al Departamento de Salud del Gobierno Vasco y Osakidetza el abono de 26.605 euros en concepto de reintegro de gastos de asistencia sanitaria.

esperanza de vida, lo que podría admitir la urgencia vital, se concluye que los ensayos no están incluidos en la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud. Además, la actora había rechazado la misma intervención quirúrgica propuesta en el centro sanitario.

Estas circunstancias son explicitadas por el tribunal de la siguiente forma. En primer lugar, respecto a la posible urgencia vital y el abordaje clínico de la patología sufrida:

> *"…aun cuando admitamos por los datos que se han dado por probados -que dejan constancia de que, debido a la presencia de un tumor cerebral con un alto grado de malignidad y que se había reactivado por una recidiva, presentaba en las fechas referidas una esperanza de vida muy corta- la existencia de una situación de urgencia vital, y ello porque la jurisprudencia equipara el concepto de urgencia vital con una situación de riesgo de suma importancia o trascendencia, que es la que presentaba Dª María Consuelo cuando acudió a la CUN, sin embargo hemos de partir del origen de los gastos reclamados (…)*
>
> *(…) debemos partir de que la admisión de la cobertura de gastos pretendida solo tiene cabida sobre la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, es decir, sobre los métodos, actividades y recursos basados en el conocimiento y experimentación científica mediante los que se hacen efectivas las prestaciones sanitarias (artículo 2.1 del RD 1030/2006), pero sin que alcance a las técnicas, tecnologías o procedimientos cuya contribución eficaz a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o curación de las enfermedades, conservación o mejora de la esperanza de vida, autonomía y eliminación o*

disminución del dolor y el sufrimiento no estén suficientemente probadas, ni tampoco a las que se encuentren en fase de investigación clínica, salvo los autorizados para uso compasivo (artículo 5.4 del mismo RD)" (FJ 3).

Sentado lo anterior, el tribunal pone de manifiesto la libre participación de la paciente como sujeto de un ensayo clínico, sin que se pueda considerar dicha investigación clínica incluida en el conjunto de técnicas, tecnologías o procedimientos de la cartera de servicios comunes que pueden ser facilitadas por del Sistema Nacional de Salud. En este sentido, el tribunal concluye lo siguiente tras analizar las normas jurídicas de aplicación al caso:

"Pues bien, sin que de la interpretación conjunta de las normas referidas se desprenda que el tratamiento seguido en la CUN por Dª María Consuelo respondiera al uso compasivo de un medicamento no autorizado, que por definición se aplica de forma individual a quien no forma parte de un ensayo clínico, sino que respondió a su participación consentida en un ensayo clínico dirigido a investigar la eficacia de un determinado fármaco en relación a su enfermedad, investigación clínica que no forma parte de los métodos, actividades y recursos basados en el conocimiento y experimentación científica que integran el conjunto de técnicas, tecnologías o procedimientos de la cartera de servicios comunes que pueden ser facilitadas por del Sistema Nacional de Salud para hacer efectivas las prestaciones sanitarias, debemos estimar el recurso interpuesto por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco con la consiguiente

revocación de la sentencia recurrida y desestimación de la demanda origen de las presentes actuaciones" (FJ 3)[153].

2. ELEMENTOS OBJETIVOS

2.1. Ensayos clínicos con medicamentos

2.1.1. *Planteamiento*

Como es posible comprobar el desarrollo de los ensayos clínicos es un proceso complicado que hace necesarios permisos ineludibles para su desarrollo por parte de la AEMPS y de los CEIm. Se da respuesta así en nuestro país, mediante el RDEC, a la regulación armonizada que llega desde Europa, exigiéndose un sinfín de documentación, como se ha podido comprobar (manual de investigador, protocolo del estudio, ficha técnica del medicamento o producto sanitario en investigación, consentimiento informado, memoria económica…) para lograr un buen desarrollo de la investigación. Ello viene motivado dada la afectación directa de la investigación con medicamentos en la dignidad y salud de cada individuo por lo que ha de existir un estrecho seguimiento de cada paso dentro del proceso de un estudio clínico.

[153] Según se recoge en la sentencia, la cirugía de resección quirúrgica, de la que parecen desprenderse los gastos reclamados, ya le fue propuesta a la paciente por el Servicio de Oncología del Hospital de Donostia entre enero y febrero de 2015 con decisión final por su parte de no hacerla, y que dicha intervención finalmente quedó integrada en el tratamiento en estudio, que contemplaba el suministro antes y después de la misma del fármaco sujeto a experimentación (de forma gratuita y sin coste -por estar cubiertos por el estudio- de todos los procedimientos extraordinarios).

Así el proceso del ensayo comenzará con el planteamiento de la idea y de la pregunta que se quiere dar respuesta y finaliza con el análisis y presentación de resultados obtenido. Podemos afirmar que desde el inicio del desarrollo del mismo hasta que se puede disponer del mismo en las farmacias suele transcurrir entre seis y siete años que comprenden las fases de la I a la III y entre uno y dos años para revisión por las Agencias y el desarrollo del proceso de producción.

Para responder a las cuestiones que se pretenden resolver con el ensayo en cuestión, se propone un objetivo principal y varios objetivos secundarios tras los que se elige a la población de estudio junto a los tratamientos a utilizar. Más tarde, se desarrolla un protocolo (considerando aspectos legales, éticos y metodológicos), se recluta a sujetos y si el ensayo es aleatorizado se asignarán a un grupo u otro. Este protocolo, previo al inicio del ensayo tendrá que ser aprobado, como ya se ha indicado, tanto por la AEMPS como por el CEIm pertinente y una vez cuente con la valoración positiva de ambos se ejecutará según las normas de buena práctica clínica. Por último, se recogen datos y tras el análisis de los mismos se concluirá el resultado final[154].

Así las cosas, podemos diferenciar varias fases en los ensayos clínicos, que procedemos a desarrollar a continuación. Cada una de estas fases tiene una finalidad diferente y ayudará a responder a distintas cuestiones como pueden ser el funcionamiento del tratamiento, los riesgos concretos, los efectos secundarios o qué sujetos tienen más posibilidad de beneficio. Es importante reiterar que en cada fase intervienen múltiples agentes que

[154] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., pp. 33-38.

van desde el investigador, los sujetos de ensayo, los CEIm, el promotor, las Agencias, etc. Si bien han de trabajar perfectamente coordinados cada uno ha de tener clara su función de forma que desarrollen sus tareas con el máximo respeto a las normas legales y éticas.

El desarrollo de un fármaco tiene como finalidad mostrar la eficacia del mismo, establecer las dosis, condiciones generales y pautas en que habrán de aplicarse y determinar los efectos adversos y el balance riesgo/beneficio.

2.1.2. *Fases del desarrollo de los fármacos*

En general el desarrollo de un fármaco se clasifica en cuatro fases a lo largo de las cuales tiene lugar el ensayo clínico. No obstante, recientemente y para determinados fármacos, también podemos encontrar la fase 0.

2.1.2.a) Ensayos clínicos de fase 0

Son una categoría que se sitúan antes de la tradicional fase I. Se trata de un tipo de ensayo clínico desarrollado recientemente en respuesta a la "guía exploratoria de nuevos fármacos en investigación" de la FDA de Estados unidos y también son conocidos como "estudios de microdosis" o "estudios de dosis subterapeútica"

Su objetivo esencial es precipitar la evaluación clínica de nuevas moléculas. De esta forma se realizan las primeras pruebas en humanos con dosis subterapeúticas, con requisitos toxicológicos, de participación y de fabricación muy limitados de forma que podrían demostrarse los efectos del fármaco sobre el objetivo y la evaluación de las relaciones

farmacocinéticas-farmacodinámicas en humanos en una fase más temprana del desarrollo clínico, es decir, determinar cómo el cuerpo se comporta ante un fármaco (absorción, metabolización, eliminación…) y cómo dicho fármaco afecta al cuerpo. De esta forma se puede obtener información sobre cómo una pequeña cantidad del fármaco afecta al organismo sin llegar a usar niveles terapéuticos. Pretenden comprobar si un medicamento se comporta en el organismo de igual forma que en los estudios preclínicos y ayudan a determinar si una sustancia es prometedora para la continuación del estudio pues, aunque las cantidades son por debajo de los niveles terapéuticos, sí que aportan información toxicológica del fármaco[155].

Estos ensayos resultan especialmente relevantes en ensayos clínicos de fármacos contra el cáncer siendo la finalidad esencial de un ensayo clínico de cáncer en fase 0 establecer, lo antes posible (antes de que se haya acumulado un gran número de sujetos y expuestos a la posible toxicidad asociada al fármaco), si un agente está modulando su objetivo en un tumor y, en consecuencia, si el desarrollo clínico está garantizado.

2.1.2.b) Ensayos clínicos de fase I

Suponen el primer escalón en la investigación con medicamentos en seres humanos y abordan fundamentalmente cuestiones de

[155] KUMMAR, Shivaani, RUBINSTEIN, Larry, KINDERS, Robert, et al.: "Phase 0 Clinical Trials: Conceptions and Misconceptions", *The Cancer Journal*, Vol. 14, nº 3, 2008, p. 133. ACADEMIA EUROPEA DE PACIENTES: "Glosario", 2024. Disponible en: https://toolbox.eupati.eu/glosario/?lang=es y CONQUEST RESEARCH (2023): "Fases de ensayos clínicos el enfoque práctico de los requisitos de la FDA". Disponible en: https://conquestresearch.com/es/blog/enfoque-practico-a-los-requisitos-de-la-fda/

farmacocinética[156] y farmacodinamia[157]. Pretenden lograr información sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos de forma que se pueda orientar la pauta de administración en ensayos posteriores.

En esta fase se analizan normalmente los primeros exámenes en humanos, en general voluntarios sanos, no pacientes, para poder evaluar la tolerancia, evidencia de acciones farmacológicas, rango y regímenes seguros de dosificación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Sin embargo, no se evalúa en esta fase la eficacia del fármaco precisamente porque como se ha indicado, no se realiza en pacientes si no en voluntarios sanos[158].

Debido a que se suelen desarrollar en voluntarios sanos adultos también se les conoce como ensayos sin beneficio terapéutico. Ahora bien, si la sustancia se percibe de alto potencial de riesgo podría hacerse directamente en pacientes en los que sí que cabría esperar un beneficio terapéutico potencial que podría compensar el riesgo, aunque la eficacia no sea su objetivo principal. Se realizan en un número pequeño de personas, pues el criterio esencial es la seguridad, no la eficacia (entre 30 y 200) siendo los criterios de selección muy restringidos, con control médico, monitorización semi-intensiva y asistencia en caso de urgencia rápida[159].

[156] RAE: Estudio de la absorción distribución transformación y eliminación de un mecanismo en un organismo.

[157] Estudio de los procesos que sufre el cuerpo debido al fármaco y se refiere a las interacciones entre el fármaco y el receptor.

[158] IDOATE, Antonio, IDOIPE, Ángela: "Investigación y ensayos clínicos", *Farmacia Hospitalaria,* Madrid, 2002, p 332.

[159] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., p. 34.

Para llevarlos a cabo tendrá lugar la selección de participantes, según los criterios mencionados, se obtiene el consentimiento informado, se lleva a cabo un monitoreo de cerca de cada uno de los participantes para poder detectar cualquier efecto adverso- en cuyo caso podría interrumpirse o suspenderse el ensayo- se recogen datos farmacocinéticos y los resultados de esta fase que determinarán criterios de dosis máximas y de seguridad.

Los ensayos en esta fase, según la evaluación concreta que se lleve a cabo pueden ser: de microdosis (se orientan a la evaluación de la sustancia sin efectos terapéuticos, pueden considerarse parte de la fase 0), de dosis escalonadas (se pretende buscar cual es la dosis máxima tolerada) o bien de farmacocinética y farmacodinámica.

Por tanto, este momento concreto del ensayo clínico pretende dar respuestas a preguntas como: *¿Qué dosis podría considerarse segura? ¿Cómo afecta el nuevo fármaco al organismo humano?*

2.1.2.c) Ensayos clínicos de fase II

Se trata de ensayos que se ocupan de la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. En ellos el objetivo esencial es conseguir datos de eficacia, de forma que se logre determinar la relación entre dosis usada y eficacia obtenida fijando las que serán utilizadas en estudios posteriores de confirmación. Pueden servir como proceso para elegir fármacos que tengan verdadero potencial para ser desarrollados en la siguiente fase, fase III, además de complementar los datos obtenidos en la fase I y permiten optimizar dosis y reducir riesgos.

En general, en cuanto al diseño son ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos a distintos grupos de tratamiento.

Los sujetos que participan son pacientes, personas que padecen la enfermedad. Se realizan en un numero de sujetos bajo, pero mayor que en la fase previa (entre 200 y 500) de forma que se pueda estudiar una actividad biológica concreta. Los criterios de inclusión son muy restringidos escogiendo a grupos de pacientes seleccionados y evitando factores de confusión que pudieran dificultar la obtención de resultados concluyentes; así suelen evitarse la coexistencia en ellos de enfermedades de larga evolución o medicamentos concomitantes[160].

Los ensayos clínicos de fase II suelen tener una duración mayor que los de fase I pues se necesita más tiempo para obtener y evaluar los resultados. En ella se lleva a cabo una selección de participantes, se obtiene el consentimiento informado, se examina la eficacia mediante instrumentos como síntomas, analíticas, ...), se realiza el monitoreo y finalmente se evalúan los resultados.

Autores como IDOATE, A., IDOIPE A.[161] diferencian dentro de esta fase entre subtipos:

- La fase II "temprana" o "exploratoria" refleja los estudios iniciales (estudios piloto) para recabar la primera evidencia de la seguridad. Permiten decidir de antemano la viabilidad y la rentabilidad también de los estudios posteriores.

- En la fase II "tardía" se diseñan los estudios para dar respuestas definitivas a preguntas cruciales sobre la seguridad del fármaco y su

[160] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., p. 34.

[161] IDOATE, Antonio, IDOIPE, Ángela: "Investigación y …" ob. cit., p. 332.

utilidad terapéutica, exigiendo una monitorización rigurosa de cada sujeto, se centra más en la eficacia.

En esta fase se incluye los "estudios de búsqueda de dosis" en aras a determinar el balance entre la eficacia y la toxicidad según cantidad e intervalos de administración y también los "estudios de titulación de dosis", en estos la dosis se va incrementando en función de la respuesta obtenida por el sujeto.

Las preguntas que se pretenden responder serían: ¿Cuál es una dosis segura del fármaco? ¿tiene el fármaco efecto sobre la enfermedad?

2.1.2.d) Ensayos clínicos de fase III

Se realizan para probar si un tratamiento nuevo es seguro y funciona bien comparado con el tratamiento estándar y también son conocidos como estudios confirmatorios [162].

Constituyen, en esencia, una fase crítica en la que el objetivo esencial es la valoración de la eficacia y seguridad de un fármaco en circunstancias muy parecidas a la que existirían una vez el fármaco estuviese en el mercado. El fármaco que se investigue se comparará con tratamientos estándares que ya estén establecidos -si estos existiesen-, frente a otro tipo de terapias; frente a placebo o frente a ambos en aras a poder determinar evidencia de eficacia relativa.

Resulta fundamental en esta fase la determinación de la seguridad del medicamento en estudio, a corto y largo plazo. Se pretende que en este

[162] NATIONAL CANCER INSTITUTE (USA): "NCI Dictionary of Cancer Terms", 2025. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer

momento de la investigación clínica pueda conocerse la incidencia de los efectos secundarios y en qué sujetos afectarían más los mismos o qué sujetos pueden ser susceptibles de sufrir efectos secundarios menos frecuentes, más graves, etc. Los ensayos clínicos en fase III son un paso esencial para la autorización, registro, y comercialización de un fármaco, en unas dosis y con una indicación concreta. Por ello deberían ser controlados (preferiblemente doble ciego) y aleatorizados[163] , no obstante, dentro de esta fase los ensayos pueden ser:

a) *Comparativos*: en ellos, el fármaco experimental se compara con el tratamiento estándar para demostrar que es igual o más eficaz que el estándar.

b) *Con placebo:* pretenden confrontar el fármaco experimental, para demostrar que es beneficioso frente a la ausencia de tratamiento.

c) *Multicéntricos*: como ya se señaló anteriormente se realizan en varios centros de investigación, pueden ser incluso en otro país.

d) *Con intención de tratar* (ITT, en inglés: *Intention To Treat*), supone una estrategia que analiza los resultados de un grupo específico de sujetos que han sido asignados a un grupo de control, experimental, de placebo, etc.) Con independencia de si completaron o no lo estipulado. Son de gran impacto en la interpretación de resultados pues son un fiel reflejo de la realidad clínica.

Esta fase se lleva a cabo con sujetos, si bien en número muy superior al que conforman la fase anterior (de cientos a miles) y que representen la población a la que iría destinado el fármaco y suelen durar desde seis medes hasta dos años o incluso más. Con los resultados de esta fase, en

[163] IDOATE, Antonio, IDOIPE, Ángela: "Investigación y …" ob. cit., p. 332.

los que se apoya la demostración de la eficacia del estudio en cuestión se articula toda documentación para su presentación ante agencias reguladoras[164]. Es decir, los datos de esta fase se envían a las autoridades regulatorias (AEMPS, EMA, FDA) para solicitar la autorización de comercialización, por eso es una fase esencial para que el medicamento alcance el mercado.

El proceso es similar, en el sentido de que se seleccionan los participantes, se obtiene el consentimiento, se lleva a cabo un monitoreo y finalmente se evalúan los resultados.

Las preguntas a la que esta fase pretende responder serian: ¿Supone el nuevo agente o su nuevo uso una mejora respecto a lo existente?

2.1.2.e) Ensayos clínicos de fase IV

En ellos se estudian los efectos secundarios de un tratamiento nuevo a lo largo del tiempo después de su aprobación y comercialización. En estos ensayos, se buscan los efectos secundarios que no se observaron en los ensayos anteriores y quizás se estudie también la eficacia del tratamiento nuevo cuando se usa durante un período largo. En los ensayos clínicos de fase IV a veces se incluyen a miles de personas. También se denominan ensayos de vigilancia posterior a la comercialización (estudios post-marketing) y estudio clínico de fase IV[165].

[164] SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica…" ob. cit., p. 35.

[165] Definición del NATIONAL CANCER INSTITUTE (USA): "NCI Dictionary of Cancer Terms", 2025. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer

Se suelen realizar en condiciones habituales de uso y se pretende optimizar y definir el uso del fármaco, de forma que se puedan detectar los efectos secundarios a largo plazo y también los efectos del fármaco sobre la patología en sí misma. Por ello, es posible afirmar que en esta fase se lleva a cabo la farmacovigilancia del producto. Al igual que las demás, es una fase de gran importancia, porque en determinados casos los fármacos se retiran tras ser autorizados por reacciones adversas muy graves que solo se pueden detectar tras ser expuestos a un gran número de sujetos.

Estos ensayos pueden ser observacionales (no se interviene en el tratamiento, simplemente se realiza un seguimiento) o intervencionistas (se interviene en las dosis, administración u otros aspectos).

Podría considerarse que responde a preguntas del tipo ¿es realmente eficaz el fármaco?

2.1.3. *Finalización prematura de ensayos clínicos.*

La terminación prematura se produce cuando un ensayo clínico se detiene antes de lo planeado, antes de que se llegue a los criterios de valoración del ensayo previamente designados[166]. El RDEC prevé esta posibilidad que la define como "*terminación prematura de un ensayo clínico por cualquier motivo antes de que se cumplan las condiciones señaladas en el protocolo* [artículo 2. c)].

[166] Definición de la ACADEMIA EUROPEA DE PACIENTES: "Glosario", 2024. Disponible en: https://toolbox.eupati.eu/glosario/?lang=es

El mismo RDEC en su artículo 30 contempla la finalización, paralización temporal y la finalización anticipada de un ensayo clínico y presentación de resultados, estableciendo el deber del promotor de comunicar la fecha de finalización del ensayo clínico en España, la fecha de finalización en todos los países en que se haya realizado el ensayo, así como cualquier paralización temporal del ensayo y los resultados del mismo según los plazos y el procedimiento indicado en los artículos 37 y 38 del REUEC. En caso de finalización anticipada del ensayo, la comunicación indicará los motivos de dicha acción y especificará las medidas de seguimiento sin perjuicio de que posteriormente sea remitido el informe de resultados requerido en los anexos IV y V del REUEC. Esta información será transmitida a las autoridades sanitarias de las CC.AA. de acuerdo con lo especificado en el artículo 19 RDEC. La fecha de finalización del ensayo clínico y los motivos en el caso de finalización anticipada deberán ser publicados por la AEMPS.

En relación al proceso de finalización prematura de un ensayo clínico[167] en aquellos supuestos que permiten la detención tras un análisis provisional, el protocolo y el consentimiento informado deben incluir reglas claramente definidas para la interrupción. Además, se incorporarán disposiciones para el acceso continuado al tratamiento, si ello es beneficioso y necesario, una vez que se detenga el ensayo, como se describe en la Declaración de Helsinki; y para disminuir el sesgo un comité independiente debe tomar la decisión de si los datos obtenidos en ese análisis provisional cumplen con los criterios para la finalización. En la

[167] ACADEMIA EUROPEA DE PACIENTES: “Glosario”, 2024. Disponible en: https://toolbox.eupati.eu/glosario/?lang=es

mayoría de los casos, la detención de un ensayo clínico requiere la aprobación de los responsables médicos.

Son varias las causas por las que puede producirse la finalización prematura de los ensayos clínicos que, siguiendo a VARGAS CASTRILLÓN; TERLEIRA FERNÁNDEZ, y GÓMEZ OUTES[168] se pueden estructurar en cinco grupos: pérdida de interés estratégico, problemas logísticos, demostración prematura del beneficio, ausencia de beneficio y, por último, demostración prematura del daño; los desarrollamos en los siguientes párrafos.

En cuanto a la pérdida de interés estratégico por los resultados por el promotor a lo largo de un ensayo, puede obedecer a diversas causas como son un insuficiente potencial de mercado o por ejemplo autorización de otros fármacos que compiten en la misma indicación; es decir, puede deberse a motivos científicos lo que permitiría a las empresas reorientar el posicionamiento del producto perdiendo interés el ensayo clínico en cuestión. También puede deberse a motivos económicos, como que el principio activo de un medicamento comience a comercializarse como genérico lo que limita la rentabilidad comercial de nuevas indicaciones y de la búsqueda de nuevas pruebas que resalten el valor terapéutico del medicamento. Así en supuestos de grupos farmacológicos extensos, como indican los mencionados autores, el producto que primero logra demostrar beneficios relevantes en ciertas indicaciones suele acaparar una gran cuota de mercado y los que se comercializan con posterioridad difícilmente

[168] VARGAS CASTRILLÓN, Emilio, TERLEIRA FERNÁNDEZ, Ana Isabel, GÓMEZ OUTES, Antonio: "Cuestiones éticas y reguladoras de la finalización prematura de los ensayos clínicos. Causas, consecuencias y guías para la finalización prematura", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, p. 197.

pueden desplazarlo. Por ello, la empresa que demuestre antes los efectos favorables tendrá más probabilidades de alcanzar mejores puestos en el mercado y puede que al resto de compañías ya no les interese continuar con el ensayo y decidan poner fin al mismo.

En este sentido, es importante no olvidar la perspectiva ética y social, pues, al fin y al cabo, el promotor que desarrolla un ensayo también tiene unas responsabilidades con sujetos, investigadores, profesionales sanitarios y con la sociedad en general, a quienes habría que explicar los motivos de la finalización para no generar desconfianza en los procesos de ensayos clínicos ni en la labor asistencial.

En segundo lugar, un ensayo clínico puede finalizarse por problemas de reclutamiento y problemas logísticos, si el promotor determina que no es factible reclutar al número de sujetos previstos lo que, por otro lado, resulta relativamente frecuente, como se ha explicado previamente, sobre todo en ensayos que reúnen unas características determinadas. Aspectos como las dificultades relativas al reclutamiento o la falta de medios como son carencia de centros disponibles o de fondos deberían estar previstas con carácter previo al inicio del ensayo, pues si bien son cuestiones que pueden solventarse (prolongando el período de reclutamiento, ampliando el número de centros, modificando aspectos del protocolo como los criterios de inclusión/exclusión …) una vez iniciado el ensayo siempre son problemas más complejos de resolver.

Desde el punto de vista ético y social no resulta adecuado someter a riesgos a sujetos sin que se aporte ningún beneficio a la sociedad y, además, como es sabido los fondos para financiar estudios y ensayos

clínicos son limitados por lo que la viabilidad de los mismos debería ser evaluada previamente con detenimiento para no malgastar los mismos[169].

En tercer lugar, otra causa de finalización prematura de ensayo clínico seria la demostración prematura del beneficio en un análisis intermedio de forma que no sería ético continuar con el ensayo en los sujeto y sujetos que conformen el grupo de control si hay convicción de que uno de los tratamientos es más eficaz, no tiene sentido consumir recursos si ya existen ciertas certezas. El mayor riesgo que puede acontecer en estos casos es que se tengan por válidos resultados que luego resulten no ser correctos.

Cuando el tratamiento que se está estudiando no presenta el beneficio que se espera en las fases de control intermedias y se concluye que su continuación no evidenciaría diferencias relevantes respecto a otros tratamientos ya existentes, podemos hablar de otra causa de finalización prematura, ausencia de beneficio.

Muy relacionada con el motivo de finalización anterior, encontramos la demostración prematura del daño, cuando en el análisis intermedio el tratamiento refleja una elevada tasa de efectos adversos inaceptables en alguno de los grupos. En ocasiones también se pueden finalizar ensayos con carácter prematuro cuando se identifica un problema de seguridad o en otros ensayos clínicos o por la revisión de los mismos.

[169] Explican los autores pp.198-199 que en muchas ocasiones este tipo de problemas se produce porque cuando el ensayo clínico que tiene que enfrentarse a estos problemas es promovido por investigadores independientes, las soluciones se encuentran con mayor dificultad que si el estudio estuviera promovido una compañía farmacéutica. Esto se debe a que los investigadores independientes no suelen estar tan habituados a estas situaciones, ni disponer de tantos recursos como los que pueden tener las empresas farmacéuticas.

En cualquiera de los supuestos previos, que no son los únicos, pero sí los que destacamos siguiendo a los autores que hemos señalado, la decisión de finalizar prematuramente un ensayo clínico es muy complicada e implica sopesar detenidamente, tras un análisis profundo de todos los datos, la información disponible y actuar en consecuencia.

No obstante, es importante subrayar la relevancia de la publicación de todo este tipo de estudios en los que se indiquen las causas de finalización prematura del ensayo, incluso aunque fuese por motivos aparentemente negativos, ya que contribuyen a evitar y prevenir que otros investigadores puedan cometer los mismos fallos. Resulta claro, a nuestro juicio que la publicación de datos verídicos siempre contribuye al desarrollo de la ciencia.

2.2. Ensayos clínicos con productos sanitarios

Habiendo delimitado como objeto fundamental del presente trabajo el estudio de los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, y una vez llevada a cabo su clasificación como un subtipo de investigación clínica, diferenciándolos también de los estudios observacionales, resulta imprescindible la distinción de los ensayos clínicos con medicamentos de la investigación que se realiza con productos sanitarios dada su gran trascendencia en el ámbito de la investigación sanitaria y la importancia de los mismos en la prestación de asistencia sanitaria, que además se incrementa con el creciente uso de la IA.

De hecho, tan solo en la UE existen más de quinientos mil tipos de dispositivos médicos en el mercado como: tiritas, implantes, lentes de contacto, test de control de embarazo, dispositivos que miden la glucosa,

etc.[170] . Un sinfín de productos que son esenciales en la prestación de asistencia sanitaria desde el punto de vista de diagnóstico, prevención, control y tratamiento; hasta el punto que muchos constituyen elementos de gran importancia para salvar vidas.

En la UE el ámbito de los productos sanitarios constituye un sector creciente, innovador y competitivo donde el papel de las medianas y pequeñas empresas es trascendental. Por ello, se hizo necesaria una regulación que actualizase, concretase y clarificase el marco normativo al respecto. La prioridad, en este sentido, era garantizar la transparencia y sostenibilidad, así como el alto nivel de seguridad del sujeto, al tiempo que se apoyase la innovación.

De esa forma, en 2017 se adoptaron nuevos actos legislativos sobre productos sanitarios y productos para diagnóstico in vitro y en mayo de ese mismo año entraron en vigor dos nuevos reglamentos sobre productos sanitarios y productos sanitarios para diagnóstico in vitro:[171]

- Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre productos sanitarios, por el que se modifica la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el

[170] COMISIÓN EUROPEA: "Medical Devices – Sector: Overview", 2025. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/overview_en

[171] Exposición de motivos del RDPS. *Vid.* también CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "The medical device registration systems after clinical investigation of its properties at the European level and its impact on the Spanish Law", *Ius et Salus; Rivista di Diritto Sanitario e Farmaceutico*, nº 2, 2021, pp. 22 y 23, que destaca como novedades la exigencia de procesos más estrictos para la comercialización y puesta en el mercado de los productos sanitarios; la clarificación de las obligaciones y responsabilidades de los agentes económicos; el refuerzo del seguimiento, la vigilancia y el control post-comercialización de los productos sanitarios; la mayor transparencia y trazabilidad; y la mejora de la coordinación y la cooperación administrativa.

Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y se derogan Directivas del Consejo 90/385/CEE y 93/42/CEE (en adelante REUPS).

- Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se deroga la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión.

Resulta significativo lo expuesto el considerando segundo del REUPS cuando indica que:

> *"El presente Reglamento tiene por objeto garantizar el buen funcionamiento del mercado interior por lo que se refiere a los productos sanitarios, tomando como base un elevado nivel de protección de la salud de pacientes y usuarios y teniendo en cuenta los intereses de las pequeñas y medianas empresas que desarrollan sus actividades en este sector. Al mismo tiempo, el presente Reglamento fija normas elevadas de calidad y seguridad para los productos sanitarios con objeto de responder a las preocupaciones comunes de seguridad que plantean. Ambos objetivos se persiguen simultánea e indisociablemente, y revisten la misma importancia. Por lo que se refiere al artículo 114 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (TFUE), el presente Reglamento armoniza las normas aplicables a la introducción en el mercado y la puesta en servicio en la Unión de productos sanitarios y sus accesorios, permitiendo así que se acojan al principio de libre circulación de mercancías. En cuanto al artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE, el presente Reglamento fija normas elevadas de calidad y seguridad para los productos sanitarios, garantizando, entre otras cosas, que los datos generados en investigaciones clínicas sean*

fiables y sólidos y que se proteja la seguridad de los sujetos que participen en dichas investigaciones".

En nuestro país la regulación de los productos sanitarios, delimitada por el marco europeo queda configurada en esencia por el RD 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios (en adelante, RDPS), aunque también deben tenerse en cuenta algunos aspectos contenidos en el RDEC y en el anterior RD 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, que conserva vigencia en determinados aspectos[172].

Sin ánimo de profundizar ahora en lo que constituye el marco jurídico de los productos sanitarios, pues dada su especificidad y extensión sería objeto de otro trabajo de investigación independiente, sí que procede detenerse en los principales aspectos relacionados con la catalogación e

[172] Norma derogada, con efectos de 23 de marzo de 2023, por la disposición derogatoria única. 1.a) del RDPS de 2023, con las siguientes excepciones:

1.º Los artículos 30, 31 y 32 y las obligaciones relativas a la vigilancia y las investigaciones clínicas previstas en los correspondientes anexos, que quedan derogados con efectos a partir de la fecha posterior de las mencionadas en el apartado 3.d) del artículo 123, del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017.

2.º Los apartados 5 y 6 del artículo 19, los artículos 22, 23, 24 y 25 y la notificación de certificados previstas en los correspondientes anexos, que quedan derogados con efectos a partir de los dieciocho meses después de la fecha posterior de las mencionadas en el apartado 3.d) del artículo 123, del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017.

3.º El articulo 33 relativo a las tarjetas de implantación mientras que los productos se sigan introduciendo en el mercado y comercializando de acuerdo a lo establecido en los apartados 3 y 4 del artículo 120 del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017.

Los preceptos relativos a organismos notificados y a la publicidad, promoción, incentivos y patrocinio de reuniones científicas y los relativos a productos sanitarios para el diagnóstico *in vitro,* mantienen su vigencia hasta el desarrollo de su legislación específica.

investigación clínica con productos sanitarios en aras, fundamentalmente, a su distinción respecto a la investigación clínica con medicamentos.

Así, el RDPS de 2023 sobre productos sanitarios que sustituye a los reales decretos de productos sanitarios (RD 1591/2009) y de productos sanitarios implantables activos (RD 1616/2009), introduce modificaciones en la legislación nacional de productos sanitarios, con el objetivo de hacer posible la aplicación del REUPS y desarrollar aquellos aspectos que el mismo deja reservados a la legislación nacional.

Este nuevo RDPS recoge dentro de su objeto (artículo 1) la investigación clínica con productos sanitarios y dedica el capítulo VII a la regulación de aspectos relativos a la investigación clínica con productos sanitarios estableciendo también el régimen lingüístico y la aprobación por los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos puesto que considera la investigación clínica una de las etapas cruciales en el desarrollo de nuevos productos o de nuevas aplicaciones.

Previo a la determinación de los requisitos relacionados con investigación clínica con productos sanitarios el artículo 2 del mismo RDPS establece se remite a las definiciones contenidas en el REUPS.

Así las cosas, para determinar que consideramos como producto sanitario hay que acudir a la definición del artículo 2 del mencionado Reglamento, que considera producto sanitario a *"todo instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, implante, reactivo, material u otro artículo destinado por el fabricante a ser utilizado en personas, por separado o en combinación"* que tenga alguno de los siguientes fines: a) diagnóstico, prevención, seguimiento, predicción, pronóstico, tratamiento o alivio de una enfermedad, b) diagnóstico, seguimiento, tratamiento,

alivio o compensación de una lesión o de una discapacidad, c) investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso o estado fisiológico o patológico, d) obtención de información mediante el examen in vitro de muestras procedentes del cuerpo humano, incluyendo donaciones de órganos, sangre y tejidos, y que no ejerce su acción principal prevista en el interior o en la superficie del cuerpo humano por mecanismos farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales mecanismos.

Además, el Reglamento también considera productos sanitarios: a los productos de control y apoyo a la concepción y a los destinados a la limpieza, desinfección y esterilización de aquellos productos previstos en el artículo 1.4.

Se puede comprobar, por tanto, que el mundo de los productos sanitarios es realmente amplísimo y ello obliga a establecer una clasificación en relación a los mismos que se localiza en el artículo 51 del REUPS. Los productos se diferenciarán en las clases I, IIa, IIb y III, teniendo en cuenta la finalidad prevista de los productos y sus riesgos inherentes. La clasificación se llevará a cabo de conformidad con el anexo VIII del mencionado Reglamento. En líneas generales podemos decir que los productos sanitarios se clasifican en cuatro grandes grupos[173]:

a) Clase I: *riesgo bajo*. Son aquellos productos sanitarios que no entran en contacto directo con el paciente, los que entran en contacto con piel no

[173] GOVERN DE LES ILLES BALEARS: "Control de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tipos de productos sanitarios", 2025. Disponible en: https://www.caib.es/sites/productessanitaris/es/tipos-de-productos-sanitarios/

lesionada o aquellos que se introducen por la nariz o la boca y cumplen una función efímera (gafas, muletas…).

b) Clase II A: *riesgo moderado*. Es una clase que viene conformada por los productos que se introducen en el cuerpo de forma temporal o aquellos que proporcionen sustancias o energía, o que modifiquen algún proceso fisiológico sin que esto entrañe un riesgo para el sujeto (lentes de contacto, sondas, audífonos...).

c) Clase II B: *riesgo importante*. En este grupo se sitúan productos implantables, aquellos que alteren procesos fisiológicos con mayor gravedad, destinados a determinados diagnósticos (desfibriladores externos, láseres quirúrgicos, equipos para terapias por radiación, preservativos…).

d) Clase III: *riesgo elevado*. Por último encontramos a aquellos que entran en contacto con el sistema nervioso central o circulatorio, que se absorben o que incluyen medicinas (prótesis, catéteres, suturas absorbibles, preservativos con espermicida, *stents*).

El anexo VIII que resulta de gran relevancia en aras a la clasificación de los productos sanitarios recoge una serie de definiciones específicas para la aplicación de reglas de clasificación (según la duración del uso, productos invasivos y activos) y luego establece un total de veintidós reglas en relación a las normas de aplicación de las reglas de clasificación de los diferentes tipos de productos, lo que determinara su tratamiento.

Por tanto, el capítulo III del anexo VIII del REUPS contempla reglas de clasificación en las que distingue entre productos no invasivos e invasivos, así como activos que tienen reglas adicionales para productos concretos y situaciones específicas. Así de forma resumida:

a) Sobre productos no invasivos:

- Regla 1: los productos no invasivos se clasifican en clase I salvo que se aplique otra de las reglas específicas prevista.

- Regla 2: los productos que Esten destinados a la conducción o almacenamiento de sangre, tejidos o líquido, que se conecten a productos activos o estén destinados a ciertas funciones se clasifican en clase IIa o IIb.

- Regla 3: aquellos que se destinan a modificar la composición biológica o química de sustancias corporales se clasifican en clase IIb, salvo tratamientos que supongan infiltración o centrifugación que estarán en clase IIa. Los productos no invasivos consistentes en una sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada in vitro en contacto directo con células, tejidos u órganos extraídos del cuerpo humano o usados in vitro con embriones humanos antes de su implantación o administración en el cuerpo se clasifican en la clase III.

-Regla 4: los productos no invasivos que entren en contacto con la piel o la membrana mucosa lesionadas se clasifican según la naturaleza o severidad de la lesión.

b) Sobre productos invasivos:

-Regla 5: los que están relacionados con orificios corporales se clasifican según uso pasajero, corto o prolongado, con algunas excepciones para áreas concretas del cuerpo.

-Reglas 6 a 8: los productos quirúrgicos que sean invasivos, se clasifican igualmente según la duración de su uso con características especiales para uso dental, para el sistema circulatorio, nervioso, cardiaco y aquellos que suministran energía o medicamentos.

c) Sobre productos activos:

-Reglas 9 a 13: los que suministran o intercambian energía se clasifican según riesgo para el sujeto del mismo modo los programas informáticos también según el riesgo para el paciente.

d) Casos especiales:

-Reglas 14-22: están previstas para productos que tienen sustancias con propiedades farmacológicas, de desinfección, anticonceptivos, nanomateriales y productos terapéuticos con función diagnóstica integrada, y aquellos productos fabricados utilizando células o tejidos de origen animal, o sus derivados, que sean inviables; los invasivos en relación con los orificios según sean quirúrgicos o no.

El objetivo esencial de estas reglas es lograr una clasificación adecuada de los productos sanitarios según su uso, sus características y los riesgos que supongan para los pacientes de forma que se garantice la seguridad en el uso de los mismos.

No cabe olvidar que el ámbito de aplicación del REUPS está claramente delimitado con respecto a la legislación de armonización de la Unión relativa a los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, los medicamentos, los cosméticos y los productos alimenticios. Por consiguiente, y como se especifica en el artículo 1.6, el REUPS no será aplicable: a los alimentos, a los productos sanitarios para diagnostico *in vitro* regulados por su normativa concreta, a los medicamentos, a los medicamentos de terapia avanzada (terapia génica y celular), a los cosméticos, a la sangre humana, hemoderivados, el plasma, las células sanguíneas de origen humano ni los productos que, lleven incorporados tales hemoderivados, plasma o células sanguíneas; a los órganos, tejidos

o células de origen humano o sus derivados, ni a los productos que los contengan o se compongan de ellos; no obstante, el presente Reglamento se aplicará a los productos fabricados utilizando células o tejidos de origen animal, o sus derivados, que sean inviables o hayan sido transformados en inviables[174]. Tampoco se aplicará, por regla general a los que contengan o se compongan de material biológico viable u organismos viables, incluidos los microorganismos, bacterias, hongos o virus vivos a fin de alcanzar o apoyar los fines previstos del producto.

Así las cosas, el mismo artículo 1 establece que el REUPS será aplicable a las investigaciones clínicas relativas a los productos sanitarios y accesorios que se llevan a cabo en la UE y dedica el capítulo VI (artículos 61 al 82) a la evaluación clínica e investigaciones clínicas**.**

De tales preceptos podemos destacar el artículo 62 que recoge los requisitos generales relativos a las investigaciones clínicas realizadas para demostrar la conformidad de los productos. En tal precepto se establece que las investigaciones deberán estar diseñadas, autorizadas, realizadas registradas y notificadas con el máximo respeto a los derechos, la seguridad y dignidad de los sujetos, con rigor ético y científico. Todo con arreglo a las disposiciones del propio artículo 62 y también de los artículos 63 a 80, siempre que las mismas tengan como finalidad: establecer y verificar que el producto se encuentra diseñado y fabricado de forma que es adecuado y cumple los requisitos para ser usado como producto sanitario, determinar beneficios clínicos de un producto sanitario o bien establecer la seguridad y los efectos secundarios del producto en cuestión.

[174] A excepción de los productos a los que se refiere el apartado 8 del artículo que desarrollamos.

Además, el apartado 4 - letras de la a) a la m)- del artículo 62 establece las circunstancias que han de concurrir para que puedan llevarse a cabo las investigaciones clínicas con productos sanitarios.

Este artículo tiene como finalidad garantizar la seguridad continúa de los productos sanitarios y el cumplimiento de postulados éticos para la protección de pacientes.

También es importante diferenciar en relación a la aplicación de los requisitos en investigaciones clínicas con productos sanitarios entre los productos sanitarios sin marcado CE (artículo 62 del Reglamento) y aquellos con marcado CE (artículo 74 del Reglamento)[175] .

En esta línea los artículos 63 a 68 contemplan disposiciones relativas a: consentimiento informado, investigaciones con sujetos incapaces, investigaciones clínicas con menores, investigaciones clínicas con mujeres embarazadas o en período de lactancia, a las disposiciones nacionales adicionales relativas a personas en otras situaciones especiales (servicio militar, privadas de libertad…) y personas en situaciones de urgencia.

Por su parte, el artículo 70 recoge el procedimiento de solicitudes de realización de investigación clínica, dejando establecido que se presentará por el sistema electrónico que regula el propio reglamento en el artículo 73 y que habrán de estar dirigidas por el promotor de una investigación clínica al Estado o Estados miembros donde se vaya a realizar la misma. Conforme al artículo 71 los Estados miembros velarán porque aquellos que se encarguen de la evaluación de la solicitud no tengan conflictos de intereses

[175] Artículo 74.1 establece que los fabricantes de productos sanitarios tienen la obligación de implementar un sistema activo de seguimiento de la seguridad y eficacia de sus productos después de su comercialización, para poder identificar riesgos y tomar acciones correctivas de manera oportuna y efectiva.

y sean independientes del promotor, investigadores implicados y de aquellos que financien la investigación clínica para que así estén libres de posibles influencias. Del mismo modo, también los Estados miembros se encargarán de la correcta evaluación de los riesgos y podrán denegar la solicitud de autorización de investigación clínica con productos sanitarios en los supuestos contemplados en los apartados del artículo 71.4 c). Igualmente serán los Estados miembros conforme al artículo 76 los que podrán: revocar una autorización de investigación clínica, suspender o finalizar la investigación o exigir al promotor una modificación de algún aspecto de la misma; cuando tenga razones para entender que ya no se cumple con los requisitos establecidos en el Reglamento.

En cuanto al desarrollo de la investigación clínica será el promotor y el investigador quienes velen por que la misma se realice respecto al plan de investigación aprobado (artículo 72). Además, para el caso en que existan modificaciones sustanciales en la investigación que puedan afectar a la seguridad, la salud, los derechos de los sujetos o a la fiabilidad de los datos clínicos el promotor según el artículo 75 habrá de comunicarlo acompañado de la documentación pertinente al Estado miembro o Estados miembros quienes evaluarán la modificación de la que se trate según lo establecido en el artículo 71. También será el promotor, conforme al artículo 77 quien puede paralizar temporalmente una investigación clínica o poner fin anticipadamente a la misma y quien comunique dentro del plazo establecido al respecto al Estado miembro el que se haya paralizado temporalmente o finalizado anticipadamente dicha investigación clínica, a través del sistema electrónico indicado en el artículo 73. Si la paralización temporal o finalización se debiese a motivos de seguridad informará a los Estados miembros en un plazo de veinticuatro horas.

Resulta importante subrayar los artículos 69 y 80 del Reglamento que prevén indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto de ensayo a causa de su participación en una investigación clínica (según el propio artículo en forma en de seguro, garantía o un mecanismo similar que sea equivalente en cuanto a su finalidad y acorde a la naturaleza y el alcance del riesgo); y el registro y comunicación de acontecimientos adversos sucedidos durante las investigaciones clínicas por parte del promotor.

Descendiendo de nuevo a nuestro marco interno, como ya hemos indicado la regulación viene marcada fundamentalmente por el RDPS sobre productos sanitarios que ha introducido modificaciones en la legislación nacional al respecto.

Habiendo sido delimitado el concepto de producto sanitario y estando conformada la categoría por una amplia gama de objetos- que incluso lleva a una aplicación de normativa diferente según hablemos de productos para diagnóstico *in vitro* o de otro tipo de productos-, procede ahora destacar aquellos aspectos del RDPS que resultan especialmente relevantes en el ámbito de la investigación clínica con productos sanitarios. No obstante, es fácil comprobar que, como no puede ser de otra forma, son constantes las remisiones a la regulación establecida por el REUPS.

Los artículos 30 a 34 del RDPS Se destinan la investigación clínica. En concreto el artículo 30 realiza también una remisión al RDEC y al REUPS, que venimos abordando en lo relativo a la aplicación de los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo y a la emisión del dictamen del CEIm que será único y vinculante.

En relación al procedimiento para autorizar investigaciones clínicas con productos sanitarios el artículo 31 determina que el promotor habrá de solicitar la autorización a la AEMPS, pero en cuanto al procedimiento, plazos y modificaciones remite de nuevo a la regulación del REUPS. Se prevé también un régimen de indemnización por daños y perjuicios y de responsabilidades (artículos 32 y 33).

Así las cosas y a pesar del impulso normativo otorgado a los productos sanitarios éstos tienen que afrontar constantes problemas en el ámbito de la investigación entre los que se incluyen y destacamos:

a) Dificultades en diseño del estudio: son debidas fundamentalmente a la diversidad de productos sanitarios y patologías para las que usan, lo que dificulta desarrollar unos protocolos estandarizados. A ello se añade la dificultad de crear grupos de control y criterios de inclusión y exclusión del ensayo y a la dificultad de reclutamiento, causada en gran medida por desconocimiento que existe sobre los productos sanitarios.

b) Dificultad en la recopilación de datos: se produce porque los mismos son muy variables, más incluso que en los supuestos de medicamentos. Además, en muchas ocasiones no existe un tratamiento estándar para realizar la comparación, lo cual dificulta esta recopilación de datos y de información sobre eficacia y seguridad.

c)Dificultad para encontrar financiación.

d) Efectos adversos inesperados que no se suelen presentar en fases previas del ensayo. Además, los productos sanitarios interaccionan en muchas ocasiones de forma imprevista con otros dispositivos o medicamentos.

e) Cumplimiento de normativa: que resulta muy diferente en cada país lo que puede retrasar o complicar el proceso de aprobación.

f) Adaptación tecnológica: los productos sanitarios están especialmente afectados por la evolución tecnológica y, en concreto, en los últimos tiempos por la IA. La innovación es el objetivo fundamental en investigación clínica de productos sanitarios y ello puede dificultar el proceso ya que el ensayo tiene que adaptarse a nuevos desarrollos tecnológicos que en la mayoría de las ocasiones no se acompañan de la regulación debida, que queda obsoleta, o faltan los medios necesarios para su prueba e implantación en la práctica clínica, lo que suma dificultad al ensayo.

En síntesis, podemos afirmar que la regulación procedente de la UE en relación a la investigación con productos sanitarios, ha traído profundos cambios en cuanto al marco legal previo, y en nuestro ámbito interno, ha reforzado la seguridad y calidad de los mismos, unificando y clarificando el marco normativo existente al respecto y otorgando a los productos sanitarios la relevancia normativa que conlleva su creciente importancia en la asistencia sanitaria.

3. ELEMENTOS PROCEDIMENTALES

3.1. El proceso de aprobación de ensayos clínicos

Como ya abordamos previamente, el RDEC vino a simplificar determinados aspectos del proceso de aprobación de un ensayo clínico y a armonizar dicho proceso con el ámbito de la Unión Europea. Se procedía así a la regulación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y del Registro Español de estudios clínicos, de forma

que se fuese adaptando la normativa española al impulso procedente de Europa y lograr, como ya explicamos, hacer más atractivo el marco de la investigación clínica en nuestro país.

En el artículo 17 del RDEC contempla de forma clara los requisitos para la realización de ensayos clínicos y establece que los ensayos clínicos con medicamentos se encuentran sujetos a la autorización previa por parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios tras una evaluación científica y ética de las partes I y II. El propio RDEC establece que para poder iniciar un ensayo clínico con medicamentos será necesario: el dictamen emitido por un CEIm del territorio nacional que será único y vinculante, la resolución de autorización de la AEMPS y la conformidad del centro que participa aspecto que se refleja mediante el contrato entre promotor y centro[176] (artículo 17.2 del RDEC).

El mismo capítulo V en su sección segunda, recoge el procedimiento de autorización de un ensayo clínico afrontando cuestiones relativas a la presentación de solicitudes por parte de los promotores y recepción de notificaciones, la validación de solicitud, los informes de evaluación y aspectos referidos a la resolución de la autorización, supuestos de modificación, suspensión y revocación de la misma. Por tanto, el capítulo V viene a sentar los fundamentos de los requisitos y del proceso para la autorización de un ensayo clínico y también delimita la colaboración entre la AEMPS y los CEIm de forma que se evitan duplicidades en la evaluación.

En líneas generales y como procedemos a explicar con más detalle en este apartado, tras superar la evaluación científica y ética, la AEMPS emitirá

[176] Solo en ensayos clínicos en los que el promotor/investigador pertenezca al centro y no se requiera firma de contrato se precisará la conformidad expresa de la dirección del centro participante.

la pertinente autorización que permitirá iniciar el ensayo clínico con medicamentos según el procedimiento del RDEC que se fundamenta en la normativa procedente de Europa a través del REUEC. El CEIm, por su parte, se ocupará de la evaluación ética.

En este proceso se diferencian fundamente varias fases: la solicitud, la validación de dicha solicitud mediante la evaluación del cumplimiento de todos los requisitos y aportación de documentación, evaluación de la solicitud y notificación de la decisión final al promotor.

Procedemos ahora a estudiar en profundidad el papel de cada uno de los intervinientes en este proceso.

3.2. La autorización del ensayo clínico

3.2.1. *Marco jurídico de actuación de la AEMPS*

Las autoridades sanitarias tienen la responsabilidad de velar y proteger la salud de los ciudadanos y tienen encomendadas competencias para ello.

En lo relativo a investigación con medicamentos, las agencias de medicamentos, en nuestro caso la AEMPS, son las encargadas de evaluar la validez de nuevos tratamientos, realizando también un balance beneficio–riesgo sobre los mismos para su uso entre la población general, de forma que puedan comercializarse y utilizarse en condiciones óptimas. Para ello, las autoridades reguladoras fundamentan sus decisiones en las investigaciones científicas que deben avalar la seguridad, calidad y eficacia

de los medicamentos y como organismos públicos considerando los principios de transparencia y justicia[177].

De forma breve podemos señalar que en España la AEMPS se crea el 31 de diciembre de 1997 como organismo público con carácter autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo[178] y un año después se añaden competencias en materia de medicamentos veterinarios[179]. En el año 1999 se publica mediante RD 520/1999, de 26 de marzo el estatuto de la Agencia Española del Medicamento determinando la misma norma su estructura organizativa y estatuto de forma que en abril del mismo año la Agencia inició su actividad. En mayo de 2003 se incorporan los productos sanitarios, cosméticos, de higiene y biocidas de uso clínico y personal a las competencias de la AEMPS mediante la Ley 16/2003, de 28 de mayo de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.

Años más tarde, en 2008, con la reorganización del Ministerio de Sanitad y Consumo la Agencia comenzó a depender directamente de la Subsecretaria de Sanidad y Consumo[180] y tras varias modificaciones estructurales finalmente se crea mediante RD 1275/2011, de 16 de septiembre como Agencia estatal la "Agencia Española de Medicamentos y

[177] TORRES, Ferrán, CALVO, Gonzalo, PONTES, Caridad: "Recomendaciones metodológicas de las agencias reguladoras", *Medicina Clínica*, Vol. 125, nº extraordinario 1, 2005, p. 72.

[178] Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, artículos 89 al 98.

[179] Mediante Ley 50/1998, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, artículo 77.

[180] RD 1133/2008, de 4 de julio, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo y modifica el RD 438/2008, de 14 de abril, por el que se aprueba la estructura orgánica de los Departamentos ministeriales.

Productos Sanitarios" y se aprueba su Estatuto. Actualmente el TRLGURM de 2015 constituye la norma de referencia de las actividades de la Agencia.

Dadas las peculiaridades que tiene la investigación clínica con medicamentos y sobre todo con la toma de conciencia por parte de la población y de la sociedad en general de la contribución de los medicamentos y productos sanitarios en la prevención la tratamiento y diagnóstico de las enfermedades e incluso en el ámbito de la salud animal y la protección de la población en el uso y consumo de productos de origen animal, la regulación del medicamento y su control se percibe como una necesidad por la población en general.

Como se explica en la exposición de motivos del RD 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su Estatuto (en adelante, RD por el que crea la AEMPS) si bien la ordenación y regulación de los medicamentos y productos sanitarios era una necesidad percibida por la sociedad, la misma ha ido evolucionando desde la exigencia de la calidad hasta la garantía, de eficacia, seguridad, uso racional, respeto al medio ambiente e información entre otras.

Todo ello sumado a los requisitos que vienen impuestos desde Europa con el Reglamento, hacen necesario el principio de intervención pública en este ámbito, lo que implica una autorización previa, registro de producción y comercialización de los medicamentos humanos y de uso veterinario, a los que como explica el RD por el que se crea la AEMPS, la propia intervención pública:

> *"otorga su reconocimiento legal como tales, frente al resto que considera ilegales, siendo la Agencia Española de Medicamentos y*

Productos Sanitarios el órgano que, en nombre de la Administración General del Estado, se encarga del ejercicio de tal competencia."

En esencia, la AEMPS realiza un amplio abanico de actuaciones en defensa de la salud pública teniendo como principal compromiso no solo garantizar la seguridad de medicamentos y productos sanitarios si no también apoyar la investigación y la innovación en colaboración con los sectores públicos y privados de forma que se logren nuevos tratamientos y herramientas terapéuticas y diagnósticas. El artículo 6 del RD por el que se crea la AEMPS concreta que el objeto de la AEMPS es:

"*… el de garantizar que tanto los medicamentos de uso humano como los de uso veterinario y los productos sanitarios, cosméticos y productos de higiene personal cumplan con estrictos criterios de calidad, seguridad, eficacia y correcta información con arreglo a la normativa vigente sobre dichas materias en el ámbito estatal y de la Unión Europea."*

Para el cumplimiento de dicho objeto se establecen en el extenso artículo 7 de la misma norma un gran número de competencias[181]. Podemos agrupar las mismas en competencias de diversa naturaleza y, en general, las relativas a medicamentos encuentran su apartado correlativo referido a los productos sanitarios.

Por un lado, están aquellas que son relativas al control, evaluación y gestión de riesgos de medicamentos (artículo 7.12, 7.14, 7.15 y 7.16) y relacionadas con ellas las de autorización, modificación o suspensión de

[181] El artículo 7 del RD 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su Estatuto, contempla hasta 42 apartados donde se detallan competencias concretas de la AEMPS.

autorización de comercialización de medicamentos de uso humano y veterinario y de ensayos clínicos de medicamentos y productos sanitarios, de acceso a medicamentos en investigación, de autorizaciones de uso temporal (artículo 7 -apartados 1, 2 y 13- y artículo 7.15), de limitación de requisitos de prescripción y dispensación de los medicamentos de uso humano y veterinario[182] (artículo 7.5) y de autorizaciones de laboratorios farmacéuticos (artículo 7.20).

En cuanto a productos sanitarios se recogen en varios apartados competencias de control, evaluación y gestión de riesgos en los apartados 31 y 34 del artículo 7 que tratan la autorización, suspensión o limitación del uso excepcional de productos sanitarios por razones de interés sanitario y de las autorizaciones de la actividad de las empresas fabricantes, importadoras, agrupadoras y esterilizadoras de productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene personal y biocidas de uso clínico y personal. Todo ello con la excepción de las autorizaciones de actividades de fabricación de productos sanitarios a medida.

Encontramos competencias referidas a inscripción y actualización de datos de las autorizaciones en el Registro de Medicamentos a nivel estatal como europeo (artículo 7.3), de publicación y actualización del catálogo de almacenes mayoristas de medicamentos (artículo 7.22).

Las competencias de organización, coordinación e impartición de docencia, de impulso de proyectos de investigación y de asesoría científica y técnica en los campos que le son propios se recogen en el apartado 37 del mismo artículo y resultan especialmente destacables e importantes

[182] Sin perjuicio de las facultades que, en este ámbito, le corresponden a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios respecto de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

puesto que ayudan a la concienciación y facilitan la labor del resto de agentes implicados en la investigación. Éstas están relacionadas también con las competencias de información, fomento y difusión de estudios relacionados con investigaciones en medicamentos para profesionales y para la población general (artículos 7.10 y 7.17) y con la de elaboración de informes de utilidad terapéutica de medicamentos (artículo 7.11). En la misma línea, están las competencias relativas a evaluación de necesidades que tienen como finalidad promover la existencia de determinados medicamentos o productos sanitarios, su pervivencia o rehabilitación dado su interés terapéutico o sanitario (artículo 7.4) y la contemplada en el artículo 7.38 que implica la proposición de la elaboración de proyectos de disposiciones generales, directrices técnicas, circulares e instrucciones en el ámbito de sus competencias.

La AEMPS también ostenta competencias relativas a la importación, exportación y comercio intracomunitario de medicamentos y productos sanitarios, cosméticos y de higiene temporal (artículo7.8), competencias de representación del Ministerio de Sanidad en relación a la participación española en la red de Agencias europeas de Medicamentos y en los grupos europeos de productos sanitarios y cosméticos (artículo 7.9).

Especialmente relevantes son las competencias de inspección y vigilancia del cumplimiento en materia de calidad de los medicamentos, de denominaciones oficiales (DOE) y de la Real Farmacopea Española (artículo 7.18), de cumplimiento de las normas de fabricación, de buena práctica clínica, de distribución; de control en relación a medicamentos ilegales o falsificados y en relación al tráfico y uso ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas (artículo 7.26 y 7.27).

En el mismo sentido, pero referidas a productos sanitarios, de inspección y control de productos sanitarios para el cumplimiento de normas de calidad de los mismos y para la evaluación de la idoneidad sanitaria y conformidad con la normativa de productos sanitarios y cosméticos para su puesta en el mercado (artículo 7.29, 7.30 y en los apartados 32 y 33 del mismo artículo). La AEMPS deberá determinar la calificación y clasificación de los productos sanitarios y controlar sus características, prestaciones o funcionamiento, en conformidad con la normativa vigente, pudiendo limitar, restringir, prohibir, o someter a condiciones especiales su introducción en el mercado, puesta en servicio, distribución, utilización, dispensación o venta, así como actualizar sus registros unificados nacionales (artículo 7.28).

En el amplio artículo 7 que venimos analizando también encontramos competencias de coordinación y cooperación con las CC.AA, no únicamente en materia de inspección y control sino también en lo pertinente al funcionamiento de las áreas y dependencias de sanidad y política social en el ámbito de sanidad exterior (artículo 7.23, 7.40, 7.41) para la realización de los controles previstos en el derecho de la Unión Europea o nacional referidos a medicamentos y sus materias primas, productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene personal, y biocidas de uso clínico y personal, cuando se importen o exporten, con independencia de su destino aduanero para todos los productos y del carácter comercial o no de la expedición así como en las actividades de inspección farmacéutica. Asimismo, son también destacables las competencias de coordinación en materia de tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, en sus contenidos técnico-analíticos y de coordinación del sistema de

farmacovigilancia de medicamentos y productos sanitarios de uso humano y veterinario (artículo 7.15).

La AEMPS habrá también de adoptar aquellas medidas que garanticen el adecuado suministro y abastecimiento de medicamentos, incluyendo el mantenimiento de un depósito estratégico de medicamentos y productos sanitarios para emergencias, catástrofes y cooperación internacional, coordinando el suministro de vacunas, medicamentos y productos sanitarios para campañas sanitarias cuya adquisición y distribución conjunta se decida por las distintas Administraciones sanitarias (artículo 7, apartados 35 y 36).

Finalmente, en el ámbito de las competencias hay que subrayar que la AEMPS ostenta el ejercicio de la potestad sancionadora y adopción de aquellas medidas cautelares necesarias para el desarrollo de las competencias de la agencia (artículo 7.24) y el ejercicio de actuaciones periciales y asesoramiento que soliciten las autoridades judiciales (artículo 7.25).

En cuanto a su naturaleza jurídica la AEMPS tiene la consideración de agencia estatal y su régimen jurídico es el contemplado en los artículos 108 bis y siguientes de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público[183]. De forma que es una entidad de derecho público con personalidad jurídica pública, patrimonio propio y autonomía en su gestión, facultada para ejercer potestades administrativas, y es creada por el

[183] No obstante, al resultar previo en el tiempo, el artículo 1 del RD por el que se crea la AEMPS establece respecto a su naturaleza jurídica que se trata de un Organismo Público de los previstos en el artículo 43.1.c) de las derogadas Ley 6/1997, de 14 de abril, de Organización y Funcionamiento de la Administración General del Estado y Ley 28/2006, de 18 de julio, de Agencias estatales para la mejora de los servicios públicos.

Gobierno para el cumplimiento de los programas correspondientes a las políticas públicas que desarrolle la Administración General del Estado en el ámbito de sus competencias.

Así las cosas, en nuestro país, como es posible comprobar, la AEMPS es la autoridad sanitaria regulatoria que como servicio público debe garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos y productos sanitarios y fomentar la investigación. Todos los estudios con medicamentos sean ensayos clínicos o estudios postautorización[184] habrán de contar con la aprobación de la misma antes de su comienzo. De igual modo, la AEMPS también es responsable de los Comités de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm) cuyas funciones analizamos más adelante[185].

Fuera del ámbito nacional encontramos la *European Medicines Agency* (EMA)[186] a nivel europeo y en Estados Unidos la *Food and Drug Administration*[187] (FDA). Como destaca la exposición de motivos del RD 1075/2011:

[184]Estudios con medicamentos aprobados para su uso clínico.

[185]Tras la entrada en vigor del RDEC la AEMPS pasa a ser la responsable del mantenimiento de los contenidos en esta página en relación con los Comités de Ética de la Investigación. El RDEC define dentro de los Comités de Ética de Investigación (CEI) el subgrupo de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), otorgando a estos últimos la responsabilidad adicional de evaluar los estudios clínicos con medicamentos y/o con productos sanitarios. Cfr. AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/investigacionclinica_ceim/

[186]EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/homepage

[187]FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Disponible en: https://www.fda.gov/.

> "*España participa a través de la Agencia en la Red de Agencias Europeas de Medicamentos, en un modelo en el que las evaluaciones, inspecciones y demás actuaciones técnicas o científicas se realizan por los equipos de las agencias nacionales, en un marco de cooperación gestionado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), organismo de la Unión Europea que aúna los recursos de todas las Agencias nacionales europeas. Por ello, independientemente de que existan diversos procedimientos de autorización y supervisión de los medicamentos en la Unión Europea, todos ellos responden a idénticos criterios técnicos y científicos que han sido adoptados en el seno de la EMA y de la Red de Agencias Europeas.*"

Este aspecto es, a nuestro parecer, de suma trascendencia pues implica coordinación en los controles de calidad y en el establecimiento de referencias de estándares de seguridad y eficacia.

Finalmente resulta procedente señalar que en julio de 2023 se publicó el plan estratégico de la AEMPS 2023-2026[188] donde se desarrollan las competencias que han sido analizadas, focalizando los objetivos más inmediatos que se detallan en[189]: a) garantías: se pretende garantizar a la ciudadanía la calidad, seguridad, eficacia, disponibilidad e información de los productos regulados por la AEMPS; b) satisfacción del cliente: mediante

[188] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "PLAN ESTRATÉGICO 2023-2026", Disponible en: https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/planificacion-AEMPS/docs/plan-estrategico-2023-2026.pdf

[189] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "PLAN ESTRATÉGICO 2023-2026", pp.12 y ss. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/planificacion-AEMPS/docs/plan-estrategico-2023-2026.pdf

un incremento de la transparencia, la accesibilidad y la satisfacción de los usuarios; c) impacto social: a través de un refuerzo del posicionamiento nacional e internacional de la AEMPS y mediante la promoción de la investigación relacionada con los productos que se regulan; d) eficiencia: lograr hacer el mejor uso de los recursos económicos y organizativos; e) desarrollo de capacidades: mejorar los medios humanos, tecnológicos y de gestión.

Explica el plan que estos objetivos estratégicos se desglosan en objetivos tácticos, cuya consecución se produce mediante: "*su despliegue operativo a través de los procesos y los departamentos y unidades"*. Entre estos objetivos tácticos podemos destacar como ejemplos el Plan de Garantía de Abastecimiento de Medicamentos de Uso Humano y el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). En cualquier caso, todos los objetivos estratégicos de la AEMPS son relevantes por cuanto constituyen la vía para cumplir con su misión y lograr su visión de ser referente en su ámbito de actuación.

3.2.2. *La función de autorización y control post-autorización: criterios jurisprudenciales.*

La obtención de resultados satisfactorios de los ensayos clínicos, especialmente considerados parámetros de seguridad y eficacia de los nuevos fármacos, conlleva la puesta en conocimiento de las autoridades reguladoras competentes de toda la información disponible a los efectos de obtener la AC correspondiente.

Esta función de supervisión y control ex ante, se mantiene con otros enfoques también ex post. Así, cabe destacar algunas de estas

manifestaciones como las AC concedidas en beneficio de medicamentos genéricos o también la tutela de los intereses en conflicto cuando se plantea una solicitud de acceso a información obrante en poder de las instituciones y órganos de la Unión Europea.

Dado lo anterior, se plantea a continuación una casuística jurisprudencial para poder analizar en detalle algunos aspectos destacables.

3.2.2.a) Autorizaciones de comercialización: alcance jurídico ante usos diferentes de la inicial o en beneficio de medicamentos genéricos.

En primer lugar, ha de anotarse la STJUE de 23 de octubre de 2014, C-104/2013 (TJCE 2014\416). El Tribunal de Justicia resuelve una cuestión prejudicial planteada sobre la interpretación de la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, presentada en el marco de un litigio entre una empresa farmacéutica, por un lado, y el Ministerio de Sanidad de la República de Letonia y la Agencia Nacional de Medicamentos, por otro, relativo a una resolución de esta última por la que se concedía a otra farmacéutica una autorización de comercialización para un medicamento genérico de un medicamento de referencia con respecto al cual aquella empresa es titular de una autorización de comercialización.

Este caso versa sobre cuestiones diversas como la obligación de adjuntar a la solicitud de autorización los resultados de los ensayos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, las excepciones relativas a los ensayos preclínicos y clínicos, los medicamentos con sustancias activas que han tenido un uso médico establecido al menos durante diez años en la UE (artículo 10 bis), la posibilidad de utilizar un medicamento cuya

autorización se concedió habida cuenta de la excepción prevista en el artículo 10 bis como «medicamento de referencia» para la obtención de una autorización de comercialización de un medicamento genérico, además de la legitimación de la farmacéutica titular de la autorización de un medicamento de referencia.

En la sentencia se recoge el marco jurídico de aplicación al pleito. Así, con respecto a la obligación establecida en el artículo 8, apartado letra i), de la Directiva 2001/83, esta última prevé determinadas excepciones, en particular, en sus artículos 10[190] y 10 bis[191].

Dado lo anterior, se especifica el alcance jurídico del derecho del titular de la autorización de comercialización del medicamento de referencia, expresándose del modo siguiente por el tribunal:

> "*…sin perjuicio de la normativa relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial, el titular de la autorización de comercialización de un medicamento tiene derecho a exigir que, de conformidad con el artículo 10, apartado 1, párrafos primero, segundo y quinto, de la antedicha Directiva, ese medicamento no sea utilizado como medicamento de referencia con vistas a hacer que se autorice la comercialización de un medicamento de otro fabricante antes del transcurso de un plazo de ocho años a partir de la concesión de la referida autorización de comercialización o que un medicamento cuya comercialización haya sido autorizada sobre*

[190] El artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE establece las condiciones bajo las cuales los solicitantes de autorización para la comercialización de medicamentos no están obligados a proporcionar ciertos resultados de pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas.

[191] El artículo 10 bis de la Directiva 2001/83/CE establece una disposición adicional sobre la exoneración de los ensayos preclínicos y clínicos para la autorización de ciertos medicamentos

la base de dicho artículo no se comercialice antes del término del período de diez años, eventualmente ampliado a once años, a contar a partir de la concesión de la antedicha autorización de comercialización.

Asimismo, el referido titular puede reclamar que su medicamento no sea utilizado con vistas a la obtención, en aplicación del antedicho artículo 10, de una autorización de comercialización para un medicamento con respecto al cual su propio medicamento no pueda ser considerado medicamento de referencia en el sentido del mencionado artículo 10, apartado 2, letra a), como alega Olainfarm ante el órgano jurisdiccional remitente, o que no cumpla el requisito de similitud con este último por lo que atañe a la composición en sustancias activas y a la forma farmacéutica, tal como dicho requisito se deriva del artículo 10, apartado 2, letra b), de la antedicha Directiva" (Fto. nº 38).

Así las cosas, en el presente caso, el TJUE falló lo siguiente:

"1) El concepto de "medicamento de referencia" en el sentido del artículo 10, apartado 2, letra a), de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en su versión modificada por el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, debe interpretarse en el sentido de que engloba a un medicamento cuya autorización de comercialización se concedió basándose en el artículo 10 bis de dicha Directiva.

2) El artículo 10 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por el Reglamento nº 1394/2007, en relación con el artículo 47 de la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, debe interpretarse en el sentido de que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento utilizado como medicamento de referencia en el marco de una solicitud de autorización de comercialización para un medicamento genérico de otro fabricante, presentada basándose en el artículo 10 de la antedicha Directiva, tiene un derecho de recurso contra la resolución de la autoridad competente que otorga una autorización de comercialización para ese último medicamento en la medida en que se trate de obtener la tutela judicial de una prerrogativa que ese artículo 10 reconoce al mencionado titular.

En particular, existe tal derecho de recurso si el antedicho titular reclama que su medicamento no sea utilizado con vistas a la obtención de una autorización de comercialización en aplicación del referido artículo 10 para un medicamento con respecto al cual su propio medicamento no pueda ser considerado medicamento de referencia en el sentido del mismo artículo 10, apartado 2, letra a)".

En segundo lugar, la STJUE de 21 de noviembre de 2018, C-29/2017[192] resuelve una cuestión prejudicial que tiene por objeto la interpretación de los artículo 3.1, 5 y 6 Directiva 2001/83/CE, que establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano; los artículos 3, 25 y 26 y anexo del Reglamento 726/2004, que establece procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso

[192] JUR 2018\313371.

humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos; y artículo 1.3 Directiva 89/105/CEE, sobre transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad.

El pleito versa en torno al uso diferente a la autorización inicial de un medicamento. Es decir, la inclusión de un medicamento, utilizado al margen de su autorización de comercialización para el tratamiento de enfermedades oculares (Avastin)[193], en la lista de medicamentos reembolsables por el Servicio Nacional de Salud italiano.

En este sentido, el TJUE dictamina que el Avastin, después de haber sido reacondicionado en las condiciones previstas por las medidas nacionales controvertidas, está comprendido en el ámbito de aplicación de la Directiva. Además, no se opone a ese tipo de medidas nacionales, que establecen las condiciones en las que el Avastin puede ser reacondicionado para su uso en el tratamiento de indicaciones oftalmológicas no cubiertas por su autorización de comercialización[194].

A mayor abundamiento, el TJUE valora que:

[193] El Avastin se prescribe con frecuencia para el tratamiento de enfermedades oftálmicas que no están indicadas en la AC. Para poder ser utilizado de ese modo, el Avastin debe extraerse del vial original y distribuirse en jeringuillas de un solo uso. Dada esta posibilidad, la mercantil interesada alega que el reacondicionamiento del Avastin no cumple los requisitos exigidos por la normativa farmacéutica de la Unión para acogerse a la exención concedida a los medicamentos preparados en una farmacia en el artículo 3, punto 1, de la Directiva 2001/83.

[194] "Estas operaciones de reacondicionamiento no pueden asimilarse a la «preparación» de un nuevo medicamento derivado del Avastin utilizando una fórmula magistral o una fórmula oficinal. No pueden, en consecuencia, estar incluidas en el ámbito de aplicación del artículo 3 de la Directiva 2001/83" (58).

> *"una interpretación del artículo 3 de la Directiva 2001/83 que llevase a excluir del ámbito de aplicación de la totalidad de sus disposiciones el Avastin sometido a las operaciones de reacondicionamiento que constituyen el objeto de las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal impediría el control que dicha Directiva introduce en toda la cadena de distribución del medicamento" (59).*

Por lo tanto, el uso al margen de su autorización de comercialización se encontraba cubierto por el Servicio Nacional de Salud de Italia[195], no oponiéndose el Reglamento europeo 726/2004 a una medida nacional que permita a la Agencia Italiana del Medicamento supervisar medicamentos como el Avastin y adoptar, en su caso, las medidas necesarias para proteger la seguridad de los pacientes[196].

En tercer lugar, mediante la STJUE de 14 de febrero de 2019, C-423/2017 (TJCE 2019\30), el Tribunal de Justicia resuelve una cuestión prejudicial planteada sobre la interpretación de los artículos. 11 y 21.3 de la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario

[195] En una situación análoga a la controvertida en el litigio principal, el TJUE declaró que el reacondicionamiento del Avastin para su uso al margen de la AC en el tratamiento de enfermedades oculares no requiere una nueva AC siempre que esa operación no suponga una modificación del medicamento y solo se efectúe sobre la base de prescripciones individuales que dispongan dicha operación (sentencia de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, apartado 42).

[196] Según el TJUE, los artículos 3, 25 y 26 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, en su versión modificada por el Reglamento (UE) n.º 1027/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, deben interpretarse en el sentido de que no se oponen a una medida nacional como la que resulta del artículo 1, apartado 4 *bis*, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n.º 536 (…), y adoptar, en su caso, las medidas necesarias para proteger la seguridad de los pacientes.

sobre medicamentos para uso humano, presentada en el marco de un litigio entre el Estado neerlandés y una sociedad perteneciente a un grupo farmacéutico en relación con la publicación de información relativa a usos patentados de un medicamento de referencia durante el procedimiento descentralizado de autorización de comercialización de un medicamento genérico.

En este caso, se plantea el procedimiento de AC abreviado, así como la relación entre medicamento de referencia y el medicamento genérico a autorizar[197]. Así, ha de atenderse a la exigencia de identidad entre el medicamento de referencia y el medicamento genérico a que se refiere el indicado procedimiento de AC abreviado.

De esta manera, la solicitud de AC de un medicamento genérico no puede exceder las indicaciones cubiertas por la AC del medicamento de referencia, sino que debe, en principio, limitarse a estas. En consecuencia,

> *"el resumen de las características del producto adjunto a la solicitud de AC de un medicamento genérico no puede cubrir indicaciones o formas de dosificación que no sean conformes con las cubiertas por los términos de la AC del medicamento de referencia" (37).*

Ahora bien, con carácter excepcional a ese principio de correspondencia entre la AC del medicamento genérico y la del medicamento de referencia,

[197] Para favorecer la entrada en el mercado de medicamentos genéricos, el artículo 10 de la Directiva 2001/83 prevé un procedimiento de AC abreviado, que dispensa, si se cumplen determinados requisitos, a los solicitantes de AC de medicamentos genéricos de la obligación de presentar resultados de ensayos clínicos y preclínicos . Mientras que, el artículo 10, apartado 2, de la Directiva 2001/83 exige que el medicamento genérico tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y que se haya demostrado su bioequivalencia con el medicamento de referencia.

el artículo 11, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83 establece, por lo que respecta a las solicitudes de AC de medicamentos genéricos, que

> *"no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características del medicamento de referencia que se refieren a indicaciones o formas de dosificación que estuvieran todavía cubiertas por el derecho sobre patentes en el momento en que el medicamento genérico fue comercializado" (39).*
>
> *"De ese modo, esa disposición confiere al solicitante de una AC de un medicamento genérico la facultad de no observar el principio de correspondencia entre la AC del medicamento genérico y la del medicamento de referencia reduciendo el alcance de su solicitud a las indicaciones o las formas de dosificación que no están protegidas por el Derecho de patentes" (40)*[198]*.*

De manera adicional, el TJUE destaca que, de la lectura del artículo 8, apartado 3, letra j), en relación con el artículo 11, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83, la no inclusión de algunas indicaciones o formas de dosificación de la AC del medicamento de referencia en el resumen de las características del producto de un medicamento genérico:

> *"significa que esas indicaciones o formas de dosificación no forman parte del objeto de la solicitud de AC. Al recurrir a la facultad*

[198] Tal circunstancia corresponde al marco de un procedimiento descentralizado como el controvertido en el litigio principal. En este contexto, tal y como indica el TJUE: "*La razón de ser de esa excepción es no retrasar la entrada en el mercado de los medicamentos genéricos hasta el vencimiento de todas las patentes que puedan cubrir las múltiples indicaciones o formas de dosificación del medicamento de referencia, sin flexibilizar las normas de seguridad y de eficacia que deben cumplir los medicamentos genéricos (véase, en ese sentido, la sentencia de 23 de octubre de 2014, Olainfarm, C-104/13, EU:C:2014:2316, apartados 27 y 28)*".

ofrecida por ese artículo 11, párrafo segundo, el solicitante de AC limita de ese modo el alcance de su solicitud, sin que la autoridad nacional competente disponga, a ese respecto, de margen alguno de apreciación" (43).

En definitiva, y habida cuenta de las consideraciones anteriores,

"procede responder a la primera cuestión prejudicial que el artículo 11, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83 debe interpretarse en el sentido de que, en un procedimiento de AC como el controvertido en el litigio principal, la comunicación a la autoridad nacional competente por el solicitante o el titular de una AC de un medicamento genérico del prospecto o de un resumen de las características del producto de ese medicamento que no incluye referencia alguna que remita a indicaciones o a formas de dosificación que estaban aún protegidas por el Derecho de patentes en el momento en que ese medicamento fue comercializado constituye una solicitud de limitación del ámbito de la AC del medicamento genérico de que se trata" (47).

3.2.2.b) Suspensiones y anulaciones de la autorización de comercialización

En este apartado, en primer lugar, debe analizarse la STG (UE) de 15 de mayo de 2024, T-416/2022 [199]en materia de suspensión de una AC a nivel europeo. Se confirma la Decisión de Ejecución C (2022) 3591 final de la Comisión, de 24 de mayo de 2022, relativa a las autorizaciones de comercialización, en el marco del artículo 107 del Parlamento Europeo y

[199] JUR 2024\138781.

del Consejo, de los medicamentos para uso humano que contienen la sustancia activa «hidroxietilalmidón (HEA), soluciones para perfusión».

Como antecedentes de hecho de la decisión adoptada, se deja constancia de informes de evaluación desfavorables en el ámbito de la farmacovigilancia europea. Así, el 10 de febrero de 2022, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (en lo sucesivo, "PRAC"), que es el comité de la EMA responsable de evaluar las cuestiones de seguridad relacionadas con los medicamentos de uso humano, adoptó un informe de evaluación en el que concluyó por mayoría que persistía el incumplimiento de la información sobre el producto, a pesar de las importantes medidas adicionales de minimización del riesgo aplicadas en 2018.

Asimismo, el PRAC concluyó que los medicamentos en cuestión seguían utilizándose en poblaciones en las que están contraindicados y que, por lo tanto, presentaban un mayor riesgo de daños graves, incluida la mortalidad. El PRAC indicó que no se había podido identificar ninguna medida adicional de minimización del riesgo ni ninguna combinación de tales medidas capaz de garantizar suficientemente un uso seguro de los medicamentos en cuestión.

En tal sentido, los supuestos de incumplimiento de la información sobre el producto no se debían únicamente, a su entender, a una falta de sensibilización, sino que parecían derivar de la elección deliberada de los prescriptores. Por consiguiente, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión era desfavorable y recomendó la suspensión de las AC de esos medicamentos.

Seguidamente, el 23 de febrero de 2022, el CMDh, al que se había sometido el asunto con arreglo al artículo 107 *octodecies*, apartado 2,

párrafo primero, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano en su versión modificada, en lo que respecta a la farmacovigilancia, por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010 consideró, mediante decisión adoptada por mayoría, que era preciso suspender las AC de los medicamentos en cuestión.

Unos meses después, el 24 de mayo de 2022, la Comisión, a la que se había enviado el asunto con arreglo al artículo 107 *octodecies*, apartado 2, párrafo quinto, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, adoptó la Decisión recurrida, destinada a los Estados miembros, mediante la cual decidió que los Estados miembros afectados debían suspender las AC de los medicamentos en cuestión sobre la base de las conclusiones científicas que figuraban en el anexo II de dicha Decisión[200].

Dado lo anterior, la sentencia recoge algunas consideraciones que resultan clave para el correcto ejercicio de las competencias asociadas a la gestión del control post-autorización y a la protección de la salud pública en Europa. Así,

> "*…la suspensión de las AC de que se trata en este asunto contribuye efectivamente a garantizar la protección de la salud pública, en particular en la medida en que impide que los pacientes con determinadas contraindicaciones sean tratados con estos*

[200] El artículo 3 de la Decisión recurrida dispone que los Estados miembros podrán, con carácter excepcional, en determinadas condiciones y por un período máximo de dieciocho meses a partir de la fecha de adopción de tal Decisión, aplazar la ejecución de la suspensión.

medicamentos y su salud corra graves riesgos, incluido el de mortalidad…" (220).

Por otra parte, respecto a las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida, se afirma en la sentencia que

"…se consideró, sin incurrir en error manifiesto de apreciación, que la muestra que se tuvo en cuenta en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 era representativa de la Unión. Esta conclusión implica que era representativa del conjunto de los Estados miembros, incluso de aquellos en los que ninguno de sus centros tuvo participación en el estudio y de aquellos en los que los datos derivados de dicho estudio ofrecían índices de incumplimiento de la información sobre el producto, en particular de las contraindicaciones, considerablemente menos altos que en otros Estados miembros" (221)[201]*.*

De todo lo expuesto, se desprende que el conjunto de las alegaciones formuladas por las demandantes no logró demostrar que la Decisión recurrida excediera los límites de lo que resulta apropiado y necesario para la consecución del objetivo perseguido y ya indicado.

En segundo lugar, resulta interesante el análisis de la STG (UE) de 13 de noviembre de 2024[202], la cual resuelve la anulación de una AC del medicamento para uso humano Dexmedetomidina Accord, dada la dudosa

[201] *"Así pues, el simple hecho de que, según el referido estudio, los índices de incumplimiento de la información sobre el producto, en particular de las contraindicaciones, variasen en función de los diferentes centros de los distintos Estados miembros que participaron en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 no impedía que la Comisión adoptara una medida a escala de la Unión*" (222).

[202] JUR 2024\420869.

relación entre el medicamento de referencia y el medicamento genérico relacionado[203]. De manera específica, la falta de datos clínicos que demostrasen de manera satisfactoria la eficacia y la seguridad del medicamento dio lugar a dicho riesgo.

En efecto, se recoge en la sentencia acerca de la realización o no de ensayos clínicos lo siguiente:

> *"…la eventual inexistencia de ensayos clínicos adicionales en el expediente relativo a la AC checa del Precedex constituía para la Comisión un indicio por el que resultaba dudoso si dicha AC se basaba en datos clínicos que permitieran formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de la relación beneficio-riesgo de dicho medicamento, como exige el artículo 8, apartado 3, de la Directiva 2001/83, en relación con el anexo I de esta misma Directiva…" (109)*

De tal forma y en estas circunstancias, el órgano judicial concluyó que:

> *"la Comisión disponía, en el momento de la adopción de la Decisión impugnada, de indicios por los que resultaba dudosa la admisibilidad del Precedex como medicamento de referencia. Por consiguiente, procede estimar el primer motivo y, en consecuencia, anular la Decisión impugnada, sin que sea necesario examinar los demás motivos" (119).*

Así las cosas, el tribunal sentenció:

> *"anular la Decisión de Ejecución C(2020) 942 final de la Comisión Europea, de 13 de febrero de 2020, por la que se concede la*

[203] Se apreció dudosa la admisibilidad del Precedex como medicamento de referencia.

autorización de comercialización al medicamento de uso humano «Dexmedetomidina Accord - dexmedetomidina», con arreglo al Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo[, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos]".

Por último, en este apartado, merece ser destacada la STS 3.ª de 14 de mayo de 2024[204], la cual entra a conocer en interés casacional respecto de una AC, así como de la legitimación del titular del medicamento de referencia para accionar en defensa de los derechos que amparan la exclusividad temporal de su medicamento.

Asimismo, son abordadas consideraciones jurídicas adicionales como lo referente al carácter bilateral del procedimiento de autorización de comercialización. El tribunal manifiesta que:

"a los efectos del artículo 93.1 de la LJCA, declaramos que, por el carácter bilateral del procedimiento de autorización de comercialización de un medicamento, un tercero que se considere afectado no interviene en ese procedimiento como interesado conforme al artículo 4.1.b) de la Ley 39/2015, sin perjuicio de su legitimación para impugnar jurisdiccionalmente el acto de autorización" (FJ 6).

Por otra parte, en cuanto al pronunciamiento de la AEMPS sobre los aspectos sustantivos del expediente manifiesta:

[204] JUR\2024\154986.

> *"cuando España sea Estado concernido, la AEMPS ejerce potestades a partir del informe de evaluación, de los proyectos de ficha técnica, etiquetado y prospecto, elaborados en el Estado de referencia, que toman como objeto de valoración y comprobación lo que interesa a la salud pública". Es decir, "lo que tramita es un expediente que documenta los antecedentes previstos en el artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE con carácter general, si bien con las especialidades procedimentales, en este caso, las de su artículo 10 ter. De esta manera, deberán presentarse -y así lo estudiará la AEMPS- los resultados de los nuevos ensayos preclínicos (toxicológicas y farmacológicas), o clínicos relativos a la combinación, sin que el solicitante deba presentar la documentación relativa a cada sustancia activa individual objeto de combinación" (FJ 7).*

El TS finalmente desestimó el recurso de casación interpuesto por la mercantil interesada contra la sentencia de la AN y confirmó la resolución por la que se concedía la autorización de comercialización de un medicamento a favor de un laboratorio en base a un error de planteamiento inicial, esto es, el medicamento en torno al que se desarrolló el pleito era innovador y no un genérico.

3.2.2 c) Acceso a informes por terceros

En primer lugar, en materia de acceso a informes obrantes en expedientes institucionales por parte de terceros, resulta de interés apuntar la STG (UE) de 5 de febrero de 2018[205], mediante la que fue desestimado el recurso interpuesto en virtud de lo dispuesto en el artículo

[205] JUR 2018\32839.

263 del TFUE. En este pleito son objeto de análisis los márgenes jurídicos de los diversos intereses en conflicto en esta materia.

En dicho recurso, la parte recurrente solicitó la anulación de la Decisión EMA/722323/2015 de la EMA, de 25 de noviembre de 2015, por la que se concede a un tercero el acceso a documentos que contienen información presentada en el marco de la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento (Translarna). Tal documento se encontraba en poder de la EMA al haber sido presentado en el marco de la solicitud de autorización de comercialización del medicamento.

El tribunal consideró en este caso que la divulgación de la información contenida en los informes del CMUH sobre la similitud y sobre la superioridad clínica no vulneró la protección de sus intereses comerciales. Respecto a la Decisión de conceder a un tercero acceso a los documentos, el tribunal consideró que la EMA aplicó el Derecho de la Unión Europea de manera coherente con lo dispuesto en el Acuerdo ADPIC y que no infringió por ello la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea.

Es más, el tribunal sentenció igualmente que la parte demandante no demostró concretamente de qué manera la divulgación de la información perjudicaba a sus intereses comerciales en el sentido del artículo 4, apartado 2, del Reglamento n.º 1049/2001. De todo ello el tribunal dictaminó la inexistencia en este caso de la presunción general de confidencialidad.

De manera particular, el tribunal expone lo siguiente respecto al derecho de acceso a los documentos de las instituciones y las limitaciones al mismo en base a razones de interés público o privado:

> *"Ha de recordarse que, con arreglo al artículo 2, apartado 3, del Reglamento n.º 1049/2001, las disposiciones relativas al acceso del público a los documentos de la EMA son de aplicación a todos los documentos que obren en su poder, es decir, a todos los documentos que esta agencia haya elaborado o recibido y que estén en su posesión, en todos sus ámbitos de actividad. Si bien ese Reglamento tiene por objeto conferir al público el derecho de acceso más amplio posible a los documentos de las instituciones, ese derecho está sometido a ciertos límites basados en razones de interés público o privado (sentencia de 27 de febrero de 2014, Comisión/EnBW, C-365/12 P, EU:C:2014:112, apartado 85)" (33).*

Y en cuanto a las presunciones generales susceptibles de aplicar, el tribunal apunta que

> *"…el Tribunal de Justicia ha reconocido que las instituciones y las agencias en cuestión pueden basarse en presunciones generales que se aplican a determinadas categorías de documentos, toda vez que pueden aplicarse consideraciones similares de carácter general a solicitudes de divulgación relativas a documentos de igual naturaleza (sentencias de 29 de junio de 2010, Comisión/Technische Glaswerke Ilmenau, C-139/07 P, EU:C:2010:376, apartado 54; de 17 de octubre de 2013, Consejo/Access Info Europe, C-280/11 P, EU:C:2013:671, apartado 72, y de 14 de noviembre de 2013, LPN y Finlandia/Comisión, C-514/11 P y C-605/11 P, EU:C:2013:738, apartado 45; véase también, en este sentido, la sentencia de 1 de julio de 2008, Suecia y Turco/Consejo, C-39/05 P y C-52/05 P, EU:C:2008:374, apartado 50).*

La existencia de tal presunción no excluye el derecho del interesado a demostrar que un documento determinado cuya divulgación se solicita no está amparado por la citada presunción (sentencia de 21 de septiembre de 2010, Suecia y otros/API y Comisión, C-514/07 P, C-528/07 P y C-532/07 P, EU:C:2010:541, apartado 103)". (34 y 35).

Por último, en conexión con el carácter de información comercial o secreta y las disposiciones a tales efectos del Acuerdo ADPIC, el tribunal recuerda que,

"…el artículo 39, apartado 2, del Acuerdo ADPIC dispone que se protegerá la información que tenga valor comercial frente a la utilización y la divulgación por parte de terceros si tal información es secreta en el sentido de que no sea, como cuerpo o en la configuración y reunión precisas de sus componentes, generalmente conocida ni fácilmente accesible para personas introducidas en los círculos en que normalmente se utiliza el tipo de información en cuestión. El apartado 3 de dicho artículo obliga a los Estados miembros a proteger contra todo uso comercial desleal los datos no divulgados procedentes de ensayos u otros datos no divulgados cuya elaboración suponga un esfuerzo considerable, cuando exijan su presentación, como condición para aprobar la comercialización de productos farmacéuticos que utilizan nuevas entidades químicas" (63).

Lo anterior por tanto no supone considerar toda la información como confidencial y, de tal forma, el tribunal precisa que:

> *"No obstante, el artículo 39, apartados 2 y 3, del Acuerdo ADPIC no puede conllevar que sea necesario conceder una primacía absoluta a la protección otorgada a los derechos de propiedad intelectual sobre el principio de la divulgación de la información presentada en el marco de una solicitud de autorización de comercialización para un medicamento huérfano. En este sentido, el planteamiento defendido por la demandante según el cual toda la información que presentó es confidencial supone que no se tenga en cuenta el equilibrio establecido por los Reglamentos nº 1049/2001, 726/2004, 141/2000 y 507/2006 y que no se aplique el mecanismo que en esencia obliga a la publicación de la información, salvo la que presente un carácter comercial confidencial, relativa a los medicamentos sometidos a un procedimiento de autorización. No puede admitirse tal planteamiento, puesto que lleva, en realidad, a cuestionar la legalidad de estas disposiciones en relación con el artículo 39, apartados 2 y 3, del Acuerdo ADPIC" (64).*

En segundo lugar, con posterioridad, fue interpuesto un recurso de casación ante el TJUE frente a la reseñada sentencia del TG (UE), dictándose sentencia desestimatoria y que confirmó la Decisión en la que se dio acceso público a un documento que contiene datos presentados por la recurrente en el marco de una solicitud de autorización de comercialización de cierto medicamento.

En efecto, en la STJUE de 22 de enero de 2020[206], el tribunal se centra en la aplicación facultativa de la presunción general de confidencialidad por parte de la institución, órgano u organismo de la Unión Europea, además

[206]JUR 2020\20514.

de considerar que la parte recurrente no evidenció el supuesto error del TG al avalar la divulgación del informe y entender que el mismo no debía estar amparado por la excepción relativa a la protección de los intereses comerciales. Tampoco demuestra que se hayan perjudicado sus intereses comerciales, o que dicha divulgación haya permitido a sus competidores obtener autorizaciones de comercialización con mayor facilidad.

Así, el tribunal respalda el criterio seguido por la EMA y del propio TG (UE), manifestando que este último:

> *"no incurrió en error de Derecho, en el apartado 108 de la sentencia recurrida, al considerar que, dado que la EMA no había llegado a la conclusión de que el informe controvertido debiera quedar protegido por las excepciones contempladas en el artículo 4, apartados 2 o 3, del Reglamento n. º 1049/2001, no estaba obligada a determinar o a evaluar el interés público en su divulgación, ni a ponderarlo con el interés de la recurrente en que se mantuviera su confidencialidad" (134).*

3.3. La evaluación ético-legal del ensayo

3.3.1. *Planteamiento*

En la actualidad no se plantea el inicio de un proyecto de investigación que no tenga en consideración los aspectos éticos. Afortunadamente, y tras una larga evolución histórica, es posible afirmar que en el ámbito de la investigación no solo debe existir rigor en la aplicación de una metodología concreta, sino que además se han de respetar los derechos fundamentales y los principios éticos básicos (no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia).

Así y como no puede ser de otra forma se exige a los investigadores y, en concreto en lo que aquí nos incumbe, en lo relativo a investigación en ensayos clínicos con medicamentos el respeto a normas legales y morales, a las normas de buena práctica clínica incluyendo aspectos como el balance riesgo-beneficio, confidencialidad y consentimiento informado[207].

Para cumplir con el máximo respeto a los postulados éticos y normas morales los investigadores cuentan con documentos tan importantes como los que hemos evaluado en el marco histórico de este trabajo que son: Declaración de Helsinki (1964), el Informe Belmont (1979), las normas de BPC, etc. En este sentido la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial:

> *"23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.*

[207] PÁRRAGA MARTÍNEZ, Ignacio, MARTÍN ÁLVAREZ, Remedios: "Importancia de los Comités de Ética en la Investigación en Medicina de Familia", *Atención Primaria*, Vol. 51, nº 5, 2019, p. 263.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio."

Por tanto, los comités de ética de la investigación desempeñan una labor esencial que permite constatar el respeto y cumplimiento de estos principios éticos y morales, constituyen un elemento esencial en el ámbito de la investigación biomédica.

En cuanto al origen, en nuestro país ya el RD 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales, recogía en su artículo 4 la necesidad de contar con comités de ética de la investigación para la realización de ensayos clínicos. Más tarde, el RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos aportaba una definición de comité ético entendido como un organismo independiente, que está conformado por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios y tiene la función de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de garantizar públicamente todo ello a través de un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad, los investigadores y la adecuación de instalaciones, métodos y documentos que se vayan a usar para informar a los sujetos (artículo 2.n).

Además, dicho texto ya dedica todo un capítulo al desarrollo de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Dando un paso más, la LIB implicó cambios sustanciales en el ámbito del control y seguimiento de los aspectos éticos en la investigación. En este sentido introdujo cuestiones tan importantes como el requisito del consentimiento informado previo de los sujetos que intervengan en la investigación y el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación. Así la exposición de motivos de la norma subraya la importancia de la construcción de la norma sobre la base de los principios de la integridad de las personas y la protección de la dignidad e identidad del ser humano en cualquier investigación biomédica que implique intervenciones sobre seres humanos, realización de análisis genéticos, el tratamiento de datos genéticos de carácter personal y de las muestras biológicas de origen humano que se utilicen en investigación; y añade expresamente: "*En este sentido, la Ley establece que la libre autonomía de la persona es el fundamento del que se derivan los derechos específicos a otorgar el consentimiento y a obtener la información previa.*"

Es claro, por tanto, que el espíritu de la ley gira en torno al máximo respeto de las garantías y postulados éticos que han de regir toda investigación en la que intervengan seres humanos, siendo el eje de la misma defensa de la dignidad e identidad del ser humano y la protección de su salud. El título II de la norma dedica su capítulo cuarto a IV los sistemas de seguridad y supervisión en el proceso de investigación, con referencias concretas a la evaluación del estado de la salud de los participantes en la investigación, la no interferencia en las intervenciones clínicas de éstos y el sistema de comprobaciones que, bajo la supervisión del Comité de Ética de la Investigación, deben efectuarse durante el curso de la investigación, así el artículo 2 establece que la autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o

su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

Partiendo de este artículo la LIB establece a lo largo de todo su texto referencias a los comités de ética de la investigación en relación a su acreditación, competencias, funciones, funcionamiento, etc. A nuestro juicio, podemos destacar el artículo 12 que aborda la acreditación de los mismos por parte del órgano competente de la comunidad autónoma que corresponda o el que sea competente para garantizar la independencia e imparcialidad.

En el apartado segundo, el mismo artículo, contempla las funciones entre las que detalla: La evaluación de la cualificación del investigador principal y del equipo investigador, ponderación de los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto, los riesgos y beneficios del proyecto, velar por la protección de datos de carácter personal y seguridad de la trazabilidad de las muestras, informar toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos y recalca que no podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación, desarrollar códigos de buenas prácticas y gestión de conflictos que puedan surgir con determinados expedientes, coordinación de su actividad con la de otros comités. Es posible comprobar que la LIB supone un gran paso en la valoración de los Comités de Ética de la Investigación otorgándoles un papel fundamental en el ámbito de las investigaciones.

Con la entrada en vigor del RDEC, la AEMPS pasa a asumir el mantenimiento de los contenidos en relación con los comités de ética de la

investigación[208]. El RDEC incardina dentro de los Comités de ética de la Investigación la subcategoría de los Comités de ética de investigación con medicamentos de forma que se otorga a los comités de ética de investigación la responsabilidad añadida de evaluar los ensayos clínicos con medicamentos en este sentido el artículo 11. 1 explica que los CEIm serán supervisados en los aspectos éticos, de formación y materiales de la misma forma que el resto de Comités de Ética de la Investigación (CEI) según la normativa que regula a los mismos.

Así las cosas, resulta interesante destacar las definiciones que el actual RD establece en el apartado dos del artículo segundo en aras determinar el matiz que los diferencia entre los CEI y los CEIm. Por un lado, en cuanto al CEI, es un órgano independiente de composición multidisciplinar que tiene como objetivo principal la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de aquellos sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y se encarga de emitir un dictamen para garantizar el cumplimiento público de estos requisitos mediante la valoración de la documentación del proyecto, considerando la opinión de expertos en la materia y en concreto de pacientes y organizaciones de pacientes. Por otro lado, el CEIm es un Comité de Ética de la Investigación que además está

[208] Artículo 11. Supervisión y coordinación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.

(…)2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios facilitará el procedimiento de evaluación y la emisión del dictamen por parte del CEIm en los ensayos clínicos con medicamentos con el objeto de integrar la evaluación de uno y otro en una decisión única por ensayo clínico, válida para todo el Estado. Para que la evaluación integrada sea positiva, deberán serlo por separado la evaluación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el dictamen del CEIm.

3. Para la coordinación del dictamen en los ensayos clínicos con medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desarrollará las siguientes actividades (…)"

acreditado según los términos del REDEC para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

A grandes rasgos, es posible afirmar que el Comité de Ética de la investigación con medicamentos es un CEI acreditado de forma que su principal función será evaluar investigaciones clínicas con medicamentos o productos sanitarios. El capítulo IV del RDEC dedica los artículos once a dieciséis a la regulación de los CEIm.

3.3.2. *Caracterización de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos*

3.3.2.a) Composición

El artículo 15 en relación a la composición de los CEIm establece que habrán de estar conformados por un mínimo de diez miembros siendo al menos uno de ellos ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica de forma que puedan estar representados también los intereses de los pacientes. De igual manera, señala el precepto que entre los miembros figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital, un farmacéutico de atención primaria, y un diplomado o graduado en enfermería. En la designación de dichos profesionales se atenderá al principio de presencia equilibrada entre mujeres y hombres, salvo por razones fundadas y objetivas, debidamente motivadas. Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado o graduado en derecho.

Además, al menos uno de sus miembros debe tener formación acreditada en bioética[209].

Si bien es cierto que el número mínimo de miembros del comité es de diez suele ser más numeroso, llegando incluso a duplicar el número mínimo establecido, lo que en ocasiones puede dificultar también el funcionamiento del mismo. Los miembros de los CEIm suelen ser profesionales voluntarios y se nombran por la dirección del centro donde se ubican.[210] Como resulta incuestionable, ser miembro de un CEIm es incompatible con aquellos intereses derivados de fabricación o venta de medicamentos productos sanitarios y así habrán de hacer pública una declaración de conflicto de interés, además los miembros habrán de garantizar la confidencialidad de la información.

3.3.2.b) Acreditación

La acreditación de los CEIm será competencia de la autoridad sanitaria pertinente en cada comunidad autónoma, si bien la AEMPS fija unos criterios comunes para la acreditación de los CEIms[211].

[209] Señala también el art. 15 que, si en el centro existe una Comisión de Investigación o un Comité de Ética Asistencial, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte del CEIm.

[210] ABAD SANTOS, Francisco, OCHOA MAZARRO, Dolores, ORTEGA GOMEZ, Mara: "CEIm. Composición y funciones", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 111-136.

[211] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf

Esta acreditación deberá ser renovada periódicamente por la autoridad sanitaria competente, sin perjuicio del procedimiento previsto para el mantenimiento de su acreditación como CEI, según los procedimientos y plazos que se determinen en el Comité Técnico de Inspección (artículo 13 RDEC). A nivel nacional, la AEMPS ha establecido un sistema de información que permite consultar los CEIm acreditados en todo el territorio. Este sistema facilita el envío de solicitudes electrónicas y la consulta de solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos dirigidas a los CEIm[212]. No obstante, cabe destacar que una vez estén acreditados el promotor del ensayo puede elegir el CEIm que prefiera, la AEMPS ha implantado un nuevo sistema que permitirá conocer la disponibilidad de los CEIm para evaluar las nuevas solicitudes de autorización de ensayos clínicos. De esta manera, los promotores que presenten una solicitud de autorización de un ensayo clínico podrán consultar la situación de cada comité y elegir entre los adheridos al nuevo Memorando de Colaboración y al trabajo en CTIS uno de los que tenga disponibilidad como evaluador[213].

[212] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Información relativa a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)", 2024. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/investigacionclinica_ceim/

[213] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "La AEMPS implementa un sistema que permitirá a los promotores de ensayos clínicos conocer la disponibilidad de evaluación de los CEIm", 2024. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-implementa-un-sistema-que-permitira-a-los-promotores-de-ensayos-clinicos-conocer-la-disponibilidad-de-evaluacion-de-los-ceim/

3.3.2.c) Estructura

En cuanto a la estructura contarán con una presidencia, vicepresidencia y secretaria técnica, siendo considerados todos miembros del comité. Todos ellos tendrán un voto de igual valor con excepción de la persona titular de la secretaría técnica que tendrá voz, pero no voto[214]. Los CEIm garantizarán un sistema de renovación de sus miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité[215], siendo fundamental la independencia de los mismos para poder desempeñar sus funciones. Las personas más motivadas por la investigación en un centro forman parte del CEIm y a la vez son investigadores de algunos ensayos clínicos que este CEIm tiene que evaluar.

3.3.2.d) Funcionamiento

En relación al funcionamiento los CEIm deben reunirse con cierta frecuencia y regularidad, al menos una vez al mes y se permiten las reuniones no presenciales mediante videoconferencias de forma que no se retrasen los plazos en la toma de decisiones siempre que esté asegurada la comunicación a tiempo real entre todos y la unidad de acto. Por lo

[214] Según el artículo 15.3 del REDEC la presidencia ostentará la representación del comité y su titular será elegido por los vocales de forma que se garantice la independencia. La vicepresidencia será elegida en forma similar y realizará las funciones de la presidencia en los supuestos de vacante, ausencia o enfermedad de su titular. La jefatura de la secretaría técnica corresponderá a la persona mencionada en el artículo 14.3.a) del RDEC.

[215] Por ejemplo, explica ABAD SANTOS, Francisco, OCHOA MAZARRO, Dolores, ORTEGA GOMEZ, Mara: "CEIm. Composición…" ob. cit., p. 117, que la Comunidad de Madrid indica que la renovación de los miembros en cada período de acreditación (cada 3 años), se producirá en un mínimo de la cuarta parte y en un máximo de la mitad, para garantizar su continuidad.

demás, las normas de funcionamiento de los CEIm se encuentran contempladas en el RDEC.

El apartado tercero del artículo 16 refiere que los CEIm para su funcionamiento deberán elaborar y seguir unos procedimientos de trabajo que se referirán a: la composición y requisitos de sus miembros, la periodicidad de las reuniones teniendo que hacer públicos los calendarios de sus reuniones con información sobre su disponibilidad para la evaluación de nuevos estudios clínicos en cada una de ellas, el procedimiento de convocatoria, los aspectos relativos al funcionamiento administrativo, evaluación de protocolos y el sistema de seguimiento de estudios. Además, constarán los supuestos en que se pueda realizar la revisión de documentación, mecanismos y fórmulas de toma de decisiones, preparación y aprobación de actas de reuniones (en la que se detallarán, como mínimo, los miembros, presenciales o no, y asesores asistentes, en su caso, se indicará que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en la normativa aplicable y se recogerá la decisión adoptada sobre cada estudio), archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los estudios clínicos evaluados y el establecimiento de un procedimiento para declarar una incompatibilidad sobrevenida sobre un miembro del CEIm y las garantías para asegurar la confidencialidad en su funcionamiento interno.

Estos procedimientos de trabajo deberán ser públicos a los efectos de que los promotores tengan información suficiente y la posibilidad de conocer con facilidad a quine deben dirigirse y cómo actuar.

Además, estipula el mismo artículo en su primer apartado que ni el CEIm en su conjunto, ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del estudio.

No obstante, el promotor sí que ha de pagar una única tasa por la evaluación de un ensayo clínico, cuya cuantía debe ser fijada en la legislación vigente de forma transparente. Se debe abonar a la AEMPS[216] que será encargada de transferir al CEIm la parte correspondiente a su evaluación. Los estudios clínicos que se correspondan con la definición de "*investigación clínica sin ánimo comercial"* se beneficiarán de las exenciones de tasas o tasas reducidas. Por otro lado, los centros pueden acordar con el promotor el abono de unos gastos administrativos relacionados con la gestión de un ensayo clínico, que deben quedar recogidos en el contrato y que no pueden estar relacionados con el cumplimiento de las funciones atribuidas al CEIm[217].

Para que las decisiones del Comité sean válidas debe existir un quórum que debe reflejarse en los procedimientos normalizados de trabajo. Normalmente suele ser suficiente la asistencia de al menos mitad más uno de los miembros que conforman el Comité si bien las normas de Buena Práctica Clínica permiten establecer un quórum diferente según las decisiones que haya que abordar. De esta forma se plantea también la opción de formar un subcomité ejecutivo cuya composición quede reflejada en los procedimientos de trabajo sin que las decisiones que en él se

[216] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Manual para el pago de tasas de ensayos clínicos", 2024. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/tasas/manual-para-el-pago-de-tasas-de-ensayos-clinicos/

La AEMPS facilita explicación del procedimiento en su página oficial.

[217] Establece el art. 16.2 del RDEC: La percepción de tasas por el ejercicio de cualquiera de las funciones de los CEIm a las que se refiere el artículo 12 se regirá por lo dispuesto en el artículo 33.

adopten tengan que ser ratificadas por el CEIm en su composición integra[218].

Para facilitar la coordinación y colaboración de forma que se pueda clarificar toda la información a terceros implicados la AEMPS público un memorando de colaboración entre CEIm y la Agencia[219]. Memorando que se completó con instrucciones posteriores que resuelven varios aspectos relativo a los CEIm[220] . Se trata de documentos que además de aportar información de gran interés, pretenden delimitar responsabilidades entre CEIm y de la AEMPS en el proceso de evaluación-lo que resulta importante- generar criterios comunes en aquellos temas que requieren desarrollo o criterio adicional y delimitar el procedimiento para garantizar la mayor eficiencia. Tal coordinación se realiza a través del Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos que reúne a los CEIm acreditados y a la AEMPS para elaborar y modificar el memorando, así como hacer un seguimiento de su aplicación.

[218] AVENDAÑO Cristina, CASAS Ana, DAL-RÉ Rafael, GOMIS Ramón, GRACIA Diego, MORENO Alfonso, DE LOS REYES, Manuel, et al.: "Comités éticos de investigación clínica y dictamen único de los ensayos clínicos multicéntricos", Medicina Clínica, Vol. 120, 2003, pp. 180-188.

[219] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: AEMPS - GRUPO DE TRABAJO DE LOS CEIM CON LA AEMPS SOBRE ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS: "Memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos", 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf

[220] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España", 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962

3.3.3. *Ámbito del dictamen*

Es importante, como puede resultar obvio, tener en cuenta que 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, por lo que deberán ausentarse durante la evaluación del mismo y esto debe quedar claramente reflejado en el acta de la reunión.

Los CEIm desempeñan tres funciones esenciales en relación con los estudios clínicos con medicamentos[221]: a) evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales y emisión del dictamen correspondiente; b) evaluación de las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emisión del dictamen correspondiente; c) seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

El CEIm también ha de evaluar los protocolos de estudios clínicos con medicamentos y productos sanitarios, de todos los proyectos de investigación en humanos o con muestras humanas, como está contemplado en la Declaración de Helsinki y como establece la LIB. En síntesis, en el CEIm se evalúan tres tipos de estudios: ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios regulados por el RDEC de 2015, estudios post-autorización de tipo observacional regulados por la Orden SAS/3470/2009 y otros proyectos de investigación en seres humanos o con muestras humanas regulados por la LIB[222].

[221] Artículo 12 del RDEC.

[222] ABAD SANTOS, Francisco, OCHOA MAZARRO, Dolores, ORTEGA GOMEZ, Mara: "CEIm. Composición…" ob. cit., p. 121.

Los aspectos que debe evaluar en CEIm son aspectos éticos muy variados y trascendentales, entre los que encontramos: el equilibrio entre riesgos y beneficios, la evaluación científica del protocolo de un ensayo clínico, proceso de consentimiento informado, análisis secundario de la base de datos, privacidad y confidencialidad de los mismos, aspectos relativos a participantes vulnerables, documentación de los ensayos clínicos, registro de ensayos clínicos, conflictos de intereses financieros, procedimiento de captación de participantes etc.

Para ello, como explica el documento de instrucciones de la AEMPS[223] desde el 31 de enero de 2022 y hasta el 30 de enero de 2023, el promotor podía solicitar la autorización de un ensayo clínico a través del Portal CTIS o a través del Portal ECM de ensayos clínicos con medicamentos. Todas las solicitudes y comunicaciones posteriores a la autorización de un ensayo clínico no cargado en CTIS se deberían seguir realizando a través del portal ECM como máximo hasta la fecha en que se haya solicitado la transición del ensayo clínico en el Portal CTIS. Esta transición será necesaria y debería hacerse en los próximos tres años para los ensayos clínicos que fuesen a tener activo algún centro en la UE a fecha 31 de enero de 2025[224]. Las solicitudes deben enviarse una sola vez y únicamente a través del Portal CTIS o del Portal ECM.

[223] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España", 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Documento-Instrucciones.pdf

[224] Ver sección 11 en el Q&A document en el capítulo V del volumen 10 de Eudralex EudraLex - Volume 10 (europa.eu).

Como explica el RDEC los ensayos clínicos con medicamentos estarán sujetos a autorización previa por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tras una evaluación científica y ética de las partes I y II (artículo 17.1). De esta forma, el CEIm y la AEMPS evaluarán la documentación del ensayo clínico, evaluación que se divide en parte I y parte II.

De la parte I se encargará la AEMPS integrando aquellos aspectos que hayan sido evaluados por el CEIm, de forma que se notifique al promotor en los plazos y según el procedimiento indicado en el artículo 6 del REUEC y el CEIm verificará que la solicitud es completa respecto a los documentos de la parte II para realizar la evaluación a que hace referencia el artículo 7 del REUEC. En este sentido, la parte II incluirá la evaluación de dichos aspectos y la relativa a lo recogido en el artículo 7.1.h); debe incluir las previsiones en relación con la recogida, almacenamiento y posible uso futuro de las muestras biológicas de los sujetos del ensayo obtenidas en el propio centro o en centros colaboradores, incluidas las muestras de preselección de sujetos, asegurando que no se lleve a cabo procedimiento alguno que impida en el futuro la aplicación de lo dispuesto en artículo 3.2 del RD 1716/2011, de 18 de noviembre.

En las mencionadas instrucciones también se indica qué documentos recibe el CEIm y cuales la AEMPS e incluso cuales han de recibir los dos según los aspectos que valoran. Así las cosas, los documentos a enviar a ambos serian de la parte I[225].

[225] Son los siguientes: a) carta de presentación: que habrá de incluir nombre, día de solicitud, si entiende que el ensayo es de bajo nivel de intervención una justificación de que ostenta esa categoría, incluir una lista completa de los medicamentos auxiliares, indicar donde se describe el procedimiento de selección de los sujetos y la gestión de las muestras

En cuanto a los documentos de la parte II para envío solo al CEIm serían necesarios: documentos en relación a los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos, documentos de hoja de información y consentimiento informado, documento de idoneidad de investigadores, documentos a aportar para cada centro: curriculum vitae abreviado del investigador principal en dicho centro, idoneidad de las instalaciones, prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera, memoria económica ,prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda, mecanismos de indemnización por daños y perjuicios, acreditación de cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo.

Resulta importante subrayar que las evaluaciones de la parte I y II no tienen obligatoriamente que coincidir en el tiempo, luego, es posible que un CEIm tenga que evaluar los diversos aspectos de un ensayo en diferentes momentos. Así, mientras que la evaluación de la parte I del informe de evaluación es coordinada por el Estado miembro notificante, la autorización del ensayo se realiza a nivel nacional, después de que cada

biológicas obtenidas en el ensayo, compromiso de cumplir con la legislación vigente de protección de datos, identificar donde está la información de seguridad y aquella información que el promotor considere de utilidad para la evaluación, como por ejemplo la situación del ensayo a nivel mundial; b) Formulario de solicitud; c) Autorización del promotor al solicitante, si procede; d) Protocolo y resumen del mismo; e) Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación; f) Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos auxiliares (no investigados), si procede; g) Asesoramiento científico y plan de investigación pediátrica, si procede; h) justificación del carácter de bajo nivel de intervención para el ensayo (si no se incluye en la carta de presentación).

Estado miembro implicado haya evaluado de forma satisfactoria la parte II[226].

La evaluación de la parte I y de la parte II discurrirá en paralelo, y el CEIm enviará sus conclusiones respecto a las dos partes a la AEMPS de forma simultánea. La AEMPS habrá de enviar las conclusiones en relación a la parte I, dicho informe recoge la postura de AEMPS y CEIm. En cuanto a la parte II el CEIm habrá de informar sobre aquellos aspectos que considere relevantes y la valoración global que recoja la conclusión final y, en su caso, las aclaraciones que estime oportunas.

En cualquier caso, para que proceda la autorización del ensayo clínico, las evaluaciones de la parte I y II deberán de ser favorables, de forma que resulte que el ensayo sea aceptable o aceptable con determinadas conclusiones, pero tanto CEIm como AEMPS deberán están conformes con los términos del mismo[227].

Una vez aprobado el ensayo clínico por un CEIm nacional en el proceso de relación del promotor con el control no debe implicarse en CEIM del centro donde se va a desarrollar el estudio. Lo que, es más, aunque en algún caso las estructuras que forman parte del CEIm puedan actuar en nombre de la institución a la que el promotor se dirige para realizar un ensayo clínico, porque así esté organizado localmente, este CEIm no puede volver a hacer una evaluación del protocolo[228].

[226] ABAD SANTOS, Francisco, OCHOA MAZARRO, Dolores, ORTEGA GOMEZ, Mara: "CEIm. Composición…" ob. cit., pp.116-130.

[227] Sobre procedimiento, vid. artículos 23, 24, 25 del RDEC en relación con artículos 6, 7 y 8 del REUEC.

[228] ABAD SANTOS, Francisco, OCHOA MAZARRO, Dolores, ORTEGA GOMEZ, Mara: "CEIm. Composición…" ob. cit., p. 133.

También resulta importante conocer cual no es el papel del CEIm[229]. Ello porque la práctica desvela en muchos casos que cuando el CEIm solicita aclaraciones al promotor, parece que algunos no entienden cual es realmente su papel. Desde esta perspectiva, lo relevante es que los CEIm se focalicen en aquello que supone una amenaza real para sujetos evitando cambios que aspirasen solo a una adecuación del protocolo a unas tendencias propias de cada CEI, según la composición de los mismos.

Y es que lo esencial el que el CEIm garantice que la metodología y diseño de los estudios clínicos concretos cumplen con los requisitos necesarios para lograr el objetivo del mismo con respeto a los sujetos. Así siguiendo a RIBA y PEÑATARO compartimos la visión de los autores cuando afirman que:

> *"Esta función no debería malentenderse y transformarse en una suerte de asesoría metodológica, con la que el CEI no solo persigue que el diseño sea adecuado, sino que se ajuste a sus preferencias, no necesariamente las más acertadas. Incurrir en este tipo de juicios puede parecerse mucho a un abuso de poder, puesto que a veces se olvida que estas sugerencias perfectamente opinables, y muchas veces discutibles, se realizan desde una posición dominante, en la que el promotor tiene a veces poco margen de maniobra, aunque le asista la razón".*

Tener en cuenta estas consideraciones ayudaría a devolver un prestigio, en parte perdido, a los CEI, que a la vista de muchos se han convertido en

[229] RIBA, Neus, SÁEZ-PEÑATARO, Joaquín: "La labor del Comité de Ética de la Investigación en los ensayos clínicos. Lo que es y lo que debería ser", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 123-124.

un puro trámite administrativo que puede demorar más o menos el inicio de un ensayo clínico, pero que al final acaba aceptando la realización de la mayoría de los ensayos clínicos que evalúa.

Tras lo expuesto, podemos concluir que el CEIm es un CEI que además está acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

Es un organismo independiente esencial en la investigación clínica con medicamentos, siendo su informe requisito indispensable e ineludible para la realización de un ensayo clínico con medicamentos. Está conformado por profesionales sanitarios y no sanitarios, es decir por un equipo multidisciplinar, que habrá de evaluar el balance riesgo-beneficio de los mismos, el cumplimiento de los requisitos éticos y legales, metodológicos, y de seguimiento del ensayo en cuestión. En general, tendrá que ocuparse de la evaluación de todos los proyectos de investigación que se vayan a realizar en humanos o con muestras humanas.

Por tanto, desde el inicio de su funcionamiento e implantación los comités de ética de la investigación han supuesto una aportación muy positiva a la investigación clínica y en la garantía de derechos esenciales de todos los sujetos intervinientes en los mismos. No obstante, a medida que avanza la sociedad y la ciencia los nuevos retos a los que se enfrenta la investigación se trasladan también al funcionamiento de los comités constituyendo nuevos desafíos que se suman a problemas que ya arrastraban previamente los CEIm (sobrecarga de trabajo, falta de medios y herramientas para el seguimiento de los ensayos clínicos, falta de uniformidad en los procedimientos, conflictos de interés, capacitación de sus miembros…).

Entre estos desafíos más recientes encontramos: los rápidos avances en la investigación biomédica, que exige una adaptación a los avances científicos y tecnológicos (medicamentos innovadores, terapia génica, biológicos…) lo que requiere a la vez un esfuerzo de los comités para estar al día de todas las novedades; el aumento de la demanda de transparencia que choca muchas veces con los intereses de las farmacéuticas; la protección de los derechos de los sujetos que ha incrementado su complejidad con la llegada del *big data* y las crecientes desigualdades sociales; la protección de grupos vulnerables; las nuevas regulaciones. La asimilación en el cambio de modelo de ensayos es otro desafío importante; primero, por el aumento de ensayos internacionales y, en segundo lugar, por el cambio de paradigma en torno a los mismos que ha supuesto la pandemia de COVID-19 que ha acelerado la necesidad de ensayos más rápidos sin menoscabo de los requisitos de seguridad. Así las cosas, es evidente que los CEIm ostentan una labor crucial y compleja en el momento actual.

Dado que, como se ha explicado, constituyen una herramienta esencial para la adecuada realización de la investigación clínica y la protección de los intervinientes en la misma, la contribución a un buen funcionamiento y formación de los CEIm supondrá un beneficio para las investigaciones y estudios clínicos y por consiguiente para el desarrollo de la ciencia y de la sociedad.

CAPÍTULO TERCERO.

ASPECTOS CRÍTICOS DEL ENSAYO CLINICO

1. GRADO Y EXTENSIÓN DE LA AUTONOMÍA DEL SUJETO DE ENSAYO

1.1. Régimen jurídico del consentimiento

Como es sabido, uno de los grandes avances que ha tenido la bioética a lo largo de la historia es el reconocimiento y la consolidación del principio de autonomía, también llamado principio de respeto por la persona. Se entiende por autonomía[230]: la *capacidad de la persona para tomar sus decisiones de acuerdo a sus valores y sin dependencia de otros.*

El consentimiento informado, constituye la aplicación práctica del principio de autonomía y en la investigación biomédica es un proceso de comunicación entre investigador y paciente o sujeto de ensayo o investigación clínica al que se plantea participar en un estudio de investigación.

El consentimiento informado nace en el ámbito de la asistencia sanitaria en la primera mitad del siglo XX y de allí se traslada a la investigación

[230] Siguiendo a HEREU, Pilar, ARNAU, Josep María: "El consentimiento informado en los ensayos clínicos. Libre e informado, una cuestión de todos" en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier, GRACIA, Diego (dir.), Luces y sombras en la investigación clínica, Triacastela, Madrid, 2013, pp. 158.

clínica. Resulta llamativo ver cómo se produce una transmisión constante de este tipo de avances entre asistencia clínica e investigación, los pasos que desde la bioética se van dando en práctica asistencial van colonizando también de algún modo la investigación clínica.

Las declaraciones bioéticas de la segunda parte del siglo XX tendrán gran influencia en la configuración del consentimiento en la asistencia clínica. Será a principios del siglo XX cuando la relación médico-paciente experimente una importante transformación, abandonando el tradicional principio de beneficencia o paternalismo. De esta forma, con la recepción en el mundo occidental de la doctrina jurisprudencial procedente de Estados Unidos tendrá lugar una creciente importancia de la autonomía del paciente cuya principal manifestación será la aparición del consentimiento informado[231].

La finalidad de este proceso de consentimiento informado es obtener del paciente una decisión libre e informada[232]. Sin embargo, esta

[231] CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín, PARAS BRAVO, Paula, PAZ-ZULUETA, María: "Principio de autonomía e investigación clínica: el consentimiento informado en los ensayos clínicos", en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor Navarra, 2021, p. 148.

[232] El respeto del consentimiento informado se configura como un principio fundamental que combina bioética, deontología y derecho en el ejercicio de la profesión médica y de la investigación científica. Además de estar consagrado en los ordenamientos jurídicos nacionales, en las últimas décadas el consentimiento informado ha ganado cada vez más importancia también en el ámbito internacional, emergiendo como derecho internacionalmente protegido. Tal como se ha señalado por la doctrina, la trascendencia del papel que desempeña se evidencia por el hecho de que está previsto en la casi totalidad de los acuerdos y declaraciones internacionales que establecen normas y principios ético-jurídicos aplicables en el campo de la Biomedicina. Sobre este tema, *vid.* NEGRI, Stefania: "El consentimiento informado en la jurisprudencia del tribunal europeo de derechos humanos", *JULGAR*, número especial, 2014, pp. 98-99.

determinación es de distinta naturaleza- aun cuando el proceso de autonomía del sujeto haya de respetarse por igual-, según se trate de decisiones relativas a asistencia médica habitual o de decidir sobre la participación de la persona en cuestión en un estudio de investigación.

El sujeto que tenga que decidir sobre aspectos de asistencia médica, práctica clínica habitual (un tratamiento concreto, ser sometido a una intervención quirúrgica…) habrá de valorar aspectos que, por lo general, solo le afectaran a esa persona. En cambio, el sujeto que deba plantearse la participación en un estudio clínico, tendrá que hacer un cuestionamiento mucho más amplio, planteándose aspectos que van más lejos de su persona (qué supone para el avance científico esa investigación, la incertidumbre existente, intereses en juego, expectativas). En síntesis, se trata de un planteamiento mucho más complejo y ello determina que el consentimiento informado sea mucho más acentuado en investigación clínica[233].

Desde esta perspectiva y como es ampliamente conocido y así lo manifiesta la LAP[234] en su exposición de motivos, la cuestión de la autonomía del sujeto viene a consolidar la importancia que tienen los derechos de los pacientes como eje básico de las relaciones clínico-asistenciales lo que se evidencia al comprobar el interés que han demostrado por los mismos casi todas las organizaciones internacionales con competencia en la materia.

[233] HEREU, Pilar, ARNAU, Josep María: "El consentimiento informado…" ob. cit., p. 158.

[234] Exposición de motivos Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

La importancia que ha adquirido el consentimiento informado, en el ámbito asistencia como en el investigador, ha sido una constante tal y como se observa con el desarrollo normativo y los pronunciamientos de los Tribunales. En España puede destacarse la Sentencia del Tribunal Constitucional de 28 de marzo de 2011[235], en la que se vincula el consentimiento informado con los derechos fundamentales como se desprende del fundamento de derecho quinto:

> *"5. De acuerdo con lo expuesto, podemos avanzar que el consentimiento del paciente a cualquier intervención sobre su persona es algo inherente, entre otros, a su derecho fundamental a la integridad física, a la facultad que éste supone de impedir toda intervención no consentida sobre el propio cuerpo, que no puede verse limitada de manera injustificada como consecuencia de una situación de enfermedad. Se trata de una facultad de autodeterminación que legitima al paciente, en uso de su autonomía de la voluntad, para decidir libremente sobre las medidas terapéuticas y tratamientos que puedan afectar a su integridad, escogiendo entre las distintas posibilidades, consintiendo su práctica o rechazándolas. Ésta es precisamente la manifestación más importante de los derechos fundamentales que pueden resultar afectados por una intervención médica: la de decidir libremente*

[235] Sentencia 37/2011, Sala Segunda del Tribunal Constitucional de 28 de marzo de 2011. Recurso de amparo 3574-2008, promovido respecto a las Sentencias de la Audiencia Provincial de Bizkaia y de un Juzgado de Primera Instancia de Bilbao que desestimaron su reclamación de responsabilidad civil derivada de asistencia sanitaria. Vulneración de los derechos a la integridad física y a la tutela judicial efectiva: asistencia sanitaria proporcionada desatendiendo el derecho del paciente a prestar un consentimiento informado, pp. 46-58.

entre consentir el tratamiento o rehusarlo, posibilidad que ha sido admitida por el TEDH, aun cuando pudiera conducir a un resultado fatal (STEDH de 29 de abril de 2002, caso Pretty c. Reino Unido, § 63), y también por este Tribunal (STC 154/2002, de 18 de julio, FJ 9) (…)"

Evidentemente y como señala la misma sentencia del Tribunal Constitucional[236] esta capacidad para consentir está muy ligada con la información previa que reciba la persona en cuestión que es requisito imprescindible para garantizar su plena libertad.

El mismo Fundamento de Derecho de la Sentencia mencionada subraya este aspecto:

"(…) Ahora bien, para que esa facultad de consentir, de decidir sobre los actos médicos que afectan al sujeto pueda ejercerse con plena libertad, es imprescindible que el paciente cuente con la información médica adecuada sobre las medidas terapéuticas, pues sólo si dispone de dicha información podrá prestar libremente su consentimiento, eligiendo entre las opciones que se le presenten, o decidir, también con plena libertad, no autorizar los tratamientos o las intervenciones que se le propongan por los facultativos. De esta manera, el consentimiento y la información se manifiestan como dos derechos tan estrechamente imbricados que el ejercicio de uno

[236] En el mismo sentido, ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando: "El consentimiento informado en el Reglamento europeo de ensayos clínicos y breve apunte sobre la responsabilidad profesional en este campo" en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN- GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea*, Fundación Salud 2000, Madrid, 2015, pp. 123. Disponible en: https://www.fundacionmercksalud.com/coleccin-de-biotica/vol-20-los-ensayos-clinicos-a-la-luz-del-reglamento-de-la-union-europea/

depende de la previa correcta atención del otro, razón por la cual la privación de información no justificada equivale a la limitación o privación del propio derecho a decidir y consentir la actuación médica, afectando así al derecho a la integridad física del que ese consentimiento es manifestación.

La información previa, que ha dado lugar a lo que se ha venido en llamar consentimiento informado, puede ser considerada, pues, como un procedimiento o mecanismo de garantía para la efectividad del principio de autonomía de la voluntad del paciente y, por tanto, de los preceptos constitucionales que reconocen derechos fundamentales que pueden resultar concernidos por las actuaciones médicas, y, señaladamente, una consecuencia implícita y obligada de la garantía del derecho a la integridad física y moral, alcanzando así una relevancia constitucional que determina que su omisión o defectuosa realización puedan suponer una lesión del propio derecho fundamental."

Por tanto, se comprueba que el reconocimiento del consentimiento informado constituye desde hace ya décadas no solo un aspecto esencial del ámbito sanitario, sino que, además, es un valor social de primer orden, que parte de los derechos fundamentales de la Constitución Española y en los tratados de la Unión Europea, lo que se proyecta en el ámbito de la investigación biomédica con medicamentos que regula el Reglamento europeo[237].

[237] ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando: "El consentimiento informado…" ob. cit., p. 123.

En la práctica asistencial habitual el marco de la autonomía del paciente viene conformado en nuestro país por la mencionada LAP, que vino a completar las previsiones que la Ley General de Sanidad[238] anunció como principios generales. De esta forma, reforzó y dio un trato especial a la autonomía del paciente[239]. Especialmente importante es la regulación sobre instrucciones previas y la profundidad con que se aborda en la misma norma lo relativo a la documentación clínica que se genera en los centros asistenciales y la relevancia que se concede a la confidencialidad de los datos - como reflejó con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, que calificó a los datos relativos a la salud de los ciudadanos como datos especialmente protegidos, estableciendo un régimen singularmente riguroso para su obtención, custodia y eventual cesión. Además, es posible afirmar, como hace el TC, que es consonante con la relevancia que se ha asignado a la información y al consentimiento previos a la realización de cualquier actuación médica la regulación de estos aspectos que se realiza en nuestro ordenamiento interno, contenida, esencialmente, en la LAP.

Este desarrollo normativo hizo palpable que la atención que a estas materias otorgó en su día la Ley General de Sanidad supuso un notable avance como reflejan, entre otros, sus artículos 9, 10 y 61 pero que, sin embargo, algunos de estos derechos que se contemplaban en su articulado

[238] Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

[239] No obstante, resulta clara su obsolescencia en determinados aspectos, como ha destacado certeramente ANDREU MARTÍNEZ, María Belén: "La necesaria actualización de la Ley de Autonomía del Paciente frente a los retos en la gestión de datos de salud" en ANDREU MARTÍNEZ, María Belén (dir.) *Los datos de salud como eje de la transformación digital de la sanidad*, Comares, Granada, 2023, pp. 139-159.

(derecho a la información, a la protección de sus datos de salud…) requerían matizaciones y un desarrollo más amplio por lo que fueron objeto de Leyes y disposiciones de distinto tipo y rango, lo que manifestaba la necesaria reforma y actualización de la normativa que contenía la LGS.

Así, como se ha indicado, la aplicación práctica del principio de autonomía, uno de los principios básicos de la bioética, viene a estar constituida por el consentimiento informado. No obstante, la obtención de consentimiento informado en los ensayos clínicos es más que la firma de un documento, es un proceso de comunicación entre investigador y paciente que no acaba con la firma de dicho documento.

Esta especificidad la recoge la propia LAP en el apartado quinto de su artículo nueve: *Límites del consentimiento informado y consentimiento por representación* cuando establece que:

> *"(…) 5. La práctica de ensayos clínicos y la práctica de técnicas de reproducción humana asistida se rigen por lo establecido con carácter general sobre la mayoría de edad y por las disposiciones especiales de aplicación"*

Siguiendo las indicaciones del precepto y acudiendo al RDEC, el artículo 4.1 prevé que para la obtención y el contenido del consentimiento informado seguirá lo estipulado en el artículo 29 del REUEC, así como en los artículos 8 y 9 de la LAP.

Desde esta perspectiva, y si acudimos a lo estipulado en el REUEC, su artículo 2.21 define consentimiento informado como:

> *"expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean*

pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico."

El propio Reglamento dedica, todo el capítulo V a la cuestión del consentimiento informado analizando distintos ámbitos del mismo en función de diversas circunstancias como analizamos a continuación.

1.2. Proceso de obtención de consentimiento informado en ensayos clínicos

La cuestión de obtención de consentimiento informado no es un aspecto insignificante en investigación clínica, ni en lo referente a sus requisitos ni en lo concerniente al proceso de obtención.

Como se explicó en epígrafes anteriores, dentro de la documentación del ensayo, documentos de la parte II para enviar solo al CEIm deberán remitirse todas las hojas informativas para participantes y formularios de consentimiento, tanto referidas al estudio en general como a cualquiera de los sub-estudios que existan. Todos estos documentos se podrán denominar a criterio del solicitante, pero es obligatorio que todos ellos incluyan algún término descriptivo de su contenido, versión y fecha. El promotor ha de tener en cuenta que en el dictamen del CEIm figurarán los documentos tal y como sean nombrados aquí[240].

[240] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o en el Portal CTIS", 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf

Se trata, por tanto, de una cuestión determinante para la buena evolución del ensayo clínico desde el inicio del mismo sin el cual el desarrollo del mismo no podrá tener lugar. Por ello no puede identificarse el consentimiento con un mero formulario o un mero requisito administrativo. Por contra, debe asumirse la naturaleza de aquel como un acompañamiento continúo y fluido del sujeto, desde su selección hasta el final del ensayo, en lo que respecta a toda la información generada por el mismo y las dudas que este sujeto pudiese tener al respecto[241].

Si partimos del Capítulo V del Reglamento, resulta fundamental, en este sentido, destacar el artículo 29 por su transcendencia, a nuestro juicio, pues recoge los requisitos formales y materiales que habrá de cumplir el mismo para su otorgamiento y recogida.

Como requisitos esenciales para que el proceso de obtención del consentimiento informado en ensayos clínicos sea válido, encontramos varios:[242]

a) Consentimiento escrito. En primer lugar y, a diferencia de lo que ocurre en la práctica clínica, donde según establece el artículo 8 en su apartado segundo de la LAP, el consentimiento por lo general será verbal; en los supuestos de ensayos clínicos se exige la formalidad escrita bien por la persona que realice la entrevista del apartado 2 c) del propio articulo 29 o por su representante legal.

[241] VIEITO VILLAR, Miguel: "Aspectos generales de la regulación española de ensayos clínicos. El consentimiento informado". *Revista Bioderecho*, nº 4, 2016, p. 12. y LÓPEZ-PARRA, María, MORENO-QUIROGA, Coloma, LECHUGA-PÉREZ, Javier: "Revisión de las observaciones más frecuentes en la hoja de información al paciente para ensayos clínicos", *Medicina Clínica,* Vol.139, nº 4, 2012, p. 176.

[242] Siguiendo el REUEC y la clasificación que sintetiza ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando: "El consentimiento informado…" ob. cit. pp.128 y ss.

Para el caso que el sujeto de ensayo no pueda escribir, podrá dar y registrar su consentimiento utilizando los medios alternativos adecuados en presencia de al menos un testigo imparcial que será quien firme el consentimiento informado. No obstante, el Reglamento deja a decisión de los Estados Miembros si en los supuestos de personas incapaces el consentimiento informado lo habrán de firmar tanto el sujeto como su representante o designado y también en los supuestos de menores, si el menor es capaz de formarse una opinión y de evaluar la información que se le facilite deben también prestar ellos su consentimiento (artículos 29.7 y 29.8).

El sujeto del ensayo o su representante legal recibirán una copia del documento de consentimiento informado y se concederá un plazo para reflexionar acerca de su decisión de participar en un ensayo clínico.

b) *Características de la información*. El Reglamento es muy claro en este punto y determina en su apartado 2.b) que habrá de ser completa, sucinta, clara, pertinente y comprensible para una persona lega, de forma que no puede constituir un mero trámite, sino que debe hacerse de forma que el sujeto del ensayo la comprenda en su totalidad. Pone especial énfasis el reglamento en la comprensión de la información en su totalidad, por ello, todo el proceso de consentimiento no es una simple formalidad[243].

Esta información en cualquier caso, debe contener cuestiones tan relevantes como [244] la naturaleza, objetivos, riesgo y beneficios, así como

[243] Sobre la comprensión de los pacientes acerca del consentimiento informado en ensayos clínicos, *vid.* STRYKER, Jo Ellen, WRAY, Ricardo, EMMONS, Karen, WINER, Eric, DEMETRI, George:" Understanding the decisions of cancer clinical trial participants to enter research studies: factors associated with informed consent, patient satisfaction, and decisional regret", *Patient education and counseling*, Vol. 63, nº 1-2, 2006, pp. 104-109.

[244] Art. 29. 2.Reglamento.

las implicaciones de participar en el ensayo clínico; derechos y garantías del sujeto (sobre todo los relativos a su derecho de abandonar el ensayo cuando quiera sin consecuencias ni necesidad alguna de justificación, sin perjuicio de que en estos casos dicha retirada no afecte a las actividades que ya se hayan realizado y a la utilización de los datos obtenidos previamente basándose en el consentimiento informado vigente antes de dicho instante)[245]. Incluirá las condiciones del ensayo (como por ejemplo duración del mismo) y también las posibles alternativas de tratamiento, así como las medidas de seguimiento si el sujeto de ensayo interrumpe su participación en el ensayo clínico; el número UE del ensayo y la información sobre la disponibilidad de los resultados del ensayo de conformidad con el apartado 6[246].

Muy importante resulta también la información sobre la existencia de mecanismos de indemnización por daños y perjuicios, contemplados en el artículo 76 del Reglamento con las particularidades previstas para los ensayos de bajo nivel de intervención.

Sobre la información a proporcionar al participante de un ensayo clínico antes de obtener su consentimiento informado, la AEMPS proporciona una

[245] Art 28.3 Reglamento: El sujeto de ensayo puede abandonar el ensayo clínico en todo momento sin ninguna justificación, y sin sufrir por ello perjuicio alguno, retirando él mismo el consentimiento informado o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado. Sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 95/46/CE, la retirada del consentimiento informado no afectará a las actividades que ya se hayan realizado y a la utilización de los datos obtenidos basándose en el consentimiento informado, antes de su retirada.

[246] Se informará al sujeto de ensayo de que, de conformidad con el artículo 37, apartado 4, estarán disponibles en la base de datos de la UE, contemplada en el artículo 81, el resumen de los resultados del ensayo clínico y un resumen redactado en un lenguaje comprensible para una persona lega, con independencia del resultado del ensayo y, en la medida de lo posible, cuándo dichos resúmenes van a estar disponibles

guía muy ilustrativa. En concreto en el anexo VIIIA se proporciona una guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al participante en un ensayo clínico y respecto al documento de consentimiento informado. En el anexo VIIIB se indican los párrafos a incluir en el consentimiento informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos[247].

En cuanto al primero de los anexos, relativo la Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI), recoge aspectos formales como la extensión máxima (este documento no deberá exceder las 15 páginas, incluidos los CI) o el tipo de letra (redactado en Arial o Times New Roman, de mínimo 11 puntos, con un espaciado interlineal mínimo 1,5, sin reducir los márgenes del documento). Además, para cada apartado se indica el contenido mínimo indispensable en negro a modo de recomendación, en cursiva y entrecomillado el texto propuesto y en negrita aquello que no es aceptable.

El modelo de hoja de información proporcionado por la AEMPS contempla un total de 18 apartados que abordan la información mencionada previamente. Sin intención de reproducir todo el documento, resulta procedente reseñar de forma breve cada uno de estos epígrafes. Así, en dicho documento encontramos:

b.1) Una introducción que alberga con el objeto de la HIP.

[247] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VIIIB Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos", 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8b-Ins-AEMPS-EC.pdf

b.2) Información de participación voluntaria del sujeto. Con la advertencia de poder retirar el consentimiento en cualquier momento sin consecuencias, en concreto recoge el documento: *sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.*

b.3) Además, aparecerán epígrafes relativos al objeto del estudio que habrá de definirse sin tecnicismos ni detalles excesivos, y una descripción del mismo sin incluir un listado exhaustivo de criterios de inclusión y exclusión, sino una descripción sencilla del sujeto al que va dirigido el estudio, de forma que la información resulte comprensible para cualquier persona lega en la materia[248].

b.4) Descripción de las actividades del estudio, el régimen que habrá de seguir se en el mismos referido fundamentalmente a la duración, la forma de visitas, el centro concreto, etc.

b.5) Como en todo documento de consentimiento deberán constar los riesgos y molestias derivados de la participación en el ensayo clínico. En este punto se recomienda incluir los más relevantes frecuentes y los más graves y transmitir la idea de que pueden existir riesgos o acontecimientos desconocidos hasta el momento y que podrían ocurrir. Además, se indicarán la responsabilidad y compromiso del sujeto de cumplir con las visitas y actividades objeto del estudio y de notificar

[248] Se debe indicar el número total de sujetos que se prevé van a incluir. Se debe explicar qué medicamento/s se propone administrar, cuántos grupos de tratamiento hay, indicando las posibilidades que tiene el paciente de recibir el de estudio o el comparador si lo hubiera. Se explicará que el procedimiento de asignación a uno u otro grupo se realiza al azar (cuando proceda), evitando utilizar tecnicismos como aleatorización. Se debe decir que *"ni el médico ni el paciente sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir",* si se trata de un estudio doble ciego. Se debe explicar, si procede, la existencia de placebo y definirlo.

eventos adversos que puedan suceder o cambios en medicación, advirtiendo que, excepto en caso de urgencia, no modifique la medicación que está tomando ni tome otros medicamentos o "plantas medicinales" sin consultar antes con el médico del estudio.

b.6) Beneficios. Comentar los beneficios que se puedan esperar para el sujeto y, en su caso, para la sociedad, y advertir que puede que no obtenga ningún beneficio concreto[249].

b.7) Debe aparecer un contacto para el participante, lo que reporta gran tranquilidad. Fundamentalmente para resolver dudas, el contacto habrá de recoger los datos del médico (nombre, servicio, forma de localización, teléfono, horario…) o punto de contacto del centro (dirección, horario, teléfono…). Igualmente, si necesitase atención de urgencia por otro facultativo diferente debe informar de su participación en el ensayo y facilitar la información posible de ahí que se subraye también la importancia de llevar la tarjeta que se proporcionó en el momento de la inclusión en el ensayo.

b.8) Advertencia relativa al embarazo. En supuestos de participación de mujeres en edad fértil o de varones con parejas en edad fértil tienen que especificarse los aspectos a influir en embarazo y lactancia y los riesgos conocidos del embarazo sobre el feto, advertir que se desconocen o incluso la necesidad de tomar medidas contraceptivas.

[249] El documento hace mención una cuestión, a juicio de esta autora, relevante pues especifica: La obtención gratuita de la medicación, la realización y los resultados de las pruebas, el seguimiento estrecho, etcétera, no deben ser incluidas como beneficio de la participación del paciente en el estudio

b.9) Tratamientos alternativos. Se habrá de explicar si existen alternativas terapéuticas eficaces para el tratamiento de su enfermedad, que podría recibir en caso de no participar en el estudio[250].

b.10) Gastos y aspectos económicos. Cuando proceda, debe indicarse que el investigador/centro percibe una compensación económica por la realización del estudio[251].

b.11) Tratamiento a la finalización del ensayo. Debe explicarse si el paciente podrá seguir recibiendo la medicación del estudio y en qué condiciones.

b.12) Aseguramiento. Además, habrá de especificarse, cuando sea necesario, que el promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio, siempre que no sean consecuencia de la propia enfermedad que se estudia o de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento. Se recogerá igualmente

[250] Incluso se debe explicar que podría recibir los mismos medicamentos que se le ofrecen en el estudio como sería el caso por ejemplo de ensayos clínicos fase IV.

[251] Un buen ejemplo el que propone el texto de la HIP de la AEMPS que se analiza: *El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el médico del estudio y centro donde se va a realizar.*

Usted no tendrá que pagar por los medicamentos ni por pruebas específicas del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional a la práctica clínica habitual y le serán reintegrados los gastos extraordinarios (por ej. comidas y traslados) que la participación en el mismo le generen. En caso que esté prevista compensación por molestias o gastos de estudio se tendrán que indicar en ese apartado importe previsto para ello.

la posibilidad de ampliar esta información con el investigador principal de su centro o con puntos habilitados[252].

b.13) Otra información que pueda resultar relevante como, por ejemplo, si el promotor utiliza otras bases de datos de acceso libre para dar publicidad al estudio, pueden añadirse en este apartado.

b.14) En los casos en que participen menores. Se harán las precisiones pertinentes, añadiendo la información según las previsiones normativas, que serán analizadas por su especial trascendencia en otro apartado independiente.

b.15) Es importante reflejar información sobre el uso de muestras biológicas. Si se almacenasen muestras biológicas una vez finalizado el ensayo para un posible uso posterior en investigación se deberán cumplir con los requisitos éticos y legales dispuestos en el RD 1716/2011[253]. Al respecto existen instrucciones adicionales en el Anexo VIIIB[254] sobre los párrafos a incluir en el consentimiento informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos.

[252] Resulta importante también advertir que la participación en el estudio puede modificar las condiciones de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Por ello, se recomienda la puesta en contacto con sus aseguradoras.

[253] RD 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

[254] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VIIIB Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos", 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8b-Ins-AEMPS-EC.pdf

b.16) Información sobre la realización de subestudios.

b.17) Agradecimiento, que se realizará sea cual sea la decisión del sujeto.

Al final, todas estas previsiones, ponen de manifiesto la trascendencia de la información que se proporciona y de la forma en que se proporciona, que no es cuestión baladí. Lo cierto es que la forma en que se transmite la información en la HIP puede facilitar o dificultar la comprensión e incluso influir en la confianza del sujeto[255] a la hora de otorgar su consentimiento o participar en un estudio.

c) *Entrevista obligatoria previa*. Entrevista "ad hoc". El sujeto del ensayo otorgará consentimiento con carácter posterior a una entrevista obligatoria con investigador o miembro del equipo investigador. En dicha entrevista la información se proporcionará de modo oral, pero también por escrito y será necesario adoptar las medidas pertinentes que aseguren que el sujeto del ensayo o investigación clínica comprende la información. Lo que, es más, se habrán de indicar datos de contacto de entidades que permitan ampliar a información recibida. Además, el sujeto podrá solicitar información adicional o cualquier aclaración de dudas acerca que la que se le proporciona inicialmente en cualquier momento durante su participación en la investigación[256].

El artículo 29.2.c) del Reglamento especifica que la entrevista será con un miembro *debidamente cualificado con arreglo al Derecho del Estado miembro implicado,* lo que supone que no puede delegarse esta función en cualquier persona. Quien realice esta entrevista obligatoria, como

[255] LÓPEZ-PARRA, María, MORENO-QUIROGA, Coloma, LECHUGA-PÉREZ, Javier: "Revisión de las observaciones …" ob. cit., p. 177.

[256] VIEITO VILLAR, Miguel: "Aspectos generales …" ob. cit., p. 13.

hemos señalado tiene que asegurarse que el sujeto del ensayo ha entendido todos los aspectos de la información que se proporciona y poseer conocimientos específicos para ofrecer tal información.

Especialmente relevante es la previsión que contempla el apartado 4 del artículo que venimos abordando sobre colectivos vulnerables, indicándose que: se *prestará especial atención a las necesidades de información de los colectivos de pacientes específicos y de cada sujeto de ensayo a título individual, así como a los métodos utilizados para proporcionar dicha información*. A los mismos, como explicaremos, se proporcionará información acorde a sus circunstancias particulares.

d) *Documentación y protección de datos personales*. Como ya se ha tenido ocasión de abordar, la información que va proporcionando cada paso de la investigación clínica es muy sensible. Por ello, la información generada en un ensayo clínico debe registrarse, tratarse y almacenarse adecuadamente con el fin de garantizar los derechos y la seguridad del sujeto de ensayo, la solidez y fiabilidad de los datos obtenidos en el ensayo clínico, la notificación y la interpretación exactas, la monitorización eficaz por el promotor y la inspección efectiva por los diferentes Estados Miembros.

El Reglamento destaca en este ámbito, la necesaria protección efectiva de la confidencialidad de los datos personales y de las historias clínicas, según el Derecho en materia de protección de datos personales. En aras a lograr este fin se adoptarán las medidas técnicas y organizativas apropiadas para que la información y los datos personales que se traten estén protegidos y evitar que se acceda a ellos, se divulguen, difundan,

modifiquen o destruyan de modo no autorizado o ilícito, o que se pierdan accidentalmente, sobre todo cuando se transmiten a través de una red[257].

El anexo VIIIA, al que se ha hecho referencia, recoge también un apéndice para la elaboración de un modelo a adjuntar relativo al apartado de protección de datos de carácter personal.

Este apéndice debe dar respuesta a preguntas tan importantes cómo: ¿cuál es la base jurídica para el tratamiento de los datos?; ¿Para qué se utilizarán los datos personales?; ¿quién es el responsable de los datos del sujeto participante?; ¿qué ocurre con la confidencialidad de los datos?; ¿Cuánto tiempo se guardan los datos?; ¿Qué derechos puede el sujeto ejercer sobre los datos?; ¿Cómo se comunicarán resultados?; ¿Se transfieren los datos obtenidos?; ¿con qué fines?; ¿Qué medidas de salvaguarda de la protección de los datos hay?

Según lo expuesto, es posible comprobar que el Reglamento realiza un desarrollo amplio de la cuestión del consentimiento informado y de los requisitos que incumben al mismo; a pesar de que la norma considera el consentimiento informado un aspecto de cuestión intrínsecamente nacional de cada Estado[258] cabe recordar que su contenido es obligatorio y de aplicación directa para todos los Estados miembros.

Destaca el especial interés que se pone de manifiesto en dicho texto por asegurar que el consentimiento se preste de manera libre y voluntaria, sin condiciones ni consecuencias en caso de no aceptación o de retirada del ensayo. De igual modo es destacable que se recoja en el Reglamento tan marcado interés porque la información que se proporcione sea

[257] ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando: "El consentimiento informado…" ob. cit. p. 131.

[258] Considerando 6.

plenamente comprendida sea cual sea la condición del sujeto (económica, social, o situación particularmente vulnerable o dependiente). Cuestión en la que habrá de involucrarse de forma considerable el equipo investigador.

Parece que la Unión Europea aboga por un régimen en el cual los Estados miembros ostentan margen de reglamentación con relación a aspectos concretos del consentimiento, más existe una prolija regulación de mínimos imprescindibles del consentimiento informado para ensayos clínicos, en aras a una potenciación de su carácter transfronterizo[259].

En síntesis y teniendo claros los requisitos que se han subrayado es posible afirmar que el proceso de consentimiento es de doble naturaleza, ya que contempla, por un lado, una serie de requisitos formales, es decir, constituye una formalidad que se ha de cumplir dentro del proceso de los ensayos clínicos y en la investigación clínica para que la misma pueda llevarse a cabo[260]; pero también supone un elemento esencial de respeto a la autonomía del paciente desde la etapa misma de diseño del proyecto de investigación y que los distintos gentes intervinientes en el mismo han de tener presente antes, durante e incluso después de la realización del ensayo clínico.

Se evidencia así, la enorme importancia del consentimiento como institución protagonista de la actividad investigadora en la Unión Europea. No solo no puede llevarse a cabo un ensayo clínico si no se ha informado al paciente de modo adecuado, si no que no puede llevarse a cabo esta actividad si previamente no se ha expuesto a control por parte del Comité de ética correspondiente cuestiones como la forma y medios que se usarán

[259] VIEITO VILLAR, Miguel: "Aspectos generales…" ob. cit., p. 3.
[260] Art. 7 Reglamento.

para informar, formularios de consentimiento, fuentes de información adicional, etc. Todo con el objeto de garantizar, como señala el propio reglamento la preservación de los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de sus sujetos; prevaleciendo estos valores por encima de cualquier otra consideración[261].

Además, no cabe olvidar que, en la actualidad, las tecnologías de la información y comunicación ofrecen distintas herramientas para que un sujeto preste su consentimiento para participar en una investigación biomédica, por tanto, cobra una relevancia creciente el consentimiento electrónico.

Ello resulta lógico pues cada vez más hay estudios en los que se pretende sustituir el soporte papel por uno electrónico cuando se trata del consentimiento firmado por escrito, sea o no presencial. Se trata de una alternativa que si bien permite aumentar la versatilidad del proceso y se alinea con el avance social y tecnológico presentando grandes ventajas en lo que respecta a trazabilidad, ahorro de espacio y tiempo, control del proceso, archivo de documentación, etc. Estas nuevas modalidades también albergan unas particularidades que deben ser consideradas para garantizar que el proceso de información y consentimiento informado del participante cumpla con todos los requisitos éticos y legales. No hay duda, como resulta de toda la información expuesta, que existen cuatro elementos clave que deben darse en cualquier caso en el proceso del consentimiento: información previa, la verificación de su comprensión, la constatación de la voluntariedad en la participación y la expresión del

[261] VIEITO VILLAR, Miguel: "Aspectos generales …" ob. cit., p. 9. y art. 3 REUEC.

consentimiento del sujeto o representante legal; son elementos que han de estar presentes con independencia de los medios empleados.

Sin embargo, la adopción de procesos telemáticos para la obtención del consentimiento conlleva riesgos a tener en cuenta[262]: a) en primer lugar la seguridad del proceso, tanto en la identificación del participante como en el control de los posibles datos que se puedan aportar de forma remota, b) relacionado con el anterior, otro problema general es el de las posibles suplantaciones de identidad a la hora de firmar el consentimiento, especialmente importante aquí es la autenticación del firmante, es decir, los mecanismos implementados para verificar y acreditar que quien firma a través de algún medio telemático es realmente la persona implicada, c) otro aspecto complicado es la accesibilidad a las tecnologías e internet de según qué zonas o participantes; pues no toda la población dispone de correo electrónico, sobre todo la población de mayor edad (de 70 años o más) y mucho menos de firma electrónica o DNI-electrónico activado, lo que podría dar lugar a sesgos e inequidades en la participación y a una representación desigual en las muestras de estudio y d) el manejo de dispositivos electrónicos es complejo para muchas personas.

Así las cosas, aunque se apueste por el desarrollo del consentimiento electrónico, su consideración implica que los problemas éticos que lleva aparejados sean abordados por los Comités de Ética para salvaguardar las

[262] COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. "El consentimiento para participar en investigación biomédica prestado a través de las nuevas tecnologías. Criterios para evaluar su idoneidad por parte del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III",2025. Disponible en: https://www.isciii.es/documents/20119/58bef78f-1ca8-045a-5c16-b77ba34b507b

relaciones de confianza entre los participantes de la investigación y los investigadores.

1.3. Sujetos vulnerables: particularidades del proceso

Existen determinados grupos de sujetos que, como se ha tenido ocasión de señalar en diferentes apartados de este trabajo, si bien pueden ostentar la condición de sujetos de estudios o ensayos clínicos con el fin de mejorar los tratamientos disponibles para ellos[263], serán protagonistas por su

[263] Los participantes vulnerables en investigaciones merecen una protección especial debido a su mayor riesgo de sufrir daños. Sin embargo, paradójicamente, la realización de ensayos clínicos con grupos vulnerables es a veces ineludible para desarrollar terapias seguras y eficaces adecuadas para estos grupos. Por lo tanto, la pregunta clave es cómo proteger a los participantes vulnerables en investigaciones del daño y la explotación sin excluir a las poblaciones a las que pertenecen de los beneficios de la investigación. Sobre este tema, *vid*. GENNET, Eloïse, ANDORNO, Roberto, ELGER, Bernice: "Does the new EU regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants?", *Health Policy*, Vol. 119, nº 7, 2015, pp. 925-931.

especial vulnerabilidad[264], de previsiones especiales, cuyo objetivo será siempre la garantía de sus derechos y su protección[265].

El REUEC se refiere a estos grupos vulnerables en el considerando 15[266], y un artículo completo, el número 10, con cinco apartados, en donde,

[264] NEGRI explicita sobre estas particulares vulnerabilidades que hay excepciones y limitaciones legítimas a la norma general del consentimiento, que no es absoluta. Los regímenes de excepción se aplican en situaciones especiales o en relación con las categorías de pacientes vulnerables, para los cuales es necesario garantizar una mayor protección y establecer un marco jurídico adecuado. Asimismo, respecto a su régimen de excepciones jurídicas, NEGRI destaca que las mismas se aplican también a la investigación científica, sobre todo cuando tratase de experimentaciones y ensayos clínicos con sujetos incapaces. De tal forma, en principio, ninguna persona física o mentalmente incapacitada debería ser sometida a la investigación con seres humanos, a menos que se haya obtenido el consentimiento de un representante autorizado y a condición que tal experimentación suponga un beneficio directo para la persona interesada. Tal como se precisa en las declaraciones de la Unesco y de la AMM, las actividades de investigación que no entrañen un posible beneficio directo para la salud se deberían llevar a cabo únicamente de modo excepcional, con las mayores restricciones posibles, exponiendo a la persona únicamente a un riesgo y una coerción mínimos. Los incapaces podrían estar involucrados en protocolos de investigación observacional de valor científico especial, aunque sin beneficio directo para la salud del interesado, bajo la condición de que los riesgos y los costos sean mínimos y el control máximo. *Vid.* NEGRI, Stefania: "El consentimiento informado en la jurisprudencia del tribunal europeo de derechos humanos", *JULGAR*, número especial, 2014, pp. 103-106.

[265] Resultan interesantes los Criterios relevantes para la capacidad de toma de decisiones y enfoques de evaluación del paciente que se recogen en APPELBAUM, Paul Stuart: "Clinical practice. Assessment of patients' competence to consent to treatment". *The New England journal of medicine*, Vol. 357, nº 18, 2007, p. 1836.

[266] Con el fin de mejorar los tratamientos disponibles para los grupos vulnerables, como las personas de salud delicada o de edad avanzada, las personas que padecen múltiples afecciones crónicas y las que sufren trastornos de salud mental, los medicamentos que puedan ser portadores de un valor clínico importante deben ser investigados de forma exhaustiva y adecuada por sus efectos en esos grupos específicos, también en lo que atañe a los requisitos correspondientes a sus características específicas y a la protección de la salud y bienestar de los sujetos de ensayo pertenecientes a dichos grupos.

con independencia de otras anotaciones relacionadas, se indica textualmente:

> *"1. Cuando los sujetos de ensayo sean menores, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico a partir de la experiencia en pediatría o recabando asesoramiento sobre los problemas clínicos, éticos y psicosociales específicos de la pediatría.*
>
> *2. Cuando se trate de sujetos de ensayo incapaces, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico a partir de la experiencia que se tenga sobre la enfermedad en cuestión y el colectivo de pacientes afectado o recabando asesoramiento sobre los problemas clínicos, éticos y psicosociales específicos de esta enfermedad y estos pacientes.*
>
> *3. Cuando los sujetos de ensayo sean mujeres embarazadas o en período de lactancia, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico a partir de los conocimientos especializados sobre el correspondiente problema de salud y la población representada por los sujetos de ensayo de que se trate.*
>
> *5. Si, de acuerdo con el protocolo, el ensayo clínico prevé la participación de grupos o subgrupos específicos de sujetos de ensayo, en su caso, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico sobre la base de los conocimientos especializados en el colectivo representado por los sujetos de ensayo de que se trate (…)."*

Se trata de una previsión que recoge el interés de las autoridades europeas en preocuparse de aspectos éticos de los ensayos clínicos, en particular en los colectivos vulnerables, en la línea de insistencia que más de una década antes se había manifestado con 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[267].

1.3.1. *Menores de edad*

En cuestiones referidas a menores de edad la controversia está servida en materia sanitaria y, por ende, en ensayos clínicos donde la incertidumbre es aún mayor que en la práctica clínica habitual.

En el ámbito sanitario asistencial la mayoría de edad sanitaria está fijada en los 16 años, admitiéndose incluso que por debajo de esa edad el menor pueda consentir válidamente siempre y cuando sea capaz intelectual y emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. Sin embargo, esto no ocurre cuando hablamos de los ensayos clínicos, que se rigen por sus normas específicas, en virtud de las cuales se exige la representación de los menores de edad civil (de los menores de 18 años), sin perjuicio de que se tenga en cuenta su madurez[268].

[267] MARIÑO HERNÁNDEZ, Eduardo Luis: "Reglamento (UE) N.º 536/2014 sobre los ensayos clínicos y colectivos vulnerables", Cuadernos de *B*ioética, Vol. 26, nº 88, 2015, pp. 427-430.

[268] ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando: "El consentimiento informado…" ob. cit., p. 134.

El Reglamento, al definir en el artículo 2.2.21) qué se entiende por consentimiento informado[269] establece la previsión por la que se requiere en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico. Desde la óptica del mismo Reglamento se considera menor al sujeto de ensayo que, según la normativa del Estado miembro implicado, no ha alcanzado la edad legal para dar su consentimiento informado[270].

Nuestro derecho interno matiza en el artículo 2.2.h) del RDEC que menor será[271] "el sujeto de ensayo, que según 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, no ha alcanzado la edad legal para dar su consentimiento informado".

Además, el considerando 32 del Reglamento señala, en relación al consentimiento de los menores: que el mismo se entiende sin perjuicio de que el Derecho nacional, además del consentimiento informado que otorgue el representante legalmente designado según el procedimiento establecido, exija que un menor, que sea capaz de formarse una opinión y de evaluar la información que se le facilite, deba prestar su propio consentimiento para poder participar en un ensayo clínico.

Tanto en el artículo 10 como en el 32 existen previsiones específicas sobre menores. En el artículo 10.1 como se ha señalado, en el caso que los sujetos de ensayo sean menores se prestará atención especial a la

[269] *"La expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces (…)".*

[270] Considerando 18.

[271] Art. 2.2h) RDEC.

evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico partiendo de la experiencia existente en pediatría o recabando asesoramiento concreto sobre problemas clínicos éticos y psicosociales específicos de pediatría. En línea con este precepto el artículo 32 establece una serie de condiciones, que habrán de sumarse a las previstas en el artículo 28[272] sin las cuales no es posible realizar un ensayo clínico con menores y que afectan directamente a la obtención del consentimiento informado.

Estos requisitos consisten fundamentalmente en la obtención del consentimiento informado por el representante legal; en que el menor haya recibido por parte de profesionales expertos en trato con menores la información a del artículo 29.2- desarrollada previamente – adaptada a su edad y madurez mental, que exista respeto del investigador por el deseo de aquel menor que tenga capacidad de formarse una opinión incluso si se niega a participar o decide retirarse; ausencia de incentivos económicos ni al sujeto ni al representante legal con la salvedad de la compensación por gastos y pérdida de ingresos relacionados con la participación en el ensayo; que se trate de afecciones que solo padezcan menores, que existan motivos científicos que permiten esperar que el beneficio para el menor es mayor que los riesgos o que dicho ensayo clínico entrañe solo un riesgo y una carga mínimos para el menor afectado en comparación con el tratamiento estándar del problema de salud que padece.

La normativa insiste en que en el procedimiento de consentimiento informado en ensayos clínicos en supuestos de menores de edad es

[272] Relativo a las normas generales para poder llevar a cabo un ensayo clínico.

fundamental la participación del mismo de un modo acorde a su edad y madurez mental[273]. Asimismo, el artículo 5.3 del RDEC añade:

> *"será necesario que se haya obtenido el consentimiento informado previo de los padres que no estuvieran privados de la patria potestad o del representante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de doce años, tuviera suficiente juicio. El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado, según lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo".*

En cualquier caso, si durante el ensayo clínico el menor alcanzase la mayoría de edad legal para prestar su consentimiento informado con arreglo a lo definido en el Derecho del Estado miembro en cuestión, se obtendrá su consentimiento informado expreso antes de que dicho sujeto de ensayo pueda continuar participando en el ensayo clínico[274].

[273] Sobre esta cuestión se detalla y explica según diferentes edades en NEBESKÁ, Kateřina; RYCHLÍČKOVÁ, Jitka; ČECHOVÁ, Zora; y SOUČKOVÁ, Lenka: "CONCIOUS II: Curriculum Development of Human Clinical Trials for the Next Generation of PhD Students and Early Career Researchers in the Medical, Science, Pharmacy and Health Professions" in Paediatric clinical trials, Masaryk University, 2024.

[274] En los mismos términos el art. 4.3 del RDEC: 3. En el caso de menores o personas con la capacidad modificada y para dar su consentimiento, habiendo dado el consentimiento su representante legalmente designado, cuando estos alcancen o recuperen la capacidad de consentir, deberá recabarse su consentimiento para continuar participando en el ensayo clínico

En la misma línea se pronuncia el RDEC (artículo 5) que remite, además de a los artículos 4 y 5 del RD de ensayos clínicos a los ya mencionados requisitos del artículo32 del Reglamento. Además, señala que el CEIm que evalúe la parte II del informe de un ensayo clínico en el que participen menores debe contar entre sus miembros con expertos en pediatría o haber recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

En el ámbito pediátrico resulta necesario destacar que existe una gran problemática para el estudio específico de determinados medicamentos en menores. Como señala el considerando segundo del Reglamento 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico[275] en muchos casos los medicamentos que se administran a la población pediátrica no se han estudiado específicamente para ella, lo que genera una cierta problemática a la hora de su adaptación en menores.

Se ha podido constatar que las fuerzas del mercado, por sí solas, han demostrado ser insuficientes para estimular procedimientos adecuados de investigación, desarrollo y autorización de medicamentos para uso en la población pediátrica y existen problemas que dificultan la adaptación de determinados medicamentos a menores de edad como son:infraestructuras, información sobre dosificación que afecta directamente a las reacciones adversas, ineficacia de tratamientos también por la subdosificación, obtención de consentimiento informado, diversidad en los niños, la imposibilidad de disponer de determinados avances

[275] Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.

terapéuticos para el ámbito pediátrico y de fórmulas y vías de administración apropiadas, así como el recurso en pediatría a fórmulas magistrales u oficinales, a veces de baja calidad[276].

Por ello, el mencionado Reglamento, vino a facilitar y dar respuesta a toda la problemática que surge en torno a la investigación de medicamentos con menores, de forma que se facilitase el desarrollo y accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico y se incentivase la investigación con una ética y calidad pertinente, garantizando la protección del menor y de la salud pública sin retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad de la población.

La necesidad de realizar ensayos clínicos con niños ha sido ya ampliamente reconocida e impulsada por la Unión Europea, pues con carácter previo a la introducción de la regulación internacional a los pacientes pediátricos se le administraban sistemáticamente medicamentos no testados o indicados específicamente en menores lo que planteaba un problema ético y de seguridad. Los niños son una población vulnerable ya que pueden ser relativamente incapaces de proteger sus propios intereses. Sin embargo, en los últimos años se ha llegado al convencimiento que en lugar de excluirlos de la investigación como se venía haciendo, los niños merecen el máximo esfuerzo de todos para protegerlos de los riesgos y las cargas, minimizando y mitigándolos[277].

Existe un documento muy útil en la web de la EMA, *Consideraciones éticas para ensayos clínicos de medicamentos realizados con menores*[278]

[276]Considerando tercero.

[277] *Vid.* NEBESKÁ, Kateřina; RYCHLÍČKOVÁ, Jitka; ČECHOVÁ, Zora; y SOUČKOVÁ, Lenka, ob. cit.

[278] COMISIÓN EUROPEA: "Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert

que está destinado tanto a ensayos clínicos no comerciales como comerciales. Describe en detalle, entre otras cosas, el proceso de consentimiento informado, la participación de menores en el proceso de consentimiento informado, la experiencia requerida para la evaluación del ensayo, la formulación pediátrica, la notificación de efectos adversos o cuestiones de seguros.

Por tanto, y aunque se ha reforzado la regulación relativa a la investigación con pacientes pediátricos es necesario seguir siendo conscientes de las particularidades de este sector ya que, como se ha indicado los ensayos clínicos con niños pueden requerir conocimientos y experiencia específicos, una metodología diferente y, a veces, instalaciones propias. Deben llevarlos a cabo investigadores adecuadamente formados.

Por tanto, como señala el Reglamento, una red que reagrupe las iniciativas y centros de estudio nacionales y comunitarios existentes, destinada a generar las competencias necesarias a escala comunitaria y que tome en consideración datos de la Comunidad y de terceros países, puede contribuir a facilitar la cooperación y a evitar la repetición innecesaria de estudios. Esta red puede contribuir a reforzar las bases del Espacio Europeo de Investigación en el contexto de los programas marco comunitarios para acciones de investigación, desarrollo tecnológico y demostración, beneficiar a la población pediátrica y constituir una fuente de información y conocimientos para la industria del sector[279].

group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use", 2017. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-02/2017_09_18_ethical_consid_ct_with_minors_0.pdf

[279] Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el

1.3.2. *Personas con discapacidad*

El artículo 10 del REUEC también recoge entre los colectivos vulnerables a los sujetos de ensayo con discapacidad. En este caso señala, como ya se indicó, que se prestará atención concreta a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico partiendo de la experiencia que se tenga en la enfermedad y el colectivo afectado o bien, recabando asesoramiento sobre problemas clínicos éticos y psicosociales de la enfermedad y los pacientes.

Por su parte el artículo 4.2 del RDEC establece que cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona discapacitada la información habrá de ofrecerse en formato adecuado según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento.

En este grupo, son muchas las personas que pueden incluirse como personas con situación clínica que puede limitar su capacidad para decidir, lo que hace más o menos complejo el proceso del consentimiento en función de la patología frente a la que nos encontremos (trastorno mental descompensado, deterioro cognitivo…)[280].

que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.

[280] A modo de ejemplo, la STEDH de 30 de agosto de 2022, caso Traskunova c. Rusia (TEDH\2022\95) estimó la demanda interpuesta por una ciudadana rusa contra la Federación Rusa. En el presente caso, la hija de la demandante falleció mientras participaba en un ensayo clínico de un nuevo medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia, enfermedad mental que padecía desde hacía muchos años. La demandante alegó el incumplimiento de las obligaciones positivas del Estado en virtud del artículo 2 del CEDH. El TEDH estimó la demanda al considerar que el fallecimiento de la hija de la demandante

Aquí la declaración de Helsinki es clara cuando determina que se trata de colectivos que deben recibir protección específica, que la investigación sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable y que el investigador es quien debe responsabilizarse de garantizar que los beneficios potenciales y los riesgos estén razonablemente balanceados y que los riesgos hayan sido minimizados.

Es importante en este punto subrayar que el nuevo paradigma en este sentido es reconocer la autonomía de la voluntad de la persona con discapacidad, de forma que se evoluciona para dejar de considerar que las personas con discapacidad en cualquier caso estarán necesitadas de asistencia o de representación , no obstante se garantizarán las medidas de apoyo y ayuda siempre que sea necesario y únicamente en casos y situaciones excepcionales cuando la persona con discapacidad, como cualquier otra, no se encuentre en estado físico o psíquico adecuado para tomar una decisión, incluso con apoyos, se planteará tomar decisiones de sustitución.

La Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica vino a adecuar nuestro ordenamiento jurídico a la

mientras participaba en un ensayo clínico y la falta de investigación vulneró efectivamente el artículo 2 del CEDH. Así, el TEDH concluyó manifestando lo siguiente: “Las consideraciones anteriores son suficientes para que el Tribunal concluya que el Estado demandado ha incumplido sus obligaciones sustantivas y procesales en virtud del artículo 2 del Convenio. En particular, no ha garantizado la aplicación y el funcionamiento efectivos del marco jurídico para proteger el derecho a la vida de la hija del demandante —persona con enfermedad mental y, por lo tanto, vulnerable— en el contexto de los ensayos clínicos de medicamentos experimentales, ni le ha proporcionado una respuesta judicial adecuada al respecto”.

Convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad (Nueva York, 2006). Con esta norma se proporciona a las personas con discapacidad acceso al apoyo que puedan necesitar en el ejercicio de su capacidad jurídica y se implanta la curatela como principal medida de apoyo de origen judicial para las personas con discapacidad. No obstante, en los casos en los que sea preciso, y solo de manera excepcional, podrá atribuirse al curador funciones representativas. Todas las personas, y en especial las personas con discapacidad, requieren ser tratadas por las demás personas y por los poderes públicos con cuidado, es decir, con la atención que requiera su situación concreta.

Por este motivo habrá de buscarse un modelo que combine toma de decisiones con apoyo y un modelo funcional de capacidad. Una herramienta de gran utilidad para ello es *MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment* (MacCAT-T). Constituye un método que permite desarrollar los criterios del modelo funcional, con la finalidad de evitar que los profesionales sanitarios apliquen criterios de capacidad de forma arbitraria. Por otra parte, mejora la calidad de la investigación al garantizar la calidad del consentimiento informado[281]. Esta herramienta ha sido validada al español[282] y se trata de una entrevista que valora la

[281] VENTURA FACI, Tirso, NAVÍO ACOSTA, Mercedes, ÁLVAREZ MARRODÁN, Ignacio, BAÓN PÉREZ, Beatriz, *Eidon: Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud*, nº. 41, 2014, pp. 12-27. Los autores definen la capacidad mental en investigación como "la habilidad de un paciente determinado con sus circunstancias concretas, para comprender la información relevante a una decisión específica sobre su salud y para apreciar las consecuencias razonablemente previsibles que se derivan de expresar esa decisión" (p. 13)

[282] ALVAREZ MARRODÁN, Ignacio, BAÓN PÉREZ, Beatriz, NAVÍO ACOSTA, Mercedes, LÓPEZ-ANTÓN, Raúl, LOBO ESCOLAR, Elena, VENTURA FACI, Tirso: "Spanish validation of the MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment interview to assess patient's competence to consent treatment", *Medicina Clínica,* Vol. 143, nº 5, pp. 201-204.

capacidad de los pacientes para consentir tratamiento examinando cuatro áreas (comprensión, apreciación, razonamiento y expresión de una elección).

En la actualidad, es posible afirmar que lo que prima es la idea y principio de que cuando se determine que una persona carece de capacidad suficiente para comprender el hecho clínico que le corresponde asumir, cualquier decisión que se tome por ella ha de ser en su mejor interés, el mejor interés será único para cada caso según las circunstancias concretas.

1.3.3. *Mujeres embarazadas*

Existen también previsiones específicas para mujeres embarazadas o en período de lactancia tanto en el reglamento como en nuestro ordenamiento interno. El considerando 34 del reglamento determina la necesidad de definir disposiciones sobre la protección de mujeres embarazadas y en periodo de lactancia que participen en ensayos clínicos, sobre todo, si esos ensayos no van a generar beneficios directos para ella, su embrión, feto o niño tras el nacimiento.

El apartado tercero del artículo 10 del reglamento establece que:

> *"Cuando los sujetos de ensayo sean mujeres embarazadas o en período de lactancia, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico a partir de los conocimientos especializados sobre el correspondiente problema de salud y la población representada por los sujetos de ensayo de que se trate"*

Además, el artículo 33 viene a detallar el resto de requisitos que han de cumplirse para poder realizar este tipo de ensayos. Así, habrá de generar un beneficio directo para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, o para su embrión, feto o niño tras el nacimiento, superiores a los riesgos y cargas que supone, y, en caso de que no genere un beneficio directo solo podrá realizarse en tres supuestos determinados:

-Si no puede realizarse un ensayo clínico de eficacia comparable con mujeres que no estén embarazadas o en período de lactancia;

-Si el ensayo clínico contribuye a la consecución de resultados potencialmente beneficiosos para las mujeres embarazadas o en período de lactancia, para otras mujeres en relación con la reproducción o para otros embriones, fetos o niños, y

-Si el ensayo clínico presenta un riesgo mínimo y supone una carga mínima para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, y para su embrión, feto o niño tras el nacimiento.

En los supuestos en que participen mujeres en periodo de lactancia se pone especial cuidado en que no existan repercusiones negativas para la salud del niño. En todos los casos al igual que ocurre con el resto de grupos más vulnerables no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico al sujeto de ensayo, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico.

Por su parte, el RDEC remite íntegramente a los requisitos que acabamos de enumerar recogidos en el artículo 33 para poder llevar a cabo ensayos clínicos en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Lo cierto es que las mujeres embarazadas han estado alejadas durante muchas décadas de la participación en investigación clínica y muy pocos estudios han sido diseñados para dar respuestas relevantes a mujeres en esta situación. El estudio de agentes terapéuticos en mujeres embarazadas ha sido prácticamente inexistente durante muchísimos años[283].

Esto se ha justificado fundamentalmente, en dos cuestiones. La primera que en los supuestos en que participan mujeres embarazadas, éstas no son las únicas afectadas, también lo es su futuro bebé que, a diferencia de ellas, no puede consentir los riesgos que se derivan de cualquier investigación; y la segunda que durante el embarazo ocurren importantes cambios fisiológicos que pueden alterar la farmacocinética y la eficacia de los medicamentos. De forma que los que se utilicen pueden resultar más tóxicos de lo habitual o, por el contrario, que sea una dosis insuficiente que exponga a riesgos innecesarios a la madre y al feto sin llevar aparejado ningún beneficio. En la actualidad se viene justificando éticamente la necesidad de realizar investigación en mujeres embarazadas por cuestiones de: equidad en acceso a tratamientos, acceso a tratamientos efectivos y seguros[284].

Así se ha justificado la necesidad de incrementar la participación de mujeres en este estado a la investigación clínica pues también son un grupo de sujetos como cualquier otro que pueden padecer cardiopatías, hipertensión, diabetes, etc. Y necesitan poder acceder a tratamientos

[283] FOSTER RILEY, Margaret, HELMAN, Alex, MARCH, Andrew (ed.) *Advancing Clinical Research with Pregnant and Lactating Populations Overcoming Real and Perceived Liability Risks*, Washington DC, The National Academies Press, 2024, pp. 149-151.

[284] SALMÚN, Diana: "Investigación clínica en el embarazo: un llamado a participar en el cambio de paradigma- parte I", *Revista Hospitalaria Materno Infantil Ramón Sardá,* Vol. 2, nº 4, 2019, pp. 74-81.

pertinentes que sean eficaces y seguros. No obstante, se ha adoptado un cambio de paradigma al respecto tendiendo a considerarlas más que un grupo vulnerable- en tanto son capaces de tomar decisiones autónomas, libre y consentidas en base a los riesgos y según su interés al igual que la que no lo está- como población científicamente compleja ya que, como se ha expuesto, la investigación con mujeres embarazas o en período de lactancia implica consideraciones científicas, éticas y morales distintas, lo que hace necesario también una formación especial[285].

1.3.4. *Subgrupos*

Por último, pueden plantearse ensayos clínicos con participación de grupos o subgrupos específicos. Los subgrupos son categorías de sujetos que unen en función de sus características concretas de forma que permiten evaluar si determinados tratamientos se comportan diferente según qué tipo de personas. Los subgrupos son especialmente útiles para evaluar si un tratamiento es eficaz en determinadas poblaciones y ayudan a entender cómo se comportan los medicamentos según características individuales, lo que es fundamental para personalizar tratamientos y para la medicina de precisión.

En estos supuestos el protocolo habrá de contemplar una descripción de los grupos y subgrupos de sujetos de ensayo que participan en el ensayo clínico, incluidos, si procede, los grupos de sujetos con necesidades específicas, por ejemplo, edad, sexo, participación de voluntarios sanos,

[285] *Ibidem*. Además, se destacan las conclusiones al respecto, sobre el cambio de paradigma y la tendencia a incluir a mujeres embarazadas en investigación clínica en FOSTER RILEY, Margaret, HELMAN, Alex, MARCH, Andrew (ed.), ob. cit.

sujetos con enfermedades raras o extremadamente raras[286]. Además, de acuerdo con el artículo 10, si según el protocolo el ensayo clínico prevé la participación de grupos o subgrupos específicos de sujetos de ensayo, en su caso, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico sobre la base de los conocimientos especializados en el colectivo representado por los sujetos de ensayo de que se trate.

En la práctica, los investigadores usan y aplican fármacos en los que la evidencia de su eficacia se ha obtenido de ensayos clínicos multicéntricos, que incluyen en ocasiones a miles de sujetos con características diversas. Sin embargo, luego dichos fármacos se aplicarán a personas con singularidades propias de ahí que resulte necesario saber si los efectos descritos resultan aplicables a un sujeto concreto, por eso se llevan a cabo los análisis por subgrupos (APS). Los subgrupos que se utilizan de forma más frecuente en ensayos clínicos son: demográficos (edad, sexo, raza), clínicos (gravedad o estado de la enfermedad, comorbilidad), existencia de tratamiento previo (no existente, existente, fracaso), respuesta al tratamiento, adherencia al tratamiento, o características genéticas, entre otros posibles.

El análisis por subgrupos, constituye una herramienta que también presenta el riesgo de la disminución de la potencia estadística y de las comparaciones múltiples. Los APS se justifican si se han planeado previamente al inicio del estudio, en función de una hipótesis fundamentada, prevista en el protocolo, pues a posteriori dificulta la

[286] Anexo I del REUEC.

interpretación desde la perspectiva ética y metodológica y también si se ha alcanzado dentro de los subgrupos el tamaño muestral necesario[287].

1.4. La excepción del consentimiento: ensayos clínicos, situaciones de emergencia y salud pública

1.4.1. *Planteamiento*

Como ya se ha tenido ocasión de analizar el RDEC se regula la presentación, validación y procedimiento de evaluación y autorización de los ensayos clínicos con medicamentos.

Sin embargo, apenas existen en la norma referencias a los supuestos de situaciones de urgencias y emergencias o de salud pública excepcionales. Ello lleva a preguntarse qué ocurre en situaciones de urgencia[288]. Más concretamente, qué sucede cuando ante una pandemia (caso del COVID-19) resulta necesario no sólo seguir adelante con los

[287] COTO-SEGURA, Pablo: "Consideraciones sobre los análisis de subgrupos en los ensayos clínicos", *Actas Dermo-Sifiliográficas,* vol. 108, núm. 6, 2017, p. 501.

[288] Resultan especialmente relevantes las situaciones de emergencia, en las que se consideran en todo caso legítimos los tratamientos de socorro y salvamento en favor de pacientes cuya vida está en peligro. A tal respecto, el artículo 8 del Convenio de Oviedo prevé que, cuando en situación de urgencia no pueda obtenerse un consentimiento apropiado, el médico puede actuar inmediatamente para llevar a cabo cualquier intervención indispensable y no aplazable a favor de la salud y la vida de la persona afectada. En tales emergencias, el consentimiento del paciente puede presumirse, a menos que, con la evidencia de una declaración previa, esté clara su intención de que en condiciones similares se habría negado el consentimiento. En cambio, si no hay directivas anticipadas o instrucciones previas, los profesionales de la salud deben hacer todos los esfuerzos razonables para reconstruir la voluntad presunta del paciente. Sobre este tema, *vid.* NEGRI, Stefania: "El consentimiento informado en la jurisprudencia del tribunal europeo de derechos humanos", *JULGAR*, número especial, 2014, p. 103.

ensayos clínicos en curso, sino que además apremia la llegada de un medicamento que permita tratar la patología que causa dicha situación de gravedad.

Como ya adelantamos, el RDEC no ofrece muchas respuestas a esta cuestión más allá del artículo 7 que aborda brevemente la cuestión de "ensayos clínicos en situaciones de urgencia". Así se establece en dicho precepto que, a pesar de las disposiciones contenidas en el RDEC en relación al consentimiento informado, cuando el ensayo clínico tenga un interés concreto para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento, podrá someterse al ensayo el sujeto en cuestión sin obtener consentimiento informado previo siempre que se reúnan las condiciones de los apartados primero y segundo del artículo 35 del REUEC. Además, el mismo artículo 7 en su apartado segundo sí que contempla la necesidad de previa consulta a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho siempre que las circunstancias lo permitan**.**

En todo caso, dada la situación de eventualidad y la forma de proceder deben hallarse previstas en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm, y la persona, o su representante legalmente designado será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo, si procediera, o ratificarlo en todo caso (artículo 7.3 del RDEC).

Así las cosas, la norma interna realiza una remisión al marco europeo, al que será necesario acudir en supuestos en los que sea necesario recabar el consentimiento en situaciones de urgencia en investigación clínica, con todos los dilemas éticos que ello implica.

Desde esta perspectiva el artículo 35 del REUEC establece disposiciones relacionadas con la excepción al consentimiento informado de forma que, el precepto permite la realización de ensayos clínicos sin obtención previa del consentimiento de los participantes en supuestos en que por la naturaleza urgente del tratamiento causada por una afección súbita grave o que pone en peligro la vida, el sujeto de ensayo no es capaz de otorgar previamente el consentimiento informado ni de recibir información previa sobre el ensayo clínico y además se cumplan todos los demás requisitos, que son:

a) Existencia de base científica para esperar que la participación del sujeto en el ensayo clínico tiene el potencial de generar un beneficio directo clínicamente relevante para el sujeto, de forma que alivie el sufrimiento, mejore la salud del sujeto de ensayo o el diagnóstico de su enfermedad;

b) No se pueda proporcionar toda la información previa al representante legalmente designado y obtener previamente su consentimiento informado en el margen de tiempo necesario para aplicar el tratamiento;

c) No exista constancia de objeciones para participar en el ensayo;

d) El ensayo clínico está directamente relacionado con una enfermedad del sujeto de ensayo a raíz de la cual no es posible, en el tiempo necesario para aplicar el tratamiento, obtener previamente el consentimiento informado del sujeto o de su representante legalmente designado y el ensayo clínico es de tal naturaleza que solo puede efectuarse en situaciones de urgencia;

e) El ensayo supone menor riesgo en comparación con el tratamiento estándar de la enfermedad en cuestión.

No obstante, también prevé el reglamento que una vez el sujeto se encuentre en condiciones deberá prestar consentimiento por sí mismo o a través de su representante legal.

El objetivo del precepto es permitir que se lleve a cabo una investigación rápida y eficaz en situaciones críticas, como emergencias de salud pública o pandemias, para tratar enfermedades graves, sin que la seguridad y los derechos de los pacientes se vean comprometidos o dado el caso, éste sea mínimo, para que se cumplan unos criterios éticos y se obtenga el consentimiento lo antes posible.

Por tanto, la norma hace pivotar las excepciones existentes en situaciones de urgencia en torno al consentimiento informado como se puede comprobar.

Más allá del consentimiento, no encontramos en la norma otros aspectos que permitan lograr una orientación práctica de la realización de ensayos clínicos en estas situaciones excepcionales en las que encontrar el equilibrio resulta complicado. Desde esta perspectiva, y tomando en consideración la última pandemia vivida, sería posible plantear dos cuestiones.

La primera cuestión: ¿cómo es posible obtener de forma rápida, pero sin comprometer la seguridad un medicamento -por ejemplo, en el supuesto COVID-19 una vacuna- para una patología concreta causada por la situación de pandemia?

La segunda, estando en una situación de urgencia para la salud pública, ¿cómo sería posible continuar con ensayos clínicos o investigaciones ya iniciadas? ¿Resulta necesario suspenderlos?

En cualquier caso, ambas cuestiones están íntimamente relacionadas con la protección de la salud pública, y, por ende, las medidas que se tengan que adoptar en estas situaciones también lo estarán[289].

1.4.2. *Producción fast-track de medicamentos en situación de pandemia*

En relación al primer interrogante e insistimos tomando como referencia la última experiencia de gran afección para la salud pública como fue la COVID 19, como resulta ya sobradamente conocido el desarrollo de un fármaco supone de media entre cuatro y siete años. En resumen, pues ya ha sido objeto de análisis previo, comienza con la fase de descubrimiento prolongada en el tiempo que implica el diseño y realización de experimentos exploratorios, luego se realizan experimentos preclínicos y estudios de toxicología, así como el desarrollo de procesos de producción. Durante este proceso, se presenta una solicitud de investigación de nuevo fármaco y se comienzan de forma secuencial los ensayos de fase I, II y III. Al completar los ensayos de fase III, y si se han cumplido los puntos finales predeterminados se presenta una solicitud de licencia biológica que es revisada por las agencias reguladoras y finalmente se autoriza. Después comienza la producción a gran escala.

Sin embargo una situación como una pandemia con las graves consecuencias que supone obliga a buscar la forma de acelerar el proceso sin eliminar los pasos que aseguren la eficacia, la calidad y la

[289] Acerca de la práctica de la vacunación como herramienta de salud pública la salud pública *vid.* OCHAGAVÍAS COLÁS, Juan Ignacio: "Régimen prestacional, obligatoriedad y responsabilidad por daños en materia de vacunación", *Tesis doctoral,* Universidad de Murcia, 2024.

seguridad.[290]En el supuesto de la vacuna frente a la COVID-19, la comunidad científica con el apoyo de los Estados de todo el mundo, lo lograron en un plazo de tiempo de menos de un año, sin que ello comprometiese- según la AEMPS- los estándares habituales de calidad, seguridad y eficacia. Una situación sin precedentes que aceleró de manera exponencial la llegada de la vacuna. Cabe preguntarse cómo fue el proceder para lograr el desarrollo de un fármaco en tan poco tiempo[291]. Aquí son varias las estrategias que encontramos y, según nuestro criterio, merece la pena detenerse en algunas que resultan especialmente interesantes:

a) La realización de un esfuerzo conjunto de la comunidad científica internacional, que debería centrarse en supuestos así en buscar solución a un problema de salud pública global. En el caso de la COVID-19 los Estados de todo el mundo, junto a OMS y coaliciones internacionales como Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI) y Alianza para la vacunación (GAVI), apoyaron esta investigación y movilizaron recursos como nunca antes se había hecho, financiando la producción para poder disponer de millones de dosis en el menor tiempo

[290] https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-llegado-rapido-vacunas-contra-covid-19-202012211208_noticia.html?ref=https%3A%2F%2Fwww.abc.es%2Fsalud%2Fenfermedades%2Fabci-llegado-rapido-vacunas-contra-covid-19-202012211208_noticia.html

[291] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas?", 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas/#

posible. La suma de esfuerzos y movilización de medios es un factor clave en estos supuestos extremos.

b) Aprovechamiento de investigaciones científicas previas que estén relacionadas con la patología causante de la situación de emergencia. En el ejemplo que consideramos se utilizaron datos de investigaciones que se estaban haciendo desde las epidemias de SARS y MERS y lo que permitió obtener resultados de forma más rápida[292].

c) Solapamiento de determinadas fases de investigación en la experimentación en animales y en humanos, en base a la experiencia acumulada previamente. No obstante, al finalizar cada fase, los desarrolladores deben presentar los datos completos al regulador que los evalúa.

d) Realización de un esfuerzo extraordinario de evaluación por parte de las agencias reguladoras conforme los datos que se van generando.

e) Optimización de etapas del desarrollo (ej. etiquetado solo en inglés), de forma que, una vez autorizado el medicamento, se pueda usar de forma casi inmediata. Este pequeño cambio evita, desde el punto de vista logístico, que haya retrasos en la disponibilidad sin que su calidad se vea comprometida.

e) Producción a riesgo, en supuestos de emergencia, por los laboratorios farmacéuticos. Es decir, fabrican sus modelos antes de conocer los resultados de los ensayos clínicos y si sus propuestas van a ser

[292] Además de la malaria, hay enfermedades como el dengue, el Zika, el Ébola, la infección por citomegalovirus (CMV) o el SIDA que todavía no cuentan con una vacuna definitiva.

autorizadas por la EMA. Esto permite que, una vez que se autorice, se pueda utilizar masivamente de manera casi inmediata.

f) Flexibilización, adaptación de las normas de la Unión Europea a la urgencia concreta con el fin de acelerar el desarrollo, la autorización y la disponibilidad de medicamentos manteniendo las garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Al fin y al cabo, se trata de poner en marcha procedimientos acelerados y dar una respuesta vigorosa y científica desde un ámbito internacional. Ahora bien, esto supone generar ciertas preocupaciones[293], sobre todo de índole ética a la hora de desarrollar rápidamente un nuevo medicamento.

1.4.3. *Continuidad en una situación de urgencia para la salud pública de ensayos ya iniciados*

Sobre el segundo interrogante planteado, estando en una situación de urgencia para la salud pública, ¿cómo es posible continuar con ensayos clínicos o investigaciones ya iniciadas? ¿Resulta necesario suspenderlos?

Aunque esta respuesta dependerá del tipo de pandemia que afecte a la salud pública, lo que es incuestionable es que estas situaciones afectan de lleno a la continuación de ensayos clínicos, complicando el seguimiento de los mismos debido a que las circunstancias afectarán de forma negativa al desarrollo y posterior disponibilidad de nuevos tratamientos que permitan abordar otras grandes pandemias.

[293] HASHEM, Hasam, ABUFARAJ, Mohammad, TBAKHI, Abdelghani, Sultan, Iyad: "Obstacles and Considerations Related to Clinical Trial Research during the Covid-19 Pandemic", *Frontiers in Medicine*, Lausanne, Vol. 23, nº 7, 2020.

Existen una serie de factores que dificultan la continuación de los ensayos clínicos que se encuentren en marcha y que interesa conocer en aras a adoptar medidas futuras que ayuden a evitarlos[294]. Entre estos aspectos que hacen más complejo el seguimiento del ensayo, están: el distanciamiento físico (en especial si existen medidas de confinamiento), miedo al contagio, retraso en las visitas al médico o cancelación, dificultades en el suministro de medicamentos, sobrecarga de centros hospitalarios y de personal, concentración en la asistencia médica urgente, etc.

Muchas de estas deficiencias e impactos adversos en los ensayos clínicos en curso pueden considerarse inevitables, ya que implican un impacto para el sistema sanitario y la sociedad en general, pero el esfuerzo de las autoridades por mantener rutinas no debe cesar, pues a través de experiencias previas se constata, sobre todo en un mundo tan globalizado, que lo que falta es coordinación y estandarización[295] ya que en ocasiones las directrices llegan tarde para proporcionar una orientación temprana a los investigadores y promotores .

Para evitar efectos negativos en la realización de ensayos clínicos en supuestos de emergencia y a la vista de la experiencia adquirida resulta importante tener en cuenta varias consideraciones.

En primer lugar, las autoridades reguladoras deberían coordinar sus acciones al menos dentro de la UE. La solución pasa por los datos. Sigue siendo urgentemente necesario un conjunto básico mínimo de datos que

[294] HASFORD, Joerg: "Impact of the Covid-19 pandemic on clinical trials with drugs", *Expert Opinion on Drug Safety*, Vol. 19, nº 11, 2020, pp. 1373-1375.

[295] Como ejemplo Reglamento General de Protección de Datos de la UE, que pretende armonizar las cuestiones de tratamiento de datos en la UE, se interpreta de forma bastante diferente en los 27 Estados miembros.

estandarice las variables de referencia, seguimiento y resultado, su medición y documentación. Si no se proporciona esa armonización, no será posible realizar un balance solido de beneficio/riesgo en todos los ensayos. Afortunadamente, el Espacio Europeo de Datos Sanitarios abre una gran ventana de esperanza en este sentido.

En segundo lugar, es deseable la cooperación entre los miembros de la comunidad científica mediante plataformas para poder informar a los investigadores sobre las preguntas de investigación relevantes y permitirles encontrar colaboradores adecuados para sus proyectos. Ello se complementa con la colaboración entre las distintas autoridades nacionales y la EMA para evitar que los ensayos paralelos investiguen más o menos las mismas hipótesis y den como resultado muestras demasiado pequeñas y ensayos con diseños inadecuados.

Según nuestro entender el establecimiento de responsabilidades claras constituye otra consideración relevante. En la actualidad, participan 27 autoridades nacionales de medicamentos, la EMA, el Grupo de Facilitación de Ensayos Clínicos y la Comisión Europea con sus diversos grupos y comités en al menos tres direcciones diferentes (SANTE, GROW, RESEARCH). Estas responsabilidades dispersas generan ineficiencias.

En tercer lugar, las autoridades farmacéuticas y los comités correspondientes deben contar con personal adecuado, con un número suficiente de personas con experiencia práctica en ensayos clínicos, su diseño y análisis. Esto es importante para evitar las deficiencias ya mencionadas y prepararse para futuras pandemias. Las directrices, convenciones, por ejemplo, las normas de BPC de la ICH y las rutinas deben evaluarse críticamente para determinar si tienen un impacto positivo

en el bienestar y la seguridad de los pacientes del ensayo y en la calidad de los datos. Los gestores deben evaluar con fundamento en la evidencia.

Por último, es esencial incluir a pacientes, los defensores de los pacientes y los investigadores estos grupos en los procesos de toma de decisiones.

En el caso de España la AEMPS como autoridad nacional competente en la autorización de los ensayos clínicos, resalta la importancia de las medidas aprobadas en el Consejo de Ministros de Sanidad de la UE el 27 de abril de 2020 de aplicación excepcional durante el período de la crisis de COVID-19 en España e indica los aspectos de su implementación específicos en nuestro país.

Estas medidas adoptadas estaban destinadas a preservar las actividades del ensayo en la medida de lo posible, garantizando la asistencia sanitaria de los sujetos, protegiendo su seguridad y bienestar y preservando la trazabilidad de las acciones implementadas en esta situación de emergencia sanitaria y pueden resultar de gran utilidad en supuestos futuros para mantener al máximo la capacidad del sistema sanitario sin comprometer en exceso la seguridad de la población y el avance de la investigación.

Así y tomando como guía el documento de instrucciones de la AEMSP sobre medidas excepcionales aplicables a ensayos clínicos para gestionar problemas derivados de la emergencia por COVID-19, resulta interesante subrayar las medidas de utilidad para abordar la continuación de ensayos clínicos en supuestos de urgencias o emergencias de salud pública[296].

[296] AEMPS: Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS:

Realizando un análisis de estas estrategias es posible hacer una reflexión sobre las cuestiones más controvertidas al respecto.

a) Visitas presenciales programadas de los sujetos de un ensayo clínico

Es adecuado que el investigador y el promotor valoren de forma conjunta la conveniencia de posponer visitas, o transformarlas en visitas telefónicas, reprogramándolas en el calendario de visitas del ensayo clínico. En el caso de reprogramar las visitas estas desviaciones del protocolo no se considerarán incumplimientos graves a menos que pongan en riesgo la seguridad del sujeto. En esto las nuevas tecnologías ofrecen alternativas muy interesantes que implican facilidades a considerar. Habrá de garantizarse que las visitas programadas que sean esenciales se realicen.

b) Acceso al tratamiento del ensayo clínico

Ha de garantizarse el acceso a la medicación del ensayo clínico en las mismas condiciones. Podría valorarse la posibilidad de que cuando el sujeto acuda a una visita programada pueda recibir una cantidad de medicamento que permita cubrir un período mayor de tratamiento.

En este punto juegan un papel esencial los Servicios de Farmacia de los hospitales ya que serán los que deban tomar medidas necesarias y prácticas como pueden ser: la dispensación a una persona autorizada por el sujeto del ensayo de un tratamiento que deba tomarse en casa, envío del tratamiento al domicilio del sujeto, cuando sea aconsejable y se mantengan intactas las condiciones del tratamiento. Además, señala la

"Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España", 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962

AEMPS que en el caso excepcional de que el Servicio de Farmacia no pueda enviar el tratamiento del ensayo al domicilio del sujeto, dicho Servicio podrá considerar otras alternativas y encargar al promotor que organice el envío a través de un distribuidor de medicamentos autorizado.

Puede ocurrir que el tratamiento se vea interrumpido por falta de suministro de algún medicamento, en cuyo caso el promotor deberá adoptar las medidas necesarias para garantizar el tratamiento alternativo de los pacientes, esta circunstancia y las medidas que se acojan deberán reflejarse en un informe ad hoc que se habría de enviar tanto a la AEMPS como al CEIm en los 15 días siguientes a la que se produzca interrupción.

c) Reclutamiento de nuevos sujetos

El promotor junto con el investigador, en base a una valoración beneficio-riesgo que considere las características del ensayo y las circunstancias de los centros participantes podrá interrumpir el reclutamiento e incluso interrumpir el tratamiento de los sujetos del ensayo en aras a evitar riesgos innecesarios y garantizar la mejor asistencia sanitaria posible a los sujetos[297].

d) Visitas de monitorización

Se recomienda que el promotor de los ensayos clínicos actualice los planes de monitorización para futuros próximos meses, de forma que se adapte en cierta medida a la situación excepcional que pueda existir, priorizando la monitorización centralizada y monitorización remota en los centros participantes.

[297] Este análisis es especialmente pertinente en los ensayos clínicos que conlleven el tratamiento con inmunosupresores y por tanto un riesgo mayor de infección, sin expectativa de beneficio para los participantes.

Esto debería hacerse sin sobrecargar al personal del centro, y posponiendo la verificación de datos fuente hasta que sea posible acceder a las historias médicas de forma presencial. La verificación remota de los datos fuente solo se permitirá para ensayos sobre la prevención o tratamiento de la enfermedad en cuestión y para la preparación final de datos en ensayos sobre enfermedades graves sin alternativas terapéuticas.

Dicha monitorización remota requerirá la aprobación previa de cada centro, con el visto bueno del delegado de protección de datos. No será necesario obtener la aprobación de una modificación sustancial por parte del CEIm, ni la autorización de la AEMPS y no se requerirá un consentimiento expreso del sujeto, ya que esta actividad se considera legalmente necesaria para el ensayo.

El consentimiento informado otorgado para participar en el ensayo incluye la autorización para la verificación remota de los datos fuente.

Los cambios en el plan de monitorización, junto con la aceptación del investigador principal y el delegado de protección de datos, deben documentarse adecuadamente y mantenerse en el archivo del ensayo clínico. Además, esta documentación debe estar disponible para la AEMPS si se solicita.

e) Consentimiento informado en estudios iniciados para poder continuar en ensayo

El consentimiento deberá obtenerse, como estipula la normativa, preferiblemente por escrito. No obstante, dada la situación epidemiológica de pandemia y para evitar desplazamientos a centros sanitarios para la firma del consentimiento, se permite la obtención del consentimiento de manera oral (por teléfono o video-llamada, por ejemplo), documentándolo

en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador.

La hoja de información al paciente será enviada al paciente por el investigador o por ora persona que él haya designado, después habrá de ratificarse mediante la firma del paciente y del investigador por correo, imágenes digitales o medios audiovisuales. El paciente podrá enviar la HIP firmada escaneada por correo electrónico, o hacer una foto del consentimiento firmado y enviarla a un teléfono únicamente accesible para el equipo investigador. Ese archivo se imprimirá y se mantendrá en el archivo del investigador como prueba de la firma.

f) Transferencia de pacientes de unos centros a otros

En caso de que fuera necesario el traslado de un sujeto de un centro del ensayo a otro centro del ensayo, éste se podrá realizar siempre que se den los siguientes requisitos: i) que se firme un acuerdo de transferencia entre centros; ii) que el nuevo centro tenga acceso al cuaderno de recogida de datos y a la historia clínica del paciente (o en su defecto el centro original le envíe una copia de la misma); iii) que el centro original envíe un informe de transferencia que resuma los datos médicos más relevantes del sujeto en relación con el ensayo para facilitar su seguimiento al nuevo centro; y iv) que la transferencia del sujeto quede documentada en el archivo del ensayo de los dos centros. No se requiere la aceptación previa de este cambio por el CEIm.

g) Notificaciones al CEIm y a la AEMPS.

Cualquiera de las medidas excepcionales que se adopte, debe quedar debidamente documentada en el archivo del ensayo. Sin embargo, su aplicación no requerirá aprobación previa caso por caso como modificación

sustancial por la AEMPS ni por el CEIm y tampoco la notificación individual de incumplimientos graves que conlleven.

Aquellos cambios que se realicen en los estudios y que no afecten al bienestar y/o la seguridad de los participantes o a la calidad de los datos se tramitarían como modificación relevante. En cuanto a las medidas urgentes, no requerirán una notificación individual en el plazo de 15 días.

Al fin y al cabo, en cuanto a la realización de ensayos clínicos durante una pandemia deberíamos aprender lecciones y sería interesante reflexionar para el futuro, en términos de desafíos y obstáculos a la hora de desarrollar un medicamento nuevo en pandemia o continuar con ensayos clínicos ya en curso pues, aunque la OMS ha establecido un plan para realizar investigaciones clínicas durante pandemia, muchos de estos estudios adolecen de metodologías superpuestas y una clara falta de sinergia.

En este sentido, se pueden subrayar algunas medidas que se han planteado tras este estudio y que a nuestro juicio son interesantes.

En primer lugar, la seguridad, como elemento esencial. Por ello, siempre que sea posible en relación con el bienestar y la seguridad de los sujetos, se deben utilizar opciones basadas en la tecnología de la información y, si aún no están disponibles, sería deseable su desarrollo.

Es común en muchos estados miembros de la UE la interacción telemática entre médico y sujeto. De este modo, se puede reducir la frecuencia de las visitas de seguimiento personales, si no se puede evitar por completo. A menudo, los datos de los resultados se pueden recopilar mediante informes de los sujetos y rastreadores de salud personalizados. Los datos de seguridad se pueden obtener de los sujetos a través de sitios

web accesibles a través de teléfonos inteligentes e incluso pueden acelerar la identificación de los riesgos del tratamiento siendo para ello necesaria una ardua labor de educación de personal y pacientes. Por supuesto, los investigadores deben recibir toda la información relevante para el paciente de inmediato para salvaguardar el bienestar de sus pacientes.

En segundo lugar, sobre administración de tratamiento durante fases concretas; en caso de que el tratamiento del ensayo no se puede administrar, las enfermeras o los médicos móviles pueden ayudar. Si el tratamiento se tiene que administrar en un hospital, se deben tomar las precauciones adecuadas para evitar largas caminatas y contactos con otros pacientes, se deben reducir al mínimo los tiempos de espera y se deben proporcionar dispositivos de protección adecuados. En este punto también es importante una buena gestión de recursos y colaboración entre los mismos a pesar de que todos los países comparten la restricción de presupuestos y tienen recursos finitos carecen de los mismos para combatir las pandemias. Por ese motivo todos los agentes implicados deben esforzarse para cooperar y colaborar para concentrar los recursos de la manera más eficiente y, al mismo tiempo, garantizar que no se relajen los estándares de una investigación científicamente sólida. Los esfuerzos de colaboración entre los responsables de las políticas nacionales, la industria farmacéutica, los líderes de opinión, los grupos de defensa de los pacientes y las agencias reguladoras, como adelantamos, son imperativos para contener una pandemia.

En tercer lugar, la información resulta esencial. Por un lado, a los pacientes que deben ser conocedores desde el principio de las posibles modificaciones de los procedimientos planificados, de reducción de visitas, de los cambios en la forma de suministrar la medicación y de forma especial

sobre el intercambio de datos de las herramientas informáticas utilizadas. Por ello deben prestar el consentimiento informado que ha de ser completo que evite la necesidad de otorgar uno posterior. Por otro lado, y de cara a la comunidad científica la información y el conocimiento adquirido han de comunicarse, de forma rápida, completa y consistente.

En cuarto lugar, los ensayos, aunque sea en situaciones de emergencia no han de incumplir normas reglamentarias ni principios éticos que tanto esfuerzo y sacrificio han costado conseguir y reconocer. Habrán de realizarse de forma segura, eficaz y equilibrada.

Muy interesante resulta, la reutilización de fármacos para el tratamiento de una nueva enfermedad, como ya apuntamos. Se trata de una alternativa que implica menores costes y una llegada al mercado más rápida. Esta estrategia alivia algunos pasos de los ensayos clínicos, especialmente los relacionados con la ardua diligencia y el tiempo requeridos para los ensayos de fase I y II. Debido a que los perfiles de seguridad de los fármacos reutilizados están establecidos, el uso de agentes terapéuticos previamente existentes diseñados para tratar otras enfermedades y patologías, especialmente aquellas similares, es un enfoque particularmente atractivo. Además, este enfoque puede ser el único método práctico para establecer una respuesta rápida a una pandemia emergente.

En cualquier caso, y a modo de conclusión lo que resulta evidente es que la experiencia y los recursos obtenidos nos llevan a obtener conclusiones y soluciones interesantes en relación a la preservación de ensayos clínicos durante pandemias. Por el bien de los pacientes y de la

salud pública[298], la investigación terapéutica debe continuar, incluso en tiempos de pandemia. Como se ha demostrado, existen medios para reducir eficazmente los efectos adversos de una pandemia en los ensayos clínicos, pero es necesaria la voluntad de aprender las lecciones que nos dejan otras pandemias, entre ellas las lecciones que nos enseñó la COVID-19.

Deberá valorarse la situación en cada caso particular según amenaza que exista, pero será importante que el promotor junto con el investigador haga un análisis de riesgos y priorice las actividades que son críticas y la forma en que deberán llevarse a cabo. Ambos, deberán evaluar la aplicación de estas medidas de forma proporcionada para cada ensayo clínico considerando sus particularidades, la organización de cada centro y las características epidemiológicas.

La excepción al consentimiento informado en ensayos clínicos es un tema delicado que se refiere a situaciones en las que, por razones específicas, no se puede obtener el consentimiento informado de un participante antes de su inclusión en un ensayo clínico. Este concepto es especialmente relevante en situaciones de emergencia o cuando se enfrenta a situaciones de salud pública excepcionales, donde la rapidez y la naturaleza de los eventos pueden hacer que obtener el consentimiento previo sea poco práctico o imposible, aunque debe intentarse que se obtenga lo antes posible pues se trata de previsiones que pretenden proteger a los pacientes en situaciones extremas, como son las crisis de salud pública. La aplicación de esta previsión debe ser cuidadosamente regulada y supervisada para asegurar que se mantenga el respeto por la

[298] HASHEM, Hasam, ABUFARAJ, Mohammad, TBAKHI, Abdelghani, Sultan, Iyad: "Obstacles and …" ob. cit.

dignidad y los derechos de los sujetos y que los beneficios para la salud pública sean evidentes. Pues al final lo que resulta incuestionable es que las pandemias resaltan la importancia de la salud pública y la investigación para su protección.

1.5. Dificultades en el proceso de consentimiento informado: discrepancia entre regulación y realidad

Pese a todos los puntos explicados anteriormente sobre la regulación del consentimiento informado en ensayos clínicos, lo cierto, es que no es un proceso tan sencillo como pudiese parecer. Existen determinadas dificultades: que se reduzca a un mero trámite, falta de consenso sobre qué información es relevante para el sujeto o cuándo resulta excesiva o escasa, gran número de actores implicados (investigadores, promotores, evaluadores, pacientes, presión asistencial…)[299].

Por tanto, si se estudia el procedimiento del consentimiento informado en ensayos clínicos, es posible observar algunas conclusiones que evidencian que la regulación y la realidad no van de la mano[300].

En general, la entrega y firma del documento de consentimiento informado tiene lugar. Sin embargo, este proceso no acontece con el tiempo previo y la dedicación que exigiría un proceso de consentimiento de calidad, considerando que, además, las hojas de información al paciente resultan documentos demasiado largos. Sería deseable, en este sentido, dar el tiempo suficiente entre la información y la firma del documento y

[299] STRYKER, J. E., WRAY, R. J., EMMONS, K. M., WINER, E., & DEMETRI, G. (2006):" Understanding the…" ob. cit., pp.104-109.

[300] HEREU, Pilar, ARNAU, Josep María: "El consentimiento informado…" ob. cit., pp. 160-171.

seleccionar información de calidad, aunque a priori pudiese no parecer relevante al sujeto (por ejemplo, sobre la aleatorización como método de asignación), para ofrecerla al paciente de forma realmente útil[301].

Otra de las limitaciones que podemos encontrar y que afectan a que el proceso de consentimiento informado no sea realmente libre e informado es, como adelantábamos, la concepción del consentimiento informado como un mero trámite burocrático que hace que se perciba como un aspecto más bien legal en lugar de como proceso. En este aspecto influye notablemente ya que la mayoría de hojas de información al paciente se realizan en muchos casos por el promotor, y las conciben más como documentos defensivos que como documento de ayuda y apoyo para el proceso de información.

Además, un proceso de información sobre participación en ensayos clínicos mal enfocado, puede llevar a lo que se conoce como "equivocación terapéutica" en el paciente, de forma que este llegue a considerar que el objetivo de la investigación es un beneficio terapéutico para él más que generar nuevo conocimiento y vías de mejora. Esta concepción puede incrementarse cuando el investigador, es también, médico que suele asistir al paciente. Ello se puede observar, con la valoración riesgo-beneficio que realizan los pacientes en estos casos, donde muchas veces existe posibilidad de que lo que se plantea responder el ensayo se presente como un posible beneficio para el paciente.

De igual modo, las competencias en comunicación que tengan los agentes implicados en el proceso de consentimiento también pueden

[301] STRYKER, J. E., WRAY, R. J., EMMONS, K. M., WINER, E., & DEMETRI, G. (2006):" Understanding the…" ob. cit., pp. 104-109.

constituir una limitación que interfiera en el mismo. Estas habilidades en comunicación, resultan especialmente relevantes en los casos en los que parezca nueva información a lo largo del ensayo y resulte necesario un nuevo consentimiento. Aquí, la información ha de ser lo suficientemente objetiva para no incitar al abandono ni a la continuación en el ensayo clínico.

Los comités de ética tienen un importante papel en la revisión de cómo se prevé en el protocolo de procedimiento de solicitud de consentimiento informado, la hoja de información al paciente y el documento de consentimiento informado, por ello como se ha destacado previamente es fundamental la formación de los miembros que conformen los mismos.

Además de todos estos aspectos el paciente también ha de tener claro y, así se debe desprender también del proceso de consentimiento informado que la participación en un ensayo clínico requiere un cierto nivel de compromiso y responsabilidad por su parte: de continuidad, seguir pautas de tratamiento y, por supuesto, informar al médico de todos los acontecimientos que tengan lugar en el marco del ensayo, de lo contrario no se presentaría como un buen candidato para el mismo.

A pesar de que parece existir una disparidad entre lo taxativo del procedimiento y la práctica, es posible establecer puntos mejora de manera relativamente sencilla:[302]

a) Con una buena evaluación de la capacidad del paciente y del compromiso que está dispuesto a adquirir mediante el examen de la

[302] JEFFORD, Michael, MOORE, Rosemary: "Improvement of informed consent and the quality of consent documents", *The Lancet. Oncology*, Vol. 9, nº 5, 2008, pp. 485-493 y HEREU, Pilar, ARNAU, Josep María: "El consentimiento informado…" ob. cit., pp. 160-171.

capacidad para expresar decisión, de comprensión de la información, apreciación de situación y consecuencias, y del razonamiento de las alternativas terapéuticas. Como regla general se presume la competencia del sujeto habiéndose de evaluar y argumentar la posible incompetencia (ya citábamos como herramienta de gran utilidad el MacArthur Competence Assessment Tool).

b) Mejora de las estrategias de trasmisión de información y comprensión: revisión de hojas de información al paciente, mejor interacción del paciente con el investigador, y una mayor relación del Comité de Ética de la Investigación con los investigadores, formación específica de los miembros implicados en el proceso de información. Resulta necesario hacer especial énfasis en el doble papel médico-investigador ya que confluye el interés de dar mejor tratamiento al paciente con el de responder a la pregunta/hipótesis del ensayo clínico. En estos casos la transparencia y claridad de la información resultan fundamentales (objetivos, finalidad real del ensayo, planteamiento de la incertidumbre, planteamiento riesgo-beneficio…) siempre sin olvidar que ha de respetarse el principio de autonomía.

c) Revisión del proceso de obtención de consentimiento informado de forma que se elimine el riesgo de convertirlo en un mero trámite burocrático (animando a consultar, a plantear dudas y al uso de medios de apoyo para una mejor comprensión). Sería deseable también que los Comités de Ética prestasen más atención a proceso de consentimiento y no solo al documento de información escrita.

En suma, lo realmente trascendente es no olvidar que el consentimiento informado constituye la aplicación práctica del principio de autonomía de la bioética. Dada la variedad de agentes implicados en los supuestos de

ensayos clínicos resulta necesario un esfuerzo por parte de todos ellos en aras a evitar que se desvirtúe dicho principio, ya que la extensión y formalidad que exige el REUEC pone de manifiesto que su obtención para el ámbito de la investigación clínica es mucho más rigurosa y minuciosa que en el contexto asistencial.

1.6. Confidencialidad y manejo de datos: Protección de datos en ensayos clínicos

Si bien es cierto que resulta imposible en el presente trabajo un abordaje integral del ámbito de la protección de datos, dada su extensión, también lo es que la ausencia de un apartado que trate la cuestión de la regulación de la protección de datos en ensayos clínicos e investigación clínica supondría una carencia importante en el presente estudio. Por ello y porque los datos en salud suponen un aspecto muy controvertido en el ámbito de la investigación clínica resulta obligada una aproximación a la materia.

La protección de las personas físicas en relación con el tratamiento de datos personales es un derecho fundamental protegido por el artículo 18.4 de la CE y tradicionalmente su protección ha estado vinculada al derecho fundamental a la intimidad personal y familiar. Su ubicación en nuestra Carta Magna y, en concreto, en materia de datos relacionados con la salud resulta llamativa por cuanto como ya se indicó el derecho a la protección a la salud contemplado en el artículo 43 CE se incardina dentro del capítulo relativo a los principios rectores de la política social y económica y, por tanto, goza de una protección menor que la que se le otorga al derecho de protección de datos. Así es cuanto menos sorprendente que el derecho a la protección de datos de salud goza de una protección superior que la que

ostenta en derecho a la salud, aun cuando el primero resulta instrumental de este último[303].

En cualquier caso y aunque el artículo 18.4 de la CE especifica*: "La ley limitará el uso de la informática para garantizar el honor y la intimidad personal y familiar de los ciudadanos y el pleno ejercicio de sus derechos*"; en un primer momento era difícil prever el potencial que las nuevas tecnologías de la información y comunicación y, en especial, el desarrollo de Internet conllevaría. Sin embargo, la aparición de Internet y los cambios que ha sufrido la sociedad en el siglo XXI, hicieron necesaria la configuración de un derecho a la protección de datos personales fuerte[304].

Se trata de un precepto que al principio se conformó como un derecho de carácter complementario al derecho a la protección del honor y la intimidad pero que fue adquiriendo, en gran medida a partir de pronunciamientos del Tribunal Constitucional, gran relevancia hasta convertirse en un derecho independiente respecto del derecho a la intimidad personal y familiar. Configurado para enfrentar agresiones a la libertad y la dignidad de la persona fruto de un mal uso de sus datos. Esta evolución fue el origen del derecho a la protección de datos como lo conocemos hoy[305].

[303] MERINO GOMEZ, Gustavo: "Nuevos desafíos en torno al big data", *Revista Derecho y Genoma Humano*, nº extraordinario, 2019, pp. 38-42.

[304] Explican de manera muy clara la evolución del derecho a la protección de datos ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando, GARCIA DIAZ, Ana: "Protección de datos personales de salud en el plano asistencial e investigador", en Sánchez-Caro, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coords.) "e-Salud y cambio del modelo sanitario", Fundación Merck Salud, 2020.

[305] Del preámbulo de la LOPDGDD: *"El Tribunal Constitucional señaló en su Sentencia 94/1998, de 4 de mayo, que nos encontramos ante un derecho fundamental a la protección de datos por el que se garantiza a la persona el control sobre sus datos, cualesquiera datos personales, y sobre su uso y destino, para evitar el tráfico ilícito de los mismos o lesivo para la dignidad y los*

Explican algunos autores como ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ y GARCIA DIAZ[306] que, como consecuencia de esta evolución, se habla del "derecho a la autodeterminación informativa" y de la "libertad informática" como términos que recogen la auténtica naturaleza de la protección de datos personales.

No obstante, si bien resulta una obviedad que el tratamiento y conservación de datos relativos a la salud de una persona (que por otro lado resultan imprescindibles para la prestación de una adecuada asistencia sanitaria) puede constituir una amenaza para la intimidad de la misma, resulta importante en este punto matizar, como ya señalamos, que no es lo mismo el derecho a la intimidad que el derecho a la protección de datos[307].

derechos de los afectados; de esta forma, el derecho a la protección de datos se configura como una facultad del ciudadano para oponerse a que determinados datos personales sean usados para fines distintos a aquel que justificó su obtención. Por su parte, en la Sentencia 292/2000, de 30 de noviembre, lo considera como un derecho autónomo e independiente que consiste en un poder de disposición y de control sobre los datos personales que faculta a la persona para decidir cuáles de esos datos proporcionar a un tercero, sea el Estado o un particular, o cuáles puede este tercero recabar, y que también permite al individuo saber quién posee esos datos personales y para qué, pudiendo oponerse a esa posesión o uso".

[306] ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando y GARCIA DIAZ, Ana.: "Protección de datos personales de salud…" ob. cit., pp. 128-129. Lo que es más según los autores: *A mayor abundamiento sobre esta cuestión, el Tribunal Constitucional, en su Sentencia de noviembre de 2000, que resolvió el Recurso de Inconstitucionalidad contra la LOPD, manifestó que la garantía de la vida privada de la persona y de su reputación poseen hoy una dimensión positiva que excede el ámbito propio del derecho fundamental a la intimidad, y que se traduce en un derecho de control sobre los datos relativos a la propia persona. La llamada «libertad informática» es así el derecho a controlar el uso de los mismos datos insertos en un programa informático (lo que conforma el denominado «habeas data»).*

[307] Sobre el tema, *vid.* MERINO MARTIN, Julia: "La protección de datos personales en el ámbito de la salud: transparencia y acceso a la información pública sanitarias", *Tesis doctoral*, Universidad CEU San Pablo, 2020. pp. 38-

Los mismos autores diferencian ambos derechos según dos variables. En cuanto al contenido de ambos derechos, se trata, sin duda, de derechos fundamentales diferentes, aunque a veces resulten lesionados a la vez, en el caso en que terceros accedan ilegítimamente a informaciones personales.

La diferencia estriba en que mientras el derecho a la intimidad está dirigido a proteger a la persona frente a cualquier invasión que pueda realizarse en el ámbito de su vida personal y familiar- que quiera excluir del conocimiento de terceros-. Por su parte, el derecho a la protección de datos pretende garantizar al afectado un poder de control o disposición sobre sus informaciones personales, sobre su uso y destino, con el objeto de impedir un tráfico que resulte lesivo para su dignidad y derecho. El poder de control que caracteriza al derecho fundamental a la protección de datos supone atribuir a su titular un conjunto de facultades jurídicas que permiten imponer a terceros la realización u omisión de determinados comportamientos (obligación de informar, de rectificarlos, de cancelarlos, de limitar su uso, de portarlos, etc.). De alguna manera, la característica esencial del derecho a la intimidad es su carácter defensivo, de barrera, mientras que la nota diferenciadora del derecho a la protección de datos sería su vertiente proactiva y de control de los datos por el interesado.

Si hablamos del objeto de protección, también existen diferencias entre los dos derechos ya que, siguiendo al Tribunal Constitucional, el objeto de

41; SÁNCHEZ-CARO, Javier: "Intimidad, confidencialidad y protección de datos personales", en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea*, Fundación Salud 2000, Madrid, 2015, pp. 110-111; ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando y GARCIA DIAZ, Ana.: "Protección de datos personales de salud …" ob. cit., pp. 130-132.

tutela del derecho fundamental a la protección de datos no se reduce sólo a los datos íntimos de la persona, sino a cualquier tipo de dato personal, sea o no íntimo, cuyo conocimiento o empleo por terceros pueda afectar a sus derechos, sean o no fundamentales, y ello precisamente porque su objeto no es sólo la intimidad (por ejemplo, nuestro número de DNI o de seguridad social, no son datos íntimos, pero si son objeto del derecho a la protección de datos).

El Tribunal Constitucional en su STC 292/2000, de 30 de noviembre, configuró el derecho a la protección de datos personales como diferente al derecho fundamental a la intimidad y lo considera como el derecho que tiene toda persona a controlar sus datos personales. Ello llevado al ámbito de la salud implica otorgar a los participantes la potestad para conocer todas las operaciones que se lleven a cabo con sus datos sanitarios, así como el reconocimiento del derecho de acceso y rectificación de los mismos[308]. Los datos relativos a la salud han de estar protegidos por ambos derechos pues son personales, pero también íntimos.

Matiza incluso el TC en el FJ Sexto de la sentencia referenciada que los datos amparados por el derecho fundamental a la protección de datos son: *"todos aquellos que identifiquen o permitan la identificación de la persona, pudiendo servir para la confección de su perfil ideológico, racial, sexual, económico o de cualquier otra índole, o que sirvan para cualquier otra utilidad que en determinadas circunstancias constituya una amenaza para el individuo.*

[308] SÁNCHEZ-CARO, Javier: "Intimidad, confidencialidad…" ob. cit., pp. 110-111.

Desde el punto de vista legislativo el desarrollo de este derecho fundamental de protección de las personas físicas en relación con el tratamiento de datos personales se inició mediante la aprobación de la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, reguladora del tratamiento automatizado de datos personales, conocida como LORTAD.

Como explica el Preámbulo de la actual LOPDGDD, la Ley Orgánica 5/1992 fue reemplazada por la Ley Orgánica 15/1999, de 5 de diciembre, de protección de datos personales, a fin de trasponer a nuestro derecho a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Esta ley orgánica supuso un segundo hito en la evolución de la regulación del derecho fundamental a la protección de datos en España y se complementó con una cada vez más abundante jurisprudencia procedente de los órganos de la jurisdicción contencioso-administrativa dictándose años más tarde el RD 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

El último impulso viene marcado desde Europa por el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (en adelante RGPD). El RGPD, dada su naturaleza, es de aplicación directa y sirve para lograr la máxima homogeneización posible en la Unión Europea en materia de tratamiento de datos.

Además, en España se dictó la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de derechos digitales (LOPDGDD) como norma complementaria al RGPD desarrollando aspectos tan importantes como la investigación con datos en salud. Esta normativa desarrolla puntos clave como son los denominados derechos "ARSULIPO"[309] de los usuarios, la responsabilidad de las organizaciones, el consentimiento al tratamiento de datos personales y la figura del Delegado de Protección de Datos. Además, en nuestro país la AEPD se encarga de velar por el cumplimiento de toda la normativa.

Como ya anticipábamos, la cuestión de los datos en salud es un aspecto bastante crítico en la prestación de asistencia sanitaria en general y en el ámbito de la investigación clínica en particular.

En lo relativo a los datos de salud según el artículo 4.15 del RGPD son "*aquellos datos personales relativos a la salud física o mental de una persona física, incluida la prestación de servicios de atención sanitaria, que revelen información sobre su estado de salud.* Están contemplados como "categoría especial de datos" en dicho RGPD y el la LOPDGDD.

El RGPD refuerza la dedicación y protección a los datos relativos a la salud y a su tratamiento, reflejándose en el artículo 9 del mismo, en el cual se especifica la prohibición del tratamiento de datos genéticos, datos biométricos dirigidos a identificar de manera unívoca a una persona física, datos relativos a la salud, entre otros[310]. Se toma conciencia tanto en el

[309] Acrónimo referido a los derechos de Acceso, Rectificación, Supresión, Limitación del tratamiento, Portabilidad y Oposición, previstos en la LOPDGDD.

[310] Sobre ello también NICOLAS JIMÉNEZ, Pilar: "Los derechos sobre los datos utilizados con fines de investigación biomédica ante los nuevos escenarios tecnológicos y científicos", *Revista Derecho y Genoma Humano*, núm. extraordinario, 2019, pp. 129-165.

RGPD como en la ley orgánica que lo complementa de la especial sensibilidad de estos datos ante las amenazas de la globalización.

Así las cosas, resulta imprescindible mencionar en el presente trabajo la Disposición Adicional 17ª de la LOPDGDD relativa al tratamientos de datos de salud que recoge el amparo al tratamiento de datos relacionados con la salud y de datos genéticos que estén regulados en la enumeración de leyes y sus disposiciones de desarrollo contemplados en tal disposición adicional (entre ellas, LGS, LAP, LGSP, LIB). Destacamos especialmente en el apartado segundo sobre "el tratamiento de datos en investigación en salud".

Se establecen en este apartado los criterios que han considerarse en relación con el tratamiento de datos en investigación clínica, por ello procede detenerse en dicha disposición dada su importancia y su implicación con el tema que abordamos.

Se trata de una disposición que busca establecer las herramientas para hacer posible la aplicación práctica del *big data* en salud dejando, en cierta medida, el consentimiento de los interesados en un segundo plano, en el sentido de que podrá ceder ante determinadas situaciones, siempre que el uso de sus datos sea de forma anonimizada o seudonimizada[311] y se aboga

[311] Explica ABELLÁN la diferencia entre anonimización y seudonimizacion: *Para encontrar una definición del primero podemos acudir a la Ley de investigación biomédica, donde se afirma que el dato anónimo es un dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable, entendiendo por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados (art. 3.i). La anonimización conlleva una desvinculación definitiva entre la identificación del sujeto y sus datos de salud. Por el contrario, la seudonimización no rompe el citado vínculo, sino que equivale en la práctica a una codificación de los datos con ciertas garantías de seguridad para mantener la confidencialidad. En concreto, su definición, incluida en el RGPD, establece que consiste en el*

además por un consentimiento flexible, previsión también contenida en el considerando 54 del RGPD). Así la D.A. 17ª establece que el interesado o su representante legal podrá "*otorgar el consentimiento para el uso de sus datos con fines de investigación en salud y, en particular, la biomédica. Tales finalidades podrán abarcar categorías relacionadas con áreas generales vinculadas a una especialidad médica o investigadora".* Asimismo, añade que las autoridades sanitarias e instituciones públicas que tengan competencias en materia de salud pública podrán llevar a cabo estudios científicos, en situaciones de gravedad para la salud pública y de excepcional relevancia, sin el consentimiento de los afectados (apartado 2. B).

En línea con el consentimiento, la letra c) de la citada D.A. considera lícita la reutilización de datos personales con fines de investigación en salud cuando *habiéndose obtenido el consentimiento para una finalidad concreta, se utilicen los datos para finalidades o áreas de investigación relacionadas con el área en la que se integrase científicamente el estudio inicial.* Se presume así que la voluntad del consentimiento del sujeto se extiende a aéreas relacionadas con el fin para el que presto en su origen el consentimiento.

De forma más específica sobre datos seudoanimizados, el apartado d) de la disposición, declara igualmente lícito el uso de datos seudonimizados con fines de investigación en salud estableciendo unos requisitos: a) Una

tratamiento de datos personales de manera tal que ya no puedan atribuirse a un interesado sin utilizar información adicional, siempre que dicha información adicional figure por separado y esté sujeta a medidas técnicas y organizativas destinadas a garantizar que los datos personales no se atribuyan a una persona física identificada o identificable (art. 4.5). A la postre, la seudonimización consistiría en una disociación reversible.

separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación. b) Que los datos seudonimizados únicamente sean accesibles al equipo de investigación cuando: i) Exista un compromiso expreso de confidencialidad y de no realizar ninguna actividad de reidentificación y ii) Se adopten medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados.

Se prevé también la posibilidad de volver a identificar los datos de origen cuando con motivo de una investigación en la que se usen datos seudonimizados se aprecie un peligro o amenaza grave para la persona o sus derechos.

Además, en cuanto al uso de datos seudonimizados con fines de investigación en salud pública, recoge también la D.A. 17ª de la LOPDGDD que es necesario someter dicho uso a un informe previo del comité de ética de la investigación previsto en la normativa sectorial [apartado g) de la D.A. 17ª de la LOPDGDD].

En relación con los requisitos para el tratamiento de datos en investigación en salud pública y en particular biomédica la letra f) de la D.A. 17ª por su parte y en conexión con el artículo 89 del RGPD (sobre garantías y excepciones aplicables al tratamiento con fines de archivo en interés público, fines de investigación científica o histórica o fines estadísticos) entiende que dicho tratamiento implica: la realización de una evaluación de impacto que valore los riesgos del tratamiento en los casos previstos en el artículo 35 del RGPD o en los establecidos por la autoridad de control, la evaluación debe incluir específicamente los riesgos de reidentificación vinculados a la anonimización o seudonimización de los datos; además se deberá someter la investigación científica a las normas

de calidad y, en su caso, a las directrices internacionales sobre BPC, adopción de garantías para evitar que los investigadores no accedan a datos de identificación de los interesados y habrá de designar un representante legal en la UE en caso que el promotor no se encuentre establecido en la UE. Así, la letra f del apartado segundo de esta disposición permite que los datos de salud puedan ser tratados para investigación científica o fines estadísticos sin necesidad de obtener el consentimiento explícito de los interesados, siempre y cuando se cumplan ciertos requisitos como, autorización ética, la existencia de una base jurídica adecuada y la aplicación de medidas de protección de los datos.

Se trata de requisitos que conectan con cuestiones como son con el principio de minimización de datos (uso de los datos que únicamente sean precisos para los fines de la investigación), las recomendaciones existentes en materia de establecimiento de protocolos de procesos para seudonimización de datos, etc.[312]

La letra e) de la D.A. de la LOPDGDD por su parte contempla una excepción de los derechos de los afectados previstos en los artículos 15 (acceso), 16 (rectificación), 18 (limitación de tratamiento) y 21 (oposición) del RGPD. Así, cuando los citados derechos se ejerzan directamente ante los investigadores o centros de investigación que utilicen datos anonimizados o seudonimizados, el ejercicio de tales derechos se refiera a los resultados de la investigación o bien cuando la investigación tenga por objeto un interés público esencial relacionado con la seguridad del Estado, la defensa, la seguridad pública u otros objetivos importantes de interés

[312] ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando, GARCIA DIAZ, Ana.: "Protección de datos personales de salud…" ob. cit., p. 195.

público general, siempre que en este último caso la excepción esté expresamente recogida por una norma con rango de Ley.

En cualquier caso, y puesto de manifiesto el marco jurídico de la protección de datos en salud, es necesario subrayar que a pesar de que el futuro de la Medicina pasa incuestionablemente por el tratamiento masivo de datos y hay grandes expectativas puestas en el *big data* sanitario se trata de una cuestión compleja que entraña consideraciones y riesgos que han de plantearse con perspectiva[313].

Concretamente en el ámbito que nos ocupa de la investigación clínica y los ensayos clínicos la problemática está servida. Muestra de ello son las dudas que surgen diariamente en la propia práctica clínica y también las que se han generado por parte de las instituciones en materia de protección de datos en investigación y ensayos clínicos, hasta el punto que la Comisión Europea presentó al Comité Europeo de Protección de Datos (CEPD) una solicitud de consulta de conformidad con el artículo 70 del RGPD, sobre la intersección y relación existente entre el REUEC y el RGPD.

El CEPD emitió a colación de tal consulta un Dictamen[314] donde se pronunciaba sobre cuestiones tan relevantes como la base jurídica

[313] *Vid.* AUSÍN, Txetxu, ANDREU MARTÍNEZ, María Belén, VALERO TORRIJOS, Julián, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Diez consideraciones ético-jurídicas en relación con la reutilización y big data en el ámbito sanitario", *Dilemata*, nº 34, pp. 139-145.

[314] COMITÉ EUROPEO DE PROTECCIÓN DE DATOS: "Dictamen 3/2019 sobre las preguntas y respuestas acerca de la relación entre el Reglamento sobre ensayos clínicos (REC) y el Reglamento general de protección de datos (RGPD)", 2019. Disponible en: https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/201903_edpb_opinion_ctrq_es.pdf

Sobre el dictamen RUBÍ NAVARRETE, Jesús: "Novedades sobre la investigación sanitaria: el Dictamen 3/2019 del Comité Europeo de Protección

adecuada, el consentimiento informado y su retirada, la información de los interesados, las transferencias y los usos secundarios.

Por tanto, es incuestionable que las posibilidades que ofrece el *big data* para la Medicina del futuro son impredecibles (grandes bases de datos, algoritmos, modelos de predicción…) y, en concreto, en lo que a la medicina personalizada de precisión se refiere existen grandes expectativas que llevarían a mejorar la eficacia y eficiencia de los sistemas sanitarios e incluso en los tratamientos de diferentes patologías. No obstante, como ya se ha indicado no hay que perder de vista los peligros que entraña el uso y aplicación del *big data* en el ámbito sanitario puesto que constituye un auténtico desafío.

En este sentido, hay que considerar posibles amenazas como son[315]: a) posibilidad de reidentificar sujetos. La evolución de los conocimientos en

de Datos", *Comunicaciones en propiedad industrial y derecho de la competencia*, nº 86, 2019, pp. 5-18. Disponible en: https://cefi.es/wp-contenido/uploads/2022/04/Novedades-sobre-la-investigacion-sanitaria-el-Dictamen-3-2019-del-Comite-Europeo-de-Proteccion-de-Datos.pdf

[315] ROMEO CASABONA, Carlos María, NICOLAS JIMÉNEZ, Pilar, DE MIGUEL BERIAIN, Iñigo: "El tratamiento de datos de salud masivos individuales. La secuenciación completa y/o masiva de genomas individuales", en ROMEO CASABONA, Carlos María, (coord.), *Retos éticos y necesidades normativas en la actividad asistencial en medicina personalizada de precisión,* Fundación Instituto Roche, 2018, pp. 29-37. Disponible en: https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/180/retos_eticos_y_necesidades_normativas_en_la_actividad_asistencial_en_medicina_personalizada_de_precision y en

ROMEO CASABONA, Carlos María, NICOLAS JIMÉNEZ, Pilar, DE MIGUEL BERIAIN, Iñigo: "Medicina Personalizada de Precisión, algoritmos predictivos y utilización de sistemas de decisión automatizados" en ROMEO CASABONA, Carlos María (coord.), *Retos éticos y necesidades normativas en la actividad asistencial en medicina personalizada de precisión,* Fundación Instituto Roche, 2018, pp. 62-64. Disponible en:

tecnología y su uso por sectores interesados puede poner en riesgo el anonimato y la confidencialidad requerida en este campo; b) uso de sesgos en los instrumentos que recopilan los datos; c) el automatismo en toma de decisiones asistenciales y clínicas fruto del tratamiento automatizado de datos personales; d) elaboración de perfiles de sujetos, al clasificar a personas en grupos o subgrupos según sus perfiles[316].

Tras la argumentación desarrollada es evidente la importancia que tiene la formación y buena praxis en el uso y manejo de datos sanitarios en investigación clínica para que todo el potencial que alberga el *big data* sanitario pueda encauzarse hacia una verdadera Medicina Personalizada de Precisión (MPP), hacia una medicina del futuro en la que todos los agentes intervinientes en la investigación puedan participar con las máximas garantías posibles.

2. ENSAYOS CLÍNICOS, INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y NUEVAS TECONOLOGÍAS

2.1. Investigación clínica del futuro: ¿*quo vadis*?

La UE en la última década se ha visto inmersa en una profunda revisión de legislación relativa a ensayos clínicos, datos e inteligencia artificial, cuestiones todas ellas íntimamente relacionadas entre sí.

https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/180/retos_eticos_y_necesidades_normativas_en_la_actividad_asistencial_en_medicina_personalizada_de_precision

[316] El RGPD incluye un precepto que impone que todo interesado tendrá derecho a no ser objeto de una decisión basada únicamente en el tratamiento automatizado, incluida la elaboración de perfiles, que produzca efectos jurídicos en él o le afecte significativamente de modo similar (art. 22.1 F).

Todos estos cambios tienen como finalidad no solo simplificar procesos y facilitar la actividad investigadora, sino también garantizar la competitividad investigadora de la UE. Ahora bien, todo ello debe acompasarse, pues se hace difícil armonizarlo con las profundas transformaciones sociales[317] que caracterizan el contexto científico actual: globalización, desarrollo de nuevas tecnologías aplicables a la investigación clínica y al desarrollo científico, el potencial de los datos sanitarios, desarrollo de genética y genómica, cambios demográficos y aumento de la esperanza de vida, patologías crónicas, nueva organización de formas de trabajo en redes, etc.

Son precisamente estos momentos de cambio los que abren oportunidades a la reflexión y a la renovación para ir construyendo el futuro pues, como ha ocurrido siempre, la ciencia va por delante, pero un asentamiento de buenos cimientos resulta positivo para todos los agentes involucrados en la investigación.

Resulta esencial lograr un equilibrio entre las partes implicadas: pacientes, profesionales, Administración, investigadores e industria farmacéutica. Esta consonancia es un factor fundamental para que ni el futuro de la investigación quede únicamente en manos de la industria farmacéutica, ni tampoco existan innumerables trabas burocráticas que provoquen un profundo desaliento de la industria y de los investigadores; al final no se puede olvidar que la investigación clínica significa

[317] HERNÁNDEZ GARCÍA, César, SERRANO CASTRO, Mariantonia, PÉREZ BRAVO, Luis Arturo: "El futuro de los ensayos clínicos con medicamentos. El sentido y las razones del cambio", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, pp. 440-461, Madrid, 2013.

conocimiento al cual se llega exprimiendo de forma segura y eficiente las herramientas de innovación con las que contamos.

El futuro de los ensayos clínicos se muestra prometedor y abierto a todo un abanico de posibilidades, pero también de retos. La tecnología, en especial la IA y el potencial que alberga el análisis de datos pueden mejorar la precisión de los ensayos. A ello se suma la personalización de los tratamientos que también resulta prometedora en el ámbito de la investigación clínica, donde cobra especial relevancia la medicina genética para el diseño de ensayos clínicos[318].

Por tanto, el futuro de los ensayos clínicos está marcado por la accesibilidad, innovación, la personalización mediante el uso de la genotipificación, de forma que se individualice el tratamiento y se elimine el riesgo de suministrar un tratamiento que no resulte efectivo y la búsqueda de la patogénesis de la enfermedad. Se pretende mejorar la eficacia de los tratamientos, no un desarrollo de medicamentos de forma rápida y barata[319]. Ahora bien, en cualquier caso, el impulso y el motor de los ensayos clínicos y de la investigación clínica siguen y seguirán siendo siempre las necesidades médicas existentes en cada momento que son las que verdaderamente determinarán el futuro de los ensayos clínicos.

[318] SEBASTIÁN, Nieves: "La inteligencia artificial, llave para aumentar la eficiencia en múltiples especialidades", *Revista española de economía de la salud*, 2024. Disponible en: https://economiadelasalud.com/topics/difusion/la-inteligencia-artificial-llave-para-aumentar-la-eficiencia-en-multiples-especialidades/

[319] SAN ROMÁN DEL BARRIO, Luis: "Desarrollo de nuevos fármacos: desde la invención a la Farmacia", Lección Inaugural del Curso Académico 2013-2014, *Universidad de Salamanca*, 2013, pp. 113-114. Disponible en: https://www.usal.es/files/Leccion_Inaugural_2013-2014.pdf

2.2. Impacto de la Inteligencia Artificial en los ensayos clínicos

Según el considerando cuarto del Reglamento (UE) 2024/1689 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, por el que se establecen normas armonizadas en materia de inteligencia artificial (en adelante RIA), la IA es:

> *"un conjunto de tecnologías en rápida evolución que contribuye a generar beneficios económicos, medioambientales y sociales muy diversos en todos los sectores económicos y las actividades sociales. El uso de la IA puede proporcionar ventajas competitivas esenciales a las empresas y facilitar la obtención de resultados positivos desde el punto de vista social y medioambiental en los ámbitos de la asistencia sanitaria, la agricultura, la seguridad alimentaria, la educación y la formación, los medios de comunicación, el deporte, la cultura, la gestión de infraestructuras, la energía, el transporte y la logística, los servicios públicos, la seguridad, la justicia, la eficiencia de los recursos y la energía, el seguimiento ambiental, la conservación y restauración de la biodiversidad y los ecosistemas, y la mitigación del cambio climático y la adaptación a él, entre otros, al mejorar la predicción, optimizar las operaciones y la asignación de los recursos, y personalizar las soluciones digitales que se encuentran a disposición de la población y las organizaciones."*

En el ámbito del tratamiento asistencial la IA ofrece infinitas posibilidades[320]. Pero también en la investigación clínica. Indudablemente,

[320] TÍSCAR GONZÁLEZ, Verónica y CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Transformación del sistema sanitario a través de los datos: acceso y

el futuro de los ensayos clínicos pasa por el uso de la inteligencia artificial (IA) que está revolucionando la investigación clínica mediante sus diferentes aplicaciones en el complejo y costoso procedimiento de desarrollo de nuevos medicamentos. La IA está logrando grandes trasformaciones al largo de todo el proceso de investigación clínica: desde reducción del tiempo mediante optimización del diseño, pasando por la fase de ejecución y predicción de resultados.

La aplicación de IA a ensayos clínicos se presenta prometedora con la combinación de IA con modelos computacionales avanzados y datos de vida real permitirá ensayos más eficientes, personalizados y accesible. No obstante, su uso no queda exento de retos y riesgos regulatorios, éticos y metodológicos[321].

gobernanza como elementos pivotales", *Enfermería Clínica* nº 34, 2024, pp. 145-147, citan los siguientes: detección temprana y prevención de enfermedades; contribución a la mejora del diagnóstico médico; asistencia en la toma de decisiones clínicas; telemonitorización de pacientes; optimización de los recursos en gestión y automatización de procesos administrativos; personalización de tratamientos; y gestión de datos y registros médicos electrónicos.

[321] HARRER, Stefan, SHAH, Pratik, ANTONY, Bhavna, HU, Jianying: "Artificial Intelligence for Clinical Trial Design", *Trends in Pharmacological Sciences*, 2019, Vol. 40, nº 8, pp. 577-591.

2.2.1. *Aplicaciones de IA en ensayos clínicos*

2.2.1.a) Optimización de procesos y mejora de probabilidades: enfoques disruptivos.

La IA se ha convertido en una parte integral de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Se emplean herramientas de IA en cada fase, desde el descubrimiento de medicamentos[322].

La mezcla de IA con soluciones avanzadas de automatización muestra resultados increíbles en la identificación de medicamentos potenciales, se logran identificar moléculas tardando semanas en vez de meses. Esto permite conseguir información de gran valor para lograr nuevas dianas terapéuticas, examinar el potencial de viabilidad y éxito de los fármacos y la exploración de diseño *ex novo* de nuevas moléculas.

La IA y las nuevas tecnologías en general están permitiendo tener nuevas y rompedoras visiones. Se logra un entendimiento más completo de las enfermedades complejas identificando nuevos objetivos terapéuticos. Se abre la puerta a enfoques disruptivos en la investigación biomédica[323] .

[322] En *Diario Médico* de 1 marzo de 2025 se consigna que *"uno de los avances más significativos impulsados por IA es la aplicación de herramientas in silico, que emplean modelos computacionales para simular procesos biológicos y acelerar el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias. Estos modelos han facilitado la creación de nuevas bibliotecas de potenciales candidatos a fármaco, permitiendo predecir su comportamiento y analizar su viabilidad antes de llevarlos al laboratorio, lo que reduce considerablemente el tiempo y los recursos en las etapas iniciales de desarrollo*

[323] BROCAL, Naiara: "Cómo una 'big farma' aplica la IA a la investigación de medicamentos", *Diario Médico*, 1 de marzo de 2025. Disponible en: https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/big-farma-aplica-ia-investigacion-medicamentos.html?check_logged_in=1

Estos nuevos enfoques facultan para explorar el diseño de productos biológicos y medicamentos completamente nuevos sin partir de moléculas previas, lo que permite investigar en terapias para enfermedades que tradicionalmente han resultado difíciles de tratar. Así, las empresas del sector biofarmacéutico están adoptando estrategias para innovar en el diseño del ensayo y es que las nuevas tecnologías de IA permiten extraer patrones de información útiles para alcanzar nuevos objetivos.

2.2.1.b) Análisis de datos y predicción de resultados

Íntimamente ligado al enfoque disruptivo que permite la IA para abordar nuevas terapias y enfermedades complejas, se encuentra otra de las grandes aplicaciones de la IA, el análisis de grandes volúmenes de datos.

En los últimos años las empresas del ámbito biofarmacéutico han logrado acceso a datos científicos y de investigación de gran potencial, lo que se conoce como datos de la vida real[324]. Sin embargo, no existían medios tecnológicos que permitiesen un uso de dichos datos de manera efectiva.

La utilización de modelos de IA, predictivos y herramientas analíticas de grandes volúmenes de datos permite acelerar el conocimiento de diferentes patologías, identificar sujetos aptos, investigadores y de ese modo lograr nuevos diseños de ensayos clínicos.

Research Deloitte, 21 julio de 2020 en. Disponible en: https://www.deloitte.com/es/es/services/consulting/research/ensayos-clinicos-inteligentes-reducen-tiempo-dinero.html.

[324] *Ibidem.*

Los algoritmos de IA podrían permitir la depuración, agregación, codificación y almacenamiento de datos de ensayos clínicos y reducen también el impacto del error humano en la recopilación de datos. De igual modo, se apuesta también por la consolidación de datos en plataformas analíticas compartidas, basadas en estándares de datos abiertos de forma puede impulsar la colaboración y a la integración de distintas métricas vitales, no obstante, en entorno sanitario actual ofrece pocos incentivos para compartir datos[325].

Los modelos de IA pueden identificar y examinar grandes volúmenes de datos de forma que logran prever la efectividad de una terapia antes de completar el ensayo. Esto puede ayudar en la toma de decisiones que afectan al ensayo como puede ser la continuación o modificación del mismo[326], ayuda a identificar nuevas dianas terapéuticas, aumenta la probabilidad de éxito en el diseño de productos biológicos ya que transforma datos biológicos en información procesable, lo que acelera la identificación de moléculas prometedoras, y ayuda a predecir su comportamiento.

No obstante, existen autores[327] que advierten de la cautela necesaria en los modelos de aprendizaje automático[328] pues a pesar de las grandes

[325] HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine", *Nature medicine*, Vol. 25, 2019, pp. 30-36.

[326] TOPOL, Eric: "High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence", *Nature Medicine,* Vol. 25, nº 1, 2019, pp. 44-56.

[327] SENDAK, Mark P., D'ARCY, Joshua, KASHYAP, Sehj, GAO, Michael, et al.: "A path for translation of machine learning products into healthcare delivery", *European Medical Journal,* 2020. pp. 1-14.

[328] El aprendizaje automático es un tipo de IA, que identifica patrones en los datos disponibles y aplica posteriormente el conocimiento adquirido a nuevos datos. Disponer de un mayor conjunto de datos facilita descubrir las relaciones existentes y, por tanto, mejorar la precisión de los algoritmos (TÍSCAR

expectativas en torno al aprendizaje automático, la evidencia de su impacto clínico sigue siendo escasa.

2.2.1.c) Selección y reclutamiento de pacientes

Uno de los aspectos más complejos del proceso de ensayos clínicos es la identificación y reclutamiento de sujetos adecuados[329].

La transformación impulsada por la aplicación de IA a ensayos clínicos puede ayudar en la mejora de selección de sujetos e incluso en la selección del organismo investigador ya que la IA también ayuda a las empresas a identificar centros de investigación mejor cualificados y con cumplimiento de requisitos de Buenas Prácticas Clínicas.

En este punto, también la IA resulta de gran utilidad porque los algoritmos de IA, en el análisis de grandes volúmenes de datos pueden examinar historiales médicos electrónicos y datos que permitan lograr candidatos que cumplan con los criterios de inclusión o de exclusión, lo que ayuda también a lograr que los tiempos sean de menor duración y más eficientes.[330]

De hecho, el número de ensayos clínicos puede reducirse drásticamente

GONZÁLEZ, Verónica, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín, RODRÍGUEZ-LEDO, Pilar: "Avances en inteligencia artificial: la importancia de un nuevo marco regulatorio europeo para el uso seguro de datos de salud", *Medicina General y de Familia,* 2024, nº 13(5), p. 237.

[329] HARRER, Stefan, SHAH, Pratik, ANTONY, Bhavna, HU, Jianying: "Artificial Intelligence …" ob. cit., p. 578.

[330] HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation…" ob. cit., p. 45.

ya que los pacientes seleccionados pueden cumplir ciertos requisitos previos encontrados a través de múltiples conjuntos de datos[331].

2.2.1.d) Reducción de tiempo y costes del ensayo

La combinación de todas las aplicaciones anteriores, debería repercutir en una reducción del tiempo de los ensayos y en cierta medida en una reducción de costes.

Si bien el desembolso en IA inicial, por cuestiones tecnológicas y de capacitación de equipos puede ser mayor, los beneficios de esta inversión inicial pueden ser más rentables tanto a nivel de generar conocimiento como económicamente. Esta constituye otra de las grandes ventajas de la aplicación de IA al proceso de investigación y a los ensayos clínicos.

Por ejemplo, en los próximos años veremos un incremento en la implantación de ensayos virtuales gracias a las tecnologías digitales innovadoras para reducir la carga económica y de tiempo en los sujetos. Los ensayos virtuales permiten una inscripción más ágil de grupos representativos en tiempo real y en su entorno habitual, así como la supervisión de estos sujetos en remoto. Hasta el 50 % de todos los ensayos puede hacerse virtualmente.

[331] Así lo apunta, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Big data applied to biomedicine: in need for a research-friendly approach", in FARES, Guerino (ed.) *The protection of data concerning health at the European Level. A comparative analysis,* Giappichelli Editore/Eleven International Publishing, Milano/The Hague, 2021, p. 54 "concerning clinical trials big data makes them much more efficient. Indeed, the number of clinical trials can be drastically reduced since patients selected can meet certain prerequisites found through multiple datasets".

2.2.1.e) Monitorización en tiempo real y detección de eventos adversos

Gracias a las nuevas aplicaciones y dispositivos que permiten a los sujetos generar información y datos prácticamente desde cualquier lugar, los sistemas de IA permiten analizar datos en tiempo real, de forma que incluso se podrán identificar patrones que sugieran posibles eventos adversos o una mala respuesta a tratamientos, mejorando la seguridad del sujeto que participa en el ensayo.

Los algoritmos pueden ayudar a vigilar y hacer un seguimiento de los sujetos automatizando la captura de datos, digitalizando las evaluaciones clínicas estándar y compartiendo datos entre sistemas. Así, los nuevos dispositivos permiten la supervisión constante de sujetos y la obtención de información continua.

Un gran avance en este sentido vino provocado por la situación de pandemia COVID que supuso el desarrollo de nuevos modelos de trabajo en todos los entornos y dio mayor cabida al trabajo a distancia y a las herramientas online y los ensayos clínicos no han quedado al margen de estos cambios. Actividades como la monitorización de ensayo se revisaron para poder ser desplegadas en remoto planteando soluciones alternativas.

A la vista de la necesidad de trabajo remoto en el proceso de los ensayos clínicos con medicamentos, la AEPD ha admitido la monitorización en remoto. En su importante informe de 27 de mayo de 2020[332] admite el

[332] AGENCIA ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN DE DATOS: Informe sobre "Acceso remoto con verificación de datos fuente por parte de los monitores de los ensayos clínicos", 27 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.aepd.es/documento/monitorizacion-remota-verificacion-datos-fuente.pdf

acceso remoto con verificación de datos fuente por parte de los monitores de los ensayos clínicos, exigiendo para ello diferentes requisitos como la actualización del contrato de ensayos clínicos con cláusulas específicas y la firma de un acuerdo de confidencialidad especifico por parte del monitor y el cumplimiento de requisitos de seguridad. Ello supone un indudable avance, pero también nuevas obligaciones para el promotor en materia de protección de datos. En este sentido, dicha posibilidad ya se ha implementado en algún ordenamiento jurídico-autonómico como ocurre en el caso de Cantabria[333].

2.2.2. *Implementación de la IA en ensayos clínicos*

No cabe duda de que el futuro de los ensayos clínicos pasa por el uso de la IA y sus diferentes aplicaciones en todo el proceso de ensayos clínicos. Sin embargo, no resulta fácil aprovechar todo el potencial que ofrecen las herramientas que la IA proporciona. En primer lugar, porque aún existe un gran desconocimiento al respecto, en segundo lugar, porque los desafíos y retos que plantean aún no se han resuelto y, también, en muchas ocasiones porque, aunque se conozcan los beneficios de la IA en los ensayos clínicos no se ha llevado a cabo una implementación de los medios o recursos necesarios para poder utilizarla de forma eficiente.

[333] Orden SAN/12/2022, de 13 de abril, por la que se modifica la Orden SAN/43/2016, de 29 de septiembre, por la que se establece el modelo de contrato para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Sanitario Público de Cantabria (BOC de 25 de abril de 2022). Dicha Orden prevé que, para los supuestos de realización de labores de monitorización en remoto que incluyan la verificación de datos fuente en el contexto de actividades de investigación clínica, un compromiso de confidencialidad y un protocolo seguridad.

Por tanto, en la actualidad, para poder llevar a cabo esa implementación de la IA en ensayos clínicos, resulta necesario:

2.2.2.a) Inversión y formación

Para poder desplegar todo su potencial la IA necesita estar acompañada, incuestionablemente, de inversiones en equipos de I+D, pero también se requiere apostar por la capacitación del personal y la búsqueda de talentos que integren un equipo multidisciplinar para la aplicación de estas herramientas.

En el sector de IA en salud, existe un aumento de los inversores de *startups*, el interés es creciente. Incluso grandes empresas tecnológicas están desplegando potencial en este terreno y no solo de aquellas que tradicionalmente se participaban en este sector sanitario.

La inversión en IA no ha de ser únicamente tecnológica, la formación del personal y la creación de una cultura de IA es salud, constituyen también inversiones importantes. De esa forma los participantes de ensayos clínicos podrán comprender como funcionan los procesos en que entra en juego la IA de forma que tomarán sus decisiones en base a información veraz y a conocimientos adquiridos por fuentes fiables.

No obstante, hay que señalar que a pesar del creciente interés en la IA relacionada con la salud, aún no se han materializado ni implementado sustancialmente, al menos con las expectativas que generan, estas tecnologías en la práctica clínica. La forma en que abordemos los

problemas de implementación en los próximos años probablemente tendrá un impacto trascendental en el futuro de la medicina[334].

2.2.2.b) Unión y equilibrio entre humanos y tecnologías

A pesar de que la IA está marcada por el desarrollo tecnológico, como veremos, uno de los retos es lograr armonía entre el conocimiento humano y el tecnológico para una buena implementación de la IA. El objetivo sería complementar el desarrollo de vanguardia con el conocimiento y experiencia humana, lo que conlleva muchos desafíos éticos.

Si bien es poco probable que las tecnologías reemplacen por completo a los profesionales sanitarios humanos, la IA podría realizar ciertas tareas con mayor consistencia y velocidad que los humanos. Algunos ejemplos incluyen: triaje, la estimación de la edad ósea en exámenes radiográficos, diagnóstico de determinadas enfermedades, como enfermedades retinianas tratables mediante tomografía de coherencia óptica o la cuantificación de la estenosis vascular y otras métricas en imágenes cardíacas. Mediante la automatización de tareas que, aunque teóricamente no son complejas, pueden requerir una gran cantidad de trabajo y tiempo, los profesionales sanitarios podrían tener la libertad de abordar tareas más complejas, lo que representa un mejor uso del capital humano[335]. No obstante, constituye un desafío ético esencial que la decisión última siempre recaiga en el profesional sanitario cualificado.

[334] HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation…" ob. cit., p. 31.

[335] HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation…" ob. cit., p. 31.

2.2.2.c) Alianzas y relaciones estratégicas

El crecimiento y la implementación pasa por las relaciones estratégicas entre distintos sectores que ayudarán al impulso de la IA. Estas alianzas resultan enriquecedoras cuando se producen entre todos los sectores: jurídico, científico, tecnológico, ámbito universitario, organizaciones, etc., pues ello permitirá acceder a conocimientos de vanguardia.

Para ello resulta necesario que los agentes interesados se muestren como colaboradores más que como competidores, pues muchas veces en el ámbito biofarmacéutico las empresas conciben a los gigantes tecnológicos como amenazas. Sin embargo, cada vez son más las start-ups que se interesan e implican en los ensayos clínicos, por lo que resulta deseable alcanzar una sinergia entre ambos que combine conocimientos.

2.3. Desafíos en el futuro de los ensayos clínicos

2.3.1. *Retos éticos*

Como suele ocurrir, los avances científicos y tecnológicos además de todos los aspectos positivos también presentan esa otra "cara de la moneda". Aquellas cuestiones no tan favorables que suponen retos y desafíos futuros.

Es necesario garantizar que la tecnología se use de forma segura y ética. El proceso de ensayos clínicos es complejo y delicado desde su inicio hasta el final y el uso de IA tiene que ser a través de un proceso comprensible, transparente y confiable, y respetando en cualquier caso los postulados éticos y las buenas prácticas clínicas.

Sin embargo, es importante que las decisiones finales sigan estando en manos de los científicos y del personal investigador y/o sanitario formado. las compañías e inversores deberán realizar esfuerzos para establecer y respetar marcos de postulados éticos alineados con las normativas internacionales.

2.3.2. *Barreras regulatorias y seguridad*

Las barreras regulatorias suponen otro reto importante. Las autoridades han de impulsar una adaptación de los marcos normativos para poder incorporar las nuevas tecnologías de IA de forma que su uso no vaya en detrimento de la seguridad, ni perjudique a los pacientes ya que digitalización y la accesibilidad de los datos de los registros médicos electrónicos muy usados por sistemas de IA no son cuestiones banales[336].

La regulación es una cuestión compleja pues por un lado la falta de un marco regulatorio supone que la recopilación de información y los sistemas no estén estandarizados de forma que puedan llegar a resultar incompatibles, y no se logre su uso; pero por otro lado una fuerte regulación limita en exceso el acceso a los datos tanto por parte de pacientes como por tercero. Constituye esta una cuestión íntimamente relacionada con la interoperabilidad de los datos.

Los sistemas de IA tienen que ser operativos y lograr una la aprobación regulatoria de calidad. En este punto las agencias como la FDA y la EMA trabajan por desarrollar marcos normativos que permitan una

[336] HARRER, Stefan, SHAH, Pratik, ANTONY, Bhavna, HU, Jianying: "Artificial Intelligence …" ob. cit., pp. 577-591.

implementación de IA en ensayos clínicos segura. Sin embargo, la validación de estos métodos y marcos aun constituye un desafío.

En Europa el Reglamento (UE) 2024/1689 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, por el que se establecen normas armonizadas en materia de inteligencia artificial[337] vino a establecer un marco jurídico de la Unión para unas normas armonizadas en materia de IA e impulsar el desarrollo, la utilización y la adopción en el mercado interior de la IA y que, al mismo tiempo, ofreciese un nivel elevado de protección de los intereses públicos, como la salud y la seguridad y la protección de los derechos fundamentales, incluidos la democracia, el Estado de Derecho y la protección del medio ambiente, reconocidos y protegidos por el Derecho de la Unión. En el Reglamento de IA se abordan una serie de aspectos fundamentales como son la clasificación del riesgo, de modo que se lleva a cabo una clasificación de la IA según el riesgo que representa (mínimo, alto e inaceptable), el ámbito de la IA en salud estaría en alto riesgo y por ende se exige una regulación más estricta.

Con el reglamento se pretende garantizar el desarrollo y uso de la IA y de innovación tecnológica de forma ética y segura y con el máximo respeto a los derechos fundamentales; por eso se hizo necesario establecer normas que regulasen la introducción en el mercado, la puesta en servicio y la utilización de determinados sistemas de IA, lo que garantizará el buen funcionamiento del mercado interior y permitirá que dichos sistemas se beneficien del principio de libre circulación de mercancías y servicios.

Estas normas deben ser claras y firmes por lo que respecta como señalamos a la protección de los derechos fundamentales, en apoyar

[337] Considerando 8 del RIA.

nuevas soluciones innovadoras, posibilitar un ecosistema europeo de agentes públicos y privados que creen sistemas de IA en consonancia con los valores de la Unión y liberar el potencial de la transformación digital en todas las regiones de la Unión.

Con el establecimiento de estas normas y de medidas en apoyo de la innovación que prestan especial atención a las pequeñas y medianas empresas (PYMES), incluidas las empresas emergentes, el Reglamento de IA respalda el objetivo de promover el enfoque europeo de la IA centrado en el ser humano y de ser un líder mundial en el desarrollo de IA segura, digna de confianza y ética, como indicó el Consejo Europeo y garantiza la protección de los principios éticos, como solicitó específicamente el Parlamento Europeo.

En este punto también es necesario hablar de la importancia de la seguridad del sujeto. El debate en torno a los mecanismos de control de algoritmos sigue vivo, pues es evidente que las tecnologías basadas en IA difieren de los dispositivos médicos tradicionales[338]. Algunos han propuesto que las tecnologías de IA deberían regirse por los mismos estándares que los laboratorios clínicos, es decir, deberían existir estándares locales y métricas de desempeño mínimas establecidas para anomalías críticas. Los sistemas de IA afrontan desafíos de seguridad en forma de entornos complejos, períodos de aprendizaje durante los cuales el comportamiento del sistema puede ser impredecible al igual que la incertidumbre de las interacciones entre humanos y máquinas por lo que son muchas las cuestiones en el aire.

[338] En este sentido, por ejemplo, la FDA ha definido una nueva categoría denominada "*Software as Medical Device*" (SaMD) y ha expresado la necesidad de un marco regulatorio actualizado.

En línea con lo anterior, muy relacionado con la seguridad del paciente se encuentra la cuestión de las responsabilidades en supuestos en que un sujeto sufra un evento adverso debido a tecnología de IA. No cabe duda de que las tecnologías de IA transformarán la relación médico-paciente y en supuestos en que la IA reemplace en la práctica totalidad las tareas del facultativo un cambio de responsabilidad puede estar fundamentado y entrarían en juego otros agentes como las empresas de software o el creador del algoritmo, el responsable de ciberseguridad entre otros.

2.3.3. *Calidad y disponibilidad de los datos: el problema de la interoperabilidad*

Muy relacionado con el desafío de las barreras regulatorias y la seguridad encontramos varias cuestiones ligadas a los datos, las referidas a: su calidad y disponibilidad y a la interoperabilidad de los mismos.

Como ya se señalaba en el apartado anterior y en concreto en lo que a datos se refiere, si la regulación es muy estricta el acceso a los mismos será muy difícil y si es muy laxo puede ponerse en peligro la seguridad de los mismos. Este denominado "dilema de la interoperabilidad de los datos" constituye un gran reto para la eficiencia de los sistemas de salud y las administraciones, por lo que gran parte de las inversiones para implantar la IA en ensayos clínicos se lleva a cabo en este punto [339].

Es sabido que el intercambio global de datos es esencial para el avance en investigación, sin embargo, en ocasiones se ve limitado por barreras

[339] HARRER, Stefan, SHAH, Pratik, ANTONY, Bhavna, HU, Jianying: "Artificial Intelligence …" ob. cit., p. 582.

legales, de confidencialidad, transparencia, seguridad o por falta de adhesión a estándares comunes de datos[340].

Por tanto, son necesarias medidas de ciberseguridad sólidas y autentificaciones que garanticen la seguridad de los sujetos porque el uso de IA implica el procesamiento de grandes volúmenes de información médica sensible. Cobran especial relevancia la anonimización de los datos y los procesos de consentimiento informado pues la gran escala de difusión que se abre obliga a replantear por completo las nociones de confidencialidad y privacidad del sujeto[341].

En este sentido, el nuevo Reglamento (UE) 2025/327 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2025, relativo al Espacio Europeo de Datos de Salud, y por el que se modifican la Directiva 2011/24/UE y el Reglamento (UE) 2024/2847, constituye un nuevo marco regulatorio europeo, cuyo fin último es mejorar la gobernanza de los datos sanitarios en la Unión Europea[342].

La protección de datos personales, como ya se ha explicado, es un derecho fundamental en la UE y el tratamiento de datos personales está

[340] Sobre interoperabilidad de datos en salud *vid.* MUÑOZ FERNÁNDEZ, Laura y GALLEGO RIESTRA, Sergio: "La protección de datos y la interoperabilidad en el ámbito sanitario dos realidades inseparables*", DS : Derecho y salud*, Vol. 29, Nº. 2,2019, págs. 31-59.

[341] HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation…" ob. cit., p. 33.

[342] *Vid.* los sugerentes estudios previos a su definitiva aprobación de ANDREU MARTÍNEZ, María Belén: "Datos de salud y bien común: hacia la construcción de un mercado europeo de datos sanitarios" en ANDREU MARTÍNEZ, María Belén y ESPINOSA DE LOS MONTEROS RODRÍGUEZ, Adolfo (coord.), *Tecnología para la salud: una visión humanista desde el Bioderecho*, Plaza y Valdés, México, 2023, pp. 209-240 y ALKORTA IDIAKEZ, Itziar: *El Espacio Europeo de Datos Sanitarios: nuevos enfoques de la protección e intercambio de datos sanitarios*, Aranzadi, Navarra, 2022.

estrictamente regulado por el RGGPD. Ahora bien, en el marco de la economía digital imperante a día de hoy, los datos son un activo valioso —si no fundamental— para el desarrollo económico, social y científico. Por ello, la Comisión Europea publicó en 2020 una Estrategia Europea de Datos que, entre otras medidas, incluía la creación de hasta diversos espacios comunes de datos en ámbitos específicos para fomentar la competitividad y soberanía de datos en el marco de la Unión Europea. El primero de estos espacios de datos en ponerse en funcionamiento podría ser el EEDS.

El EEDS persigue varios objetivos[343]. En primer lugar, facilitar a las personas el acceso a sus datos de salud. Bajo el EEDS se prevé que los individuos tengan un acceso más rápido y sencillo a sus datos de salud electrónicos, independientemente del Estado miembro en que se encuentren. Los sujetos tendrán derecho a acceder a sus datos de forma inmediata y gratuita y los profesionales sanitarios podrán también acceder a los datos de sus sujetos, independientemente del Estado miembro de origen. Para facilitar este acceso, se creará un sistema armonizado de intercambio de datos, con puntos de contacto nacionales y una plataforma central interpretativa denominada *DatosSalud@UE*.

En segundo término, pretende facilitar la investigación en materia sanitaria. Al amparo del EEDS se permitirá, en determinadas condiciones, el acceso a datos de salud anonimizados para impulsar una mayor investigación científica en la era del dato, a fin de desarrollar tratamientos más eficaces y mejorar la atención a los pacientes. Así, sujeto al

[343] ESTEBAN AVENDAÑO, Ignacio y GARCÍA PÉREZ, Francisco Javier: "Aprobación del Reglamento del Espacio Europeo de Datos Sanitarios", *Uría Publicaciones*, 2025.

cumplimiento de determinados requisitos, se permitirá el uso secundario de datos para finalidades distintas de la asistencia sanitaria que sean beneficiosas para la sociedad, tales como la investigación científica y la innovación, mientras que se prohíbe el uso para otros fines, como la mercadotecnia o la modificación de condiciones de contratación de productos y servicios (p. ej., en contratos de seguro o de crédito).

Además, y como tercer punto estratégico, el EEDS, busca garantizar la interoperabilidad e impulso de la tecnología. Para asegurar que los anteriores objetivos se cumplen, el EEDS requiere también que todos los sistemas de historia clínica electrónica cumplan con determinadas especificaciones de registro e intercambio de datos de salud electrónicos, asegurando que sean interoperables a nivel europeo. Asimismo, el EEDS busca fomentar el uso de tecnologías de salud digital (*healthtech*), facilitando la telemedicina y el acceso a aplicaciones sobre bienestar.

El EEDS supone un avance significativo en la digitalización de la sanidad en Europa. Y lo es, por un lado, en términos de uso primario de los datos de salud en formato electrónico, ya que mejorará la asistencia sanitaria tanto dentro de los Estados miembros como entre ellos, permitiendo el acceso rápido y seguro a información sobre los pacientes en toda la UE, sin importar el país de origen del sujeto. Por otro lado, en términos de uso secundario de los datos, ya que impulsará el desarrollo de innovaciones científicas en salud, aprovechando tecnologías de inteligencia de datos (*big data*), pero protegiendo la privacidad de los individuos bajo los estrictos estándares europeos[344].

[344] Según CAYÓN DE LAS CUEVAS, J.: "La dimensión jurídica de la inteligencia artificial en salud: asignaturas pendientes y desafíos futuros" en CABRERA LEÓN A., CASILLAS BARRANQUERO J., SÁNCHEZ VILLEGAS P.,

Los datos sobre ensayos clínicos e investigaciones clínicas también deben incluirse en las categorías de datos de salud electrónicos para uso secundario cuando haya finalizado el ensayo clínico o la investigación clínica, sin que ello afecte a ningún intercambio voluntario de datos por parte de los promotores de ensayos e investigaciones en curso. Además, los datos de ensayos clínicos e investigaciones clínicas deben estar disponibles en la medida de lo posible, al mismo tiempo que se adoptan todas las medidas necesarias para proteger los derechos de propiedad intelectual e industrial y los secretos comerciales[345]. En particular, el artículo 51.1.m) del nuevo Reglamento del EEDS, cuando regula las categorías mínimas de datos de salud electrónicos para uso secundario, incluye expresamente los datos procedentes de ensayos clínicos.

En cualquier caso, el éxito del EEDS dependerá de la colaboración de todos los actores del sector sanitario, incluidos Gobiernos, hospitales, empresas, profesionales sanitarios e individuos[346]. Además, aunque es

SÁNCHEZ CANTALEJO C. (eds). *GRX-Health Data 2019. Inteligencia Artificial y salud. Destino común,* Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, 2020. pp. 18, "para ello, técnicas como la seudonimización, el uso secundario o el consentimiento amplio se revelan imprescindibles, dentro de un contexto general de *data design".*

[345] Considerandos 56 y 60 del Reglamento (UE) 2025/327 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2025, relativo al Espacio Europeo de Datos de Salud.

[346] A este respecto son reveladores los datos de la encuesta realizada a todos los CEIm de España, a la que respondieron un total de 36 de un total de 82, lo que supone una tasa de respuesta del 43,9%. Si bien, en general, los participantes consideraban que la nueva normativa europea facilitará el uso secundario de datos con fines de investigación, un 40,9% de los profesionales que respondieron esta pregunta, se muestran menos optimistas, estando a la expectativa de cómo se adaptará tanto la normativa española, como las propias CC.AA. y organizaciones para su interpretación y aplicación (TÍSCAR GONZÁLEZ, Verónica, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Análisis preliminar del proceso de gestión de datos en salud en España*", Enfermería Clínica* nº 34, 2024, p. 232).

evidente que el EEDS representa un gran desafío por el cambio de paradigma que supone, estamos ante un instrumento que se revela crucial para la estrategia futura de la Unión Europea en materia de innovación en el ámbito de las ciencias de la salud.

Por tanto, la interoperabilidad y estandarización de los datos y métodos son claves para la integración de IA en los ensayos clínicos y aunque constituye un gran reto para los agentes implicados, se comienzan a dar importantes pasos a través de marcos normativos y de estandarización para afrontar este desafío.

2.3.4. *Trasparencia*

Son muchos los datos de salud que serán analizados por tecnologías de IA, de ellos se extraerá información que oriente futuros ensayos clínicos y para la investigación de la relevancia de fármacos que ya han salido al mercado; en los ensayos clínicos la precisión de esos datos es esencial, por eso es muy importante la transparencia de los mismos y, además, explicar cómo alcanzan decisiones los distintos modelos de IA[347].

Sin transparencia, el uso de IA en ensayos clínicos puede verse afectado ya que tanto organismos reguladores como sujetos necesitan entender la lógica que subyace a las decisiones de IA para garantizar la fiabilidad y la confianza en la misma.

[347] HARRER, Stefan, SHAH, Pratik, ANTONY, Bhavna, HU, Jianying: "Artificial Intelligence …" ob. cit. p. 587. Sobre transparencia vid. BERNAL, Irene, IRÁIZOZ, Eva: "La investigación clínica en España: un perfil de los ensayos clínicos a través de su registro", Salud por Derecho, 2020, pp. 1-19.

Este enfoque de transparencia contrasta con la denominada "*caja negra de IA*"[348] que se refiere a la falta de transparencia o capacidad de interpretación de los algoritmos, haciendo que sea difícil o incluso imposible comprender por qué un sistema de IA llega a ciertas conclusiones o predicciones.

Lo lógico es que si se explica cómo "razona" el sistema éste será más confiable. Las tecnologías de IA necesitarán transparencia para justificar un diagnóstico particular, una recomendación de tratamiento o una predicción de resultados. Además, solo con transparencia es posible que los médicos e investigadores puedan realizar análisis que potencialmente podrían descubrir nuevos conocimientos clínicos. La transparencia también es importante porque las tecnologías de IA pueden inducir sesgos algorítmicos, lo que refuerza las prácticas discriminatorias basadas en la raza, el sexo u otras características, así la transparencia de los datos de entrenamiento y de la interpretabilidad de los modelos permitiría examinar cualquier posible sesgo. La transparencia es clave para salvaguardar la seguridad del paciente[349].

2.3.5. *Sesgo y generalización*

2.3.5.a) Planteamiento

Otro de los límites que desafía la implantación de IA en ensayos clínicos lo constituye el riesgo de sesgo y generalización. La incorporación ciega de

[348] *Vid.* la interesante entrevista a Harris KYRIAKOU "La importancia de abrir la caja negra de la IA" en *IESE Insights*, 1 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.iese.edu/es/insight/articulos/ia-caja-negra-abrir/

[349] HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation…" ob. cit., pp. 34-35.

factores como género y raza en un modelo predictivo puede ampliar desigualdades para determinados diagnósticos y tratamientos[350].

Como es sabido, en investigación existe gran desigualdad entre las enfermedades atendidas y estudiadas, influyendo aquí cuestiones como la pobreza, el país en cuestión o el sesgo racial que también afecta en ocasiones, desgraciadamente, a los problemas de salud que se priorizan y financian. La malaria, la tuberculosis y el SIDA tienen proporciones del gasto mundial en investigación y desarrollo relacionado con la salud que son al menos cinco veces menores que su proporción de la carga mundial de enfermedades [351].

Los datos que utilicen los modelos de IA deben ser representativos para garantizar que los resultados sean extensibles a diversas poblaciones, abordar este problema es esencial para garantizar que los ensayos clínicos en los que se aplica IA proporcionen resultados precisos. Si los datos de los modelos de IA no son representativos pueden afectar a la validez de los resultados y a la equidad en acceso a los tratamientos.

CHEN[352] propone, en este sentido, una serie de recomendaciones generales que abarcan etapas del proceso de desarrollo:

a) Los problemas deben ser abordados por equipos diversos y utilizando marcos que aumenten la probabilidad de lograr la equidad. Además, los

[350] CHEN, Irene Y., PIERSON, Emma, ROSE, Sherri, JOSHI, Shalmali, FERRYMAN, Kadija, GHASSEMI, Marzyeh: "Ethical Machine Learning in Healthcare", *Annual review of biomedical data science,* Vol. 4, 2021, p.132. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-092820-114757

[351] CHEN, Irene Y., PIERSON, Emma, ROSE, Sherri, JOSHI, Shalmali, FERRYMAN, Kadija, GHASSEMI, Marzyeh: "Ethical …" ob. cit., p. 126.

[352] *Ibidem*, p. 137.

problemas históricamente poco estudiados son objetivos importantes para los profesionales que buscan realizar un trabajo de alto impacto.

b) La recopilación de datos debe enmarcarse como una preocupación importante en el proceso de modelado de ML, se deben realizar divulgaciones claras sobre conjuntos de datos desequilibrados y los investigadores deben colaborar con expertos en el dominio para garantizar que se recopilen datos que reflejen las necesidades de las poblaciones desatendidas y poco estudiadas.

c) La elección del resultado debe reflejar la tarea en cuestión y, preferiblemente, ser imparcial. Si la etiqueta del resultado presenta un sesgo ético, la fuente de la inequidad debe tenerse en cuenta en el diseño del modelo de aprendizaje automático, aprovechando la literatura que intenta eliminar los sesgos éticos durante el pre-procesamiento o mediante el uso de un proxy razonable.

d) La reflexión sobre los objetivos del modelo es esencial durante el desarrollo y debe articularse en un plan de preanálisis. Además de las decisiones técnicas, como la función de pérdida, los investigadores deben preguntarse cómo y si un modelo debe desarrollarse para responder mejor a una pregunta de investigación, así como qué advertencias se incluyen.

e) Las auditorías deben diseñarse para identificar daños específicos y deben complementarse con métodos y procedimientos. Los daños deben examinarse grupo por grupo, en lugar de a nivel de población.

2.3.5.b) Infrarrepresentación histórica de las mujeres en los ensayos clínicos

Dentro de la cuestión de los sesgos y como reto de la investigación y señalando que se trata de una cuestión que se está mitigando en los

últimos años, resulta importante abordar en este punto el sesgo que ha provocado en cierta medida la exclusión de las mujeres de la investigación clínica con medicamentos durante décadas.

Este proceder supone un gran desconocimiento del efecto de los fármacos, de sus efectos adversos-que son distintos en mujeres y hombres- y de problemas de eficacia.

Históricamente cuando la mujer ha tomado un medicamento, por lo general, la dosis, la seguridad y la eficacia han sido determinadas en estudios que se han realizado mayoritariamente en hombres, por diferentes motivos, y ello ha implicado un vacío de conocimiento sobre cómo los fármacos actúan en el organismo femenino. Esto no afecta únicamente a la falta de datos, sino también a un desconocimiento sobre los efectos adversos que sufren y la eficacia de los medicamentos[353].

Expertas[354] analizan que desde mediados del siglo XX las mujeres fueron excluidas de ensayos clínicos por diferentes causas, una de ellas evitar riesgos fetales en caso de mujeres embarazadas o para el caso de que las mismas se quedasen embarazadas en el futuro.

[353] BROCAL, Naiara: "Por qué la falta de mujeres en los ensayos de medicamentos es un problema de salud pública", *Diario Médico,* 6 de marzo de 2025. Disponible en: https://www.diariomedico.com/medicina/farmacologia/falta-mujeres-ensayos-medicamentos-problema-salud-publica.html?check_logged_in=1

[354] Gemma Parramon, portavoz de la Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental; Ana González-Pinto, directora científica del Área de Salud Mental del Ciber (Cibersam); Leticia Fernández Friera, miembro del comité científico del proyecto Mujer y Corazón de la Sociedad Española de Cardiología; Antonia Agustí, presidenta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica; Estela Moreno, secretaria del Grupo de Farmacia Oncológica (Gedefo) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, y Raquel Varas, responsable de Campañas Sanitarias del Consejo de Colegios de Farmacéuticos.

Con la crisis de la talidomida[355] en 1977, la FDA recomendó que las mujeres en edad fértil no participasen en ensayos y lo que fue una medida bien intencionada, provocó una exclusión generalizada de las mujeres en la investigación médica durante décadas. A ello se sumó la idea de que las únicas diferencias entre hombres y mujeres residían en sus aparatos reproductores y que los ciclos hormonales de las mujeres podrían interferir con los resultados, lo que sumaría complejidad y gasto al ensayo. Los hombres fueron considerados la norma en la investigación médica, extrapolando los resultados obtenidos en ellos al resto de la población sin tener en cuenta las diferencias biológicas entre sexos, que evidentemente no se reducen únicamente a sus aparatos reproductores[356].

Fue ya en los años 90 cuando se empezó a promover la participación de mujeres en investigación clínica. En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió en 1997 directrices orientadas a fomentar la inclusión femenina en los ensayos clínicos y en los 2000 se implementaron de forma más rigurosa, y ya se exige la representación equitativa y la disgregación por sexos en ensayos clínicos. No obstante, persiste el problema en la fase preclínica de investigación desde la cual sería deseable considerar las diferencias biológicas entre sexos en el inicio del desarrollo de los fármacos. En las fases I y II la participación femenina es del 30%.

[355] Fármaco para las náuseas que provocó malformaciones congénitas en miles de bebés.

[356] LAGUNA GOYA, Noa, DE ANDRÉS RODRÍGUEZ-TRELLES, Fernando: "Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2007". *Revista Española de Salud Pública*, Vol. 82, nº 3, 2008, p. 348. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272008000300010&lng=es&tlng=es

En la actualidad la situación está mejorando, existe cierta brecha de conocimiento, sobre todo en situaciones de embarazo y lactancia, lo que lleva a tomar decisiones en el embarazo sin respaldo científico pues se desconoce la seguridad de los medicamentos durante el embarazo en la mayoría de los casos.

Otro aspecto que se está implantando poco a poco es publicación de datos desagregados por sexos. Aunque todavía no es una práctica estándar resulta una información muy necesaria en la práctica clínica[357]. La desagregación de información permite ajustar dosis y personalizar estrategias de forma que se mejora la seguridad y eficacia de los tratamientos, para todos los sujetos mujeres y hombres.

Establecer una diferenciación por sexo es muy importante, porque éste es un modificador de la fisiología de la enfermedad por regulaciones genéticas, hormonales y epigenéticas. De hecho, uno de los principales vacíos en la investigación farmacológica es el impacto de las hormonas. Por ejemplo: las variaciones en los niveles de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual, y los cambios como el embarazo, la menopausia y el uso de anticonceptivos pueden modificar la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos, afectando a su eficacia y seguridad. Sin embargo, los ensayos clínicos rara vez analizan cómo los cambios hormonales influyen en la respuesta a los fármacos.

[357] Por ejemplo, en muchas patologías como en el caso de la oncología, solo un pequeño porcentaje de los ensayos analiza las diferencias por sexo, a pesar de que se sabe que existen variaciones significativas en la eficacia y seguridad de los tratamientos. En este sentido conviene aclarar que desagregar no significa solo informar cuántas mujeres y cuántos hombres han participado en un estudio, sino analizar los datos por separado, según sexo y género.

En general, a pesar de los avances, sigue existiendo desconocimiento generalizado en relación al impacto de medicamentos en mujeres. En los últimos años se han intensificado esfuerzos por parte de gobiernos e investigadores para lograr una representación equitativa de mujeres en los ensayos clínicos. En esta línea la EMA ha apoyado proyectos como *GenderBasic* ya finalizado, financiado con fondos comunitarios, ha elaborado unas recomendaciones para una mejor integración de las diferencias de sexo y género en la investigación relacionada con la salud[358] y *EUGenMed (European Gender Medicine Network)*[359] en que los investigadores del proyecto trabajaron en la elaboración de una hoja de ruta destinada a incorporar cuestiones relacionadas con el sexo y el género en la investigación médica. A nivel nacional también van surgiendo este tipo de iniciativas en distintas áreas de la medicina como cardiología u oncología[360].

[358] Disponible en: https://cordis.europa.eu/article/id/29248-integrating-sex-and-gender-differences-in-health-research/es

[359] Disponible en: https://cordis.europa.eu/article/id/182932-precision-medicine-for-both-genders/es

[360] Proyecto mujer y corazón, la Red de Científicas, Académicas y Profesionales de la Salud (Red CAPS), Sociedad Catalana de Salud con Perspectiva de Sexo y Género. Otros movimientos relevantes son la Comunidad de Práctica "Hipatia", una iniciativa colaborativa en Cataluña que agrupa centros de investigación; los principios DORA, promovidos por la Sociedad Americana de Biología Celular en 2012; y las guías SAGER, de la Red Europea de Editores de Revistas Científicas.

2.3.6. *Integración tecnológica de sistemas IA en procesos preexistentes*

Otro gran reto para la implantación de IA en ensayos clínicos lo constituye la integración de la incesante y veloz evolución tecnología, en procesos que llevan décadas instalados y con sistemas operativos que se quedan rápidamente anticuados. Problema que se incrementa a nivel internacional dadas las grandes desigualdades entre países.

Ligado ello encontramos los problemas financieros[361] de la implementación de tecnología de IA en ensayos clínicos, ya apuntados anteriormente. El rendimiento óptimo de los sistemas de IA requerirá un mantenimiento continúo, no solo para incorporar cantidades crecientes de datos de sujetos, sino también para actualizar los algoritmos de software y garantizar la operatividad del hardware. También podrían ser necesarias actualizaciones de equipos para soportar las actualizaciones de software. Toda esta actividad de mantenimiento requerirá no solo un esfuerzo significativo en capital humano, grandes inversiones financieras. La financiación será crucial para garantizar una implementación exitosa y la mejora continúa de los procesos, y actualmente no está claro cómo se reembolsará el uso de las tecnologías de IA.

Así las cosas, no cabe olvidar que los desarrolladores de tecnologías pueden abusar de la situación, por ejemplo, los sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas podrían programarse para aumentar las ganancias de ciertos medicamentos, pruebas o dispositivos sin que los usuarios clínicos sean conscientes de esta manipulación. En el caso de

[361] HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation…" ob. cit., pp. 30-36.

todos los dispositivos médicos, existe una tensión entre brindar atención médica ética y generar ganancias.

Otra preocupación relacionada con el aspecto financiero de la implementación es si existen suficientes incentivos comerciales para motivar la traducción de estas tecnologías. Si bien los incentivos comerciales no son, en absoluto, la única forma de avanzar en la atención médica, históricamente han desempeñado un papel clave para facilitar el cambio. La pregunta de si las tecnologías basadas en IA realmente aportan valor añadido a la atención médica con mejores resultados aún no tiene respuesta porque como se ha apuntado las aplicaciones en la práctica clínica no han alcanzado aún el potencial esperado, aunque también es cierto que estamos aún en etapas iniciales de este gran cambio.

Lo que resulta claro es que conforme la tecnología avanza y la regulación se va adaptando es que a IA viene para implementar un cambio de paradigma, en las aplicaciones en salud y en los ensayos clínicos[362].

3. IRREGULARIDAD DEL ENSAYO: RÉGIMEN DE RESPONSABILIDAD

3.1. Normativa aplicable: la necesaria protección del paciente perjudicado a causa de la investigación clínica

Desde hace décadas la población en general, viene asumiendo que el tratamiento con medicamentos lleva asociado una serie de efectos nocivos

[362] En palabras de CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Big data applied to biomedicine…" ob. cit., p. 79, *"it seems unquestionable the need for a competitive environment for biomedical research in Europe. To this end, it is absolutely necessary to interpret the GDPR by leaving the old 'Helsinki' model and fostering a new research-friendly approach*".

o secundarios derivados del uso de los mismos para las distintas patologías. Por ello se hace necesaria una cierta cautela en su administración pues, como es sabido, su uso no resulta inocuo para la salud.

De igual forma y como se ha podido comprobar en capítulos precedentes, los riesgos derivados de la investigación clínica son incluso superiores que los efectos secundarios de muchos medicamentos y precisamente por este motivo la cuestión del balance riesgo-beneficio en la investigación en general y en los ensayos clínicos con medicamentos, en particular, cobra especial relevancia. Este balance constituye un requisito esencial para llevar a cabo esta ardua tarea de la investigación.

No obstante, y pese a las cautelas que se adopten (riguroso control burocrático, autorización administrativa, especial consideración riesgo/beneficio, consentimiento informado, cumplimiento de la buena práctica clínica, progresión a través de fases, etc.), los ensayos clínicos no están exentos de ocasionar perjuicios, por lo que el ordenamiento jurídico debe procurar mecanismos eficaces de protección de las víctimas del daño ya que no es infrecuente que se puedan producir daños a los pacientes que participan en los ensayos clínicos pues, como decimos, la incertidumbre en el ámbito de la investigación alcanza sus mayores cotas y el concepto de seguridad es menos estático que en cualquier ámbito de la salud. Se trata de incidentes que manifiestan los dilemas éticos del régimen de responsabilidades y reparaciones de los daños derivados de la investigación clínica[363].

[363] Desde Núremberg, la ética de la investigación científica con seres humanos ha sido motivo de preocupación y controversia durante décadas. La protección de las comunidades vulnerables frente a los riesgos de conductas poco éticas y explotación humana, a menudo asociados a la externalización de ensayos clínicos en países en desarrollo, exige el respeto de las normas

El daño que se pueda producir en el marco de un ensayo clínico en la mayoría de ocasiones es inevitable y puede variar desde lesiones menores como pueden ser hematomas o malestar hasta agravios de gran trascendencia como puede ser un daño orgánico, parálisis o en los peores casos incluso la muerte. Además, estas lesiones pueden ser físicas, psicológicas, emocionales e incluso económicas y pueden hacer necesaria una atención bien de emergencia y/o un seguimiento médico más continuado a medio o largo plazo[364].

Frente a ello, la compensación derivada de este daño podemos considerarla como el "*proceso de reparación*" mediante el cual, determinada la responsabilidad, se otorga normalmente dinero a alguien a causa de una lesión, pérdida o sufrimiento[365].

En líneas generales podemos hablar de cuatro tipos de responsabilidades en el marco de la investigación clínica:

a) *Responsabilidad penal:* si bien el eje de la responsabilidad en el ámbito de la investigación clínica será la responsabilidad civil, como

internacionalmente acordadas. NEGRI argumenta que los experimentos masivos realizados en contravención de los principios bioéticos universales y los derechos humanos pueden constituir, en sus formas más crueles, crímenes de lesa humanidad según el derecho penal internacional. También sugiere que, en tales casos, la Corte Penal Internacional tendría jurisdicción sobre una amplia gama de personas responsables, incluyendo funcionarios públicos de los Estados anfitriones y patrocinadores, médicos e investigadores que actúan a título privado, así como directivos y directores de empresas farmacéuticas. Sobre este tema, *vid.* NEGRI, Stefania: "Human Experimentation at the Intersections of Biolaw and International Criminal Law: The Case of Unethical Clinical Trials in Developing Countries", en *Biolaw and International Criminal Law*, 2020, pp. 27-55.

[364] MUNSHI, Renuka, THATTE, Urmila: "Compensation for research related injury", *Perspectives in Clinical Research*, Vol. 4, nº 1, 2013, pp. 61–69.

[365] MUNSHI, Renuka, THATTE, Urmila: "Compensation for …" ob. cit., p. 62.

veremos, además de aquélla, el investigador puede verse afectado por otros regímenes de responsabilidad, bien penales, bien administrativas. Siguiendo a VIEITO VILLAR y VIEITO VILLAR, M. (2015): *"El investigador será sujeto responsabilidad penal en el caso de que se produzcan daños de tal cuantía y con las características tales que justifiquen incluirlos en un tipo penal"*; viniendo determinada la responsabilidad por la pena concreta o por esta sumado a una indemnización.

Así, el Derecho penal español se aplicará a los actos que se realicen en centros de investigación tanto públicos como privados sitos en el territorio de nuestro país. No obstante, cabe recordar que la acción penal hará surgir una responsabilidad civil derivada del ilícito criminal, que se exigirá dentro del propio proceso Penal o en una proceso Civil independiente[366].

b) *Responsabilidad civil:* como veremos, a pesar de los matices existentes, se deriva del artículo 61 del TRLGURM y en los artículos 9 y 10 del RDEC, y conllevará una indemnización para el perjudicado. Concretamos este régimen en un apartado independiente dada su trascendencia.

c) *Responsabilidad administrativa*: dado que la normativa especial recogida en los artículos mencionados en el apartado anterior no abarca, en absoluto todo el régimen de la responsabilidad civil derivada de los ensayos clínicos, la mayoría de las veces habrá que acudir a las reglas comunes, que en ocasiones también podrán ser las de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, según el ensayo sea

[366] VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: "Responsabilidad del investigador…" ob. cit., pp.498-508.

de titularidad privada o pública. Aquí encontramos la potestad sancionadora general y las sanciones disciplinarias.

d) *Responsabilidad deontológica:* finalmente también podemos encontrar la responsabilidad deontológica que dará lugar a reproche o expulsión.

Como se alcanza a intuir la explicación del régimen de responsabilidades en los ensayos clínicas y su aplicación no resulta sencilla, pues exige manejar conjuntos normativos de diferente naturaleza sin que se llegue a entender por qué, pese a la apuesta por régimen particular para los daños a los sujetos de ensayo, no se ha dictado una regulación completa[367].

Desde esta perspectiva el presente capítulo aborda el régimen de responsabilidad por daños en ensayos clínicos, con especial referencia a la responsabilidad civil y administrativa, por ser estas las más comunes.

3.2. Responsabilidad civil por daños

3.2.1. *Régimen de responsabilidad.*

Los riesgos derivados de la investigación a pesar de las cautelas que se tomen, obligan a combinar la investigación con un régimen que garantice la seguridad de los sujetos, de los sujetos del ensayo. Ello da lugar, en muchos supuestos, a que entre el juego la responsabilidad civil, que proporciona mecanismos para alcanzar la reparación.

La Declaración de Helsinki en su última versión establece:

[367] BARCELÓ DOMÉNECH, Javier: "Responsabilidad civil por daños causados en los ensayos clínicos", *InDret*, nº 1, 2019, pp. 1-30.

"Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación".

También el REUEC, en sus considerandos 61 y 62, aborda la cuestión de los daños y perjuicios causados en ensayos clínicos. El considerando 61 establece que las condiciones de la responsabilidad civil o penal, la causalidad, el nivel de daños y perjuicios y las sanciones se regirán por el Derecho nacional, sin embargo, el considerando 62 sí que recoge que se ha de garantizar una indemnización por daños y perjuicios cuando se solicite con éxito según la legislación aplicable. Por tanto, el Reglamento no determina el régimen concreto de la responsabilidad, dejando a los Estados miembros que establezcan los mecanismos legales pertinentes. En nuestro ordenamiento jurídico resultan esenciales en la materia, como ya analizamos el TRLGURM y el RDEC.

Como sabemos, el TRLGURM dedica su Título III a la investigación de medicamentos de uso humano y sus garantías. En concreto, el artículo 61, bajo la rúbrica de "*Garantías de asunción de responsabilidades",* exige en su apartado 1 la contratación de un seguro o constitución de garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que se puedan derivar del ensayo en cuestión para la persona en la que se lleve a efecto[368]. Conforme

[368] El requisito legal del seguro tiene una larga vigencia en España y se ha considerado una aportación pionera de nuestro país para garantizar la protección de los sujetos de investigación y favorecer con ello su participación en los ensayos clínicos, situación que contrasta con la de otros países avanzados. Sobre estas reflexiones, *vid*. DE ABAJO, Francisco José, RODRÍGUEZ, Antonio, BLAS, Javier: "El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación", *Medicina Clínica*, 2013, Vol. 140, nº 5, pp. 224-228. Sobre el seguro de responsabilidad civil en el ámbito sanitario, *vid*. CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "El contrato de seguro de responsabilidad civil de la administración sanitaria: mecanismos

al apartado 2 del precepto, en el supuesto en que dicho seguro no cubriese la totalidad de los daños causados ("*cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados*"), el promotor, investigador responsable y hospital o centro donde se hubiese realizado "*responderán solidariamente de los daños (…) aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba* (…)[369]".

Se establece una suerte de responsabilidad objetiva y solidaria[370], pero *de carácter condicionado,* en la medida en que se hace depender de la falta de cobertura integral por parte del seguro obligatorio. En este sentido, nos adherimos a la crítica de BARCELÓ DOMÉNECH que cuestiona los motivos por los que se hace depender el carácter objetivo de la responsabilidad de tal la insuficiencia de cobertura[371].

extrajudiciales de resolución de conflictos y problemática procesal de las acciones judiciales del perjudicado". *e*n TOMILLO URBINA, J. y CAYÓN DE LAS CUEVAS, J. (dir.), Thomson Reuters Aranzadi, Cizur Menor, 2011.pp. 251-280.

[369] Añade el propio precepto que ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica les eximirán de responsabilidad.

[370] La responsabilidad objetiva y solidaria entre promotor, investigador y centro salvaguarda todas las responsabilidades derivadas de un ensayo clínico. Al respecto, *vid.* SÁIZ GARCÍA, Concepción: "Responsabilidad médico-sanitaria derivada de los experimentos clínicos en humanos", en TOMÁS-VALIENTE LANUZA, Carmen (Coord.) *La Salud: intimidad y libertades informativas*, Tirant lo Blanch, Valencia, 2006, p. 155.

[371] BARCELÓ DOMÉNECH, Javier: "Responsabilidad …" ob. cit., pp. 17-18, cuyas palabras merece la pena reproducir: "Reflexionemos en lo que dice la norma: si el seguro (o garantía, pues también debería considerarse esta posibilidad) no cubre los daños, responden solidaria y objetivamente promotor, investigador responsable y centro, incumbiéndoles la carga de la prueba. No puede ser más defectuoso y extraño el planteamiento, porque lo lógico, y lo más ajustado al instrumento técnico de la responsabilidad civil, es señalar, desde el primer momento, si la responsabilidad es objetiva o subjetiva en el caso de los ensayos clínicos, sin vincular tal decisión a la suficiencia de la cobertura del seguro o garantía; si es objetiva, bastará que la víctima demuestre el nexo causal entre la acción u omisión y el daño, pero teniendo en cuenta que en esta

3.2.2. *Daños indemnizables*

El RDEC, en sus artículos 9 y 10, regula la indemnización por daños y perjuicios y el régimen de responsabilidad. El artículo 9 establece como regla general que el promotor velará para que el sujeto de ensayo sea indemnizado por los eventuales daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo, con independencia de la capacidad financiera del promotor, del investigador y del centro.

En línea con el TRLGURM hay que subrayar que esta responsabilidad nace cuando existe una relación de causalidad directa en el daño producido y la realización del ensayo. En este sentido los daños resarcibles serán todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico de la persona sometida al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que este no sea inherente a la patología objeto de estudio o a la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento[372]. Luego se excluyen expresamente por la norma los que no estén relacionados con la patología objeto de estudio o sean consecuencia de la falta de eficacia del tratamiento[373].

sede entra en juego, durante el tiempo del ensayo y un año después, la presunción de causalidad que dispone otra norma del régimen específico de responsabilidad; si es subjetiva, debe demostrarse el mismo nexo causal (con la ayuda de la presunción de causalidad, en los términos antes vistos) y la culpa. Las piezas del sistema no encajan. Solamente después de conocer el importe de los daños, sabremos si hay o no cobertura, y de ello dependerá el carácter objetivo y solidario de la responsabilidad".

[372] Artículo 10.2.

[373] El anterior RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, excluía como daño resarcible los que se derivaban de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para la patología concreta.

Además, no existe pronunciamiento en el régimen especial respecto de los daños morales, de lo que se deduce que para reclamarlos habrá que acudir al régimen general[374].

3.2.3. *Régimen de la carga de la prueba*

No obstante, y a pesar de las previsiones existentes en nuestro ordenamiento jurídico, el nexo causal constituye en muchas ocasiones una circunstancia complicada de probar por el demandante. Por ello, se establece en el artículo 61.3 del TRGURM una presunción *iuris tantum* de causalidad en virtud del cual,

> "*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 finalización del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo*".

Sin embargo, el precepto legal también recoge que, "*concluido el año, el sujeto del mismo está obligado a probar el daño y nexo entre el ensayo y el daño producido".* Por tanto, una superado dicho año, se aplican las reglas ordinarias de la carga de la prueba de modo que será el sujeto del ensayo quien estará obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido, bien entre la conducta del agente y el daño (en sede del artículo 1902 del Código Civil)[375], bien entre el daño y el funcionamiento de los

[374] También hay autores, como DOMÉNECH, J. que explican, que existen otra variedad de daños al margen de régimen especial que se reclamarían por vías distintas, y que vienen determinados por circunstancias que se dan al margen del ensayo clínico, como por ejemplo una caída en un centro sanitario.

[375] Artículo 1902 del Código Civil: "*El que por acción u omisión causa daño a otro, interviniendo culpa o negligencia, está obligado a reparar el daño causado."*

servicios públicos (según el artículo 32 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público LRJSP)[376]. Resultarán por otra parte aplicables la regla general del artículo 217 de la Ley de Enjuiciamiento Civil que atribuye al demandante a carga de la prueba[377]. No obstante, como indica CAYÓN DE LAS CUEVAS[378], son aquí traslaticiamente aplicables a la investigación clínica las modulaciones jurisprudenciales a la carga de la prueba de la responsabilidad por daños provocados como consecuencia de la asistencia sanitaria prestada[379], extremo que será abordado más tarde. Carece de sentido que estos parámetros dulcificadores de la *onus probandi* puedan ser aplicables a un paciente en su tratamiento y no a un participante de ensayo, sea o no paciente[380].

[376] Artículo 32 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público: *"1. Los particulares tendrán derecho a ser indemnizados por las Administraciones Públicas correspondientes, de toda lesión que sufran en cualquiera de sus bienes y derechos, siempre que la lesión sea consecuencia del funcionamiento normal o anormal de los servicios públicos salvo en los casos de fuerza mayor o de daños que el particular tenga el deber jurídico de soportar de acuerdo con la Ley*"

[377] Conforme a dicho precepto, "*corresponde al actor y al demandado reconviniente la carga de probar la certeza de los hechos de los que ordinariamente se desprenda, según las normas jurídicas a ellos aplicables, el efecto jurídico correspondiente a las pretensiones de la demanda y de la reconvención".*

[378] CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura…" ob. cit., p. 90.

[379] CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: *La prestación de servicios sanitarios como relación jurídica*…ob. cit*.,* pp. 470-502, formula una clasificación de las modulaciones de la carga de la prueba en la asistencia sanitaria en cuatro criterios: criterio del daño desproporcionado, criterio de la facilidad y disponibilidad probatoria, criterio de la probabilidad cualificada y criterio de la pérdida de oportunidad

[380] Más problemática es aquí la aplicabilidad del Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios (artículo 147 que establece una responsabilidad subjetiva con inversión de la carga de la prueba y artículo 148 que contempla una responsabilidad objetiva limitada).

En todo caso, la presunción de causalidad *iuris tantum,* ha resultado objeto de acerada crítica doctrinal, llegando a calificarse como absurda por incongruente[381]. En todo caso, coincidimos en que se echa de menos una previsión como la del antiguo RD 223/2004 que sí precisaba el alcance de la inversión de la carga de la prueba ("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") y que ha sido sugerida como pauta interpretativa[382].

Finalmente contiene apuntar un matiz no exento de relevancia. Mientras el TRLGURM contempla la presunción de causalidad "*durante la realización del mismo* (se refiere al ensayo) *y durante el plazo de un año contado desde su finalización*", el artículo 10.1 del RDEC no reproduce exactamente tal previsión. En efecto, establece durante su realización y en el año siguiente a la finalización del tratamiento.

Podemos observar, por tanto, cómo el *dies a quo* en el precepto legal se vincula a *la finalización del ensayo*, mientras que en el precepto reglamentario se hace a *finalización del tratamiento*, que pueden coincidir o no. Se trata de connotaciones diferentes que provocan problemas al operador jurídico por lo que exigen su unificación normativa. Entretanto, apostamos por dar preferencia al precepto reglamentario dado que se

[381] Para BARCELÓ DOMÉNECH, Javier: "Responsabilidad …" ob. cit., p. 18, *"*(…) Sencillamente, no se entiende, y lo mismo cabe decir de la inversión de la carga de la prueba; se supone, por imaginar algo, que se está refiriendo a la carga de la prueba de la relación de causalidad, cuando la responsabilidad es solidaria y objetiva por insuficiencia de cobertura, y al invertirla ya no correspondería la prueba al perjudicado que reclama la indemnización, pero inmediatamente se ve que tal previsión es absurda, pues el perjudicado ya cuenta con otra norma que presume, durante un año, la causalidad en los daños a la salud".

[382] *Ibidem.,* p. 18

encuentra vigente y puede suponer el alargamiento de un beneficio del participante.

3.2.4. *Importes garantizados*

Sobre las cuantías de la indemnización, el RDEC establece unos límites mínimos de indemnización por persona sometida a ensayo clínico 250.000 euros, pudiendo ser percibido en forma de indemnización a tanto alzado o de renta equivalente al mismo capital y la posibilidad de que la aseguradora establezca un sublímite o importe máximo por ensayo clínico, y por anualidad: 2.500.000 euros. En relación con la primera cuantía limite, la aseguradora garantiza el pago de una indemnización hasta dicha cantidad económica. La segunda cuantía opera por ensayo y anualidad, de forma que, en aquellos casos en los que como consecuencia de un mismo ensayo existan varios perjudicados, la aseguradora sólo garantiza un importe total, sumadas todas las reclamaciones que no exceda de dicho límite. Si se superase la cantidad de 2.500.000 euros, la aseguradora no estará obligada a pagar.

En conclusión, si bien es cierto que el Reglamento comunitario de 2014 deja a los Estados miembros, con su remisión al derecho nacional, la determinación de la responsabilidad derivada de los daños que se causen en el marco de los ensayos clínicos, en nuestro país este régimen especial es algo incompleto; sin determinar si quiera el fundamento objetivo o subjetivo de la responsabilidad y teniendo que acudir según qué caso a las reglas comunes del código civil o del régimen jurídico del sector público, como ya adelantamos. Como comprobamos de su aplicación en distintas sentencias, seguramente la regla más específica y clara de este régimen

"especial" la constituya la presunción *iuris tantum* ya que por lo general la regulación española en este aspecto viene a seguir pautas legales y reglamentarias que ya existían[383].

3.2.5. *Cobertura de la indemnización*

Como ya es sabido todo ensayo clínico puede causar perjuicios o daños en los sujetos que participan del mismo. Ante esta situación nuestro sistema normativo, no se queda impasible y regula tanto en el TRLGURM como en el RDEC un sistema resarcitorio que establece como regla general que el promotor vele para que el sujeto de ensayo sea indemnizado por los eventuales daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo. Se trata de un sistema que, habitualmente, se articulara a través de un seguro.

El artículo 61 del TRLGURM, contempla la garantía de asunción de responsabilidades. Desde la óptica de este precepto la realización de un ensayo clínico lleva aparejada, normalmente a través de la contratación de un seguro o de la constitución de otra garantía financiera, la salvaguarda de la cobertura de daños y perjuicios que pudieran derivarse del mismo

[383] Autores como Doménech entienden que el régimen especial es incompleto y está mal estructurado, sin precisar, entre otros aspectos, algo tan básico como el fundamento objetivo o subjetivo de la responsabilidad. Considerando que ha quedado anticuado, arrastrando normas que fueron dictadas a principios de la década de los noventa del siglo pasado y sin una actualización de cuantías propias de la época; los importes mínimos de la cobertura son bajos, lo que puede favorecer situaciones en las que no se cubre todo el daño causado, a pesar de la existencia de un seguro o garantía equivalente. Planea, además, una gran duda: ¿deben promotor, investigador y centro tener el mismo régimen de responsabilidad o este debe configurarse de forma distinta en base a unas funciones y cometidos que no son los mismos en cada caso?

para la persona en que se lleva a efecto. Además, en su apartado segundo el mismo precepto establece una responsabilidad solidaria entre el promotor del ensayo, el investigador responsable del mismo y el hospital o centro donde se hubiese realizado para el caso en que: *por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados (…), aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba*. Especificando que ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica les eximirán de responsabilidad.

Por lo general, la manera más frecuente de llevar a cabo esta obligación es la contratación de un seguro por el promotor, pero es necesario preguntarse ¿es necesaria la misma obligación de garantía con independencia del tipo de ensayo? El artículo 9 del RDEC realiza una clasificación que permite responder a esta cuestión. Podemos encontrar distinciones.

En primer término y respecto a los ensayos clínicos ordinarios[384] entendemos que a ellos se refieren los apartados 1 y 2 del artículo 9 cuando mencionan *ensayos clínicos distintos de los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención*. Estos preceptos son claros cuando señalan al promotor como responsable de la contratación de un seguro o garantía que cubra los posibles daños y perjuicios consecuencia del ensayo, en cumplimiento de su obligación de velar por la indemnización del sujeto del ensayo[385].

[384] Según clasificación CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura…" ob. cit., pp. 91.

[385] Al mismo tiempo que las responsabilidades en que pudieran incurrir el promotor, el investigador principal y sus colaboradores, incluyendo a los investigadores clínicos contratados, y el hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico (art. 9.2).

Se deduce una obligación de contratación de seguro en este tipo de ensayos pues como se establece en el apartado segundo del artículo 9 el promotor deberá documentar este régimen de responsabilidades y garantías *previamente a la realización del ensayo, salvo que se trate de "ensayos clínicos de bajo nivel de intervención".*

En los supuestos de ensayos clínicos que se clasifiquen como investigación clínica sin ánimo comercial, se podrá presentar una solicitud sin haber contratado el seguro o garantía financiera a la que hemos hecho referencia. Ahora bien, si el dictamen del CEIm fuese favorable, la resolución de autorización quedará supeditada a la presentación de dicha documentación al propio CEIm en un plazo de treinta días naturales no pudiendo iniciarse el estudio hasta que este considere que se cuenta con el seguro o garantía financiera exigidos.

Por último, respecto a los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, el artículo 9.4 es claro cuando señala que el seguro o garantía no será necesaria si los posibles daños o perjuicios ya estuviesen cubiertos por seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía equivalente dentro del centro sanitario donde se esté llevando a cabo el ensayo clínico, por tanto, en este supuesto el promotor podrá elegir entre dos formas distintas de cumplir con la obligación de garantía, que sigue existiendo a pesar de que la redacción del artículo 9.2 genere la sensación de que no hay obligación de concertar seguro en los ensayos de bajo nivel de intervención.

Sobre la cobertura de los daños o perjuicios también se destacarán algunos ejemplos[386] en el análisis de supuestos jurisprudenciales.

Respecto al aseguramiento también hay que destacar los apartados finales del artículo 9, en concreto apartados quinto y sexto. Éstos refieren, en primer lugar, que para el caso en que promotor e investigador sea la misma persona y si el ensayo tiene lugar en un centro sanitario que depende de una Administración pública la Administración podrá adoptar las medidas que estime oportunas para facilitar que los riesgos específicos se encuentran garantizados al objeto de fomentar la investigación clínica. Por su parte, el apartado sexto hace referencia a los investigadores clínicos contratados y matiza que: *las actuaciones de los mismos que referidas a aquella asistencia médica al sujeto que, concurriendo en el tiempo con el desarrollo del ensayo, se lleve a cabo por razones ajenas al mismo o no traiga causa del mismo, deberán estar amparadas por un seguro como el que ampara al resto del personal de plantilla del centro para los aspectos no cubiertos por el seguro del ensayo clínico.* Lo que supone una garantía extra para el sujeto del ensayo.

La AEMPS pone a disposición a través de su Documento de instrucciones de para la realización de ensayos clínicos en España[387] en los

[386] Como la sentencia de la Audiencia Provincial de Madrid, Sección 14ª, Sentencia 121/2020 de 27 abr. 2020, Rec. 587/2019, cuyo análisis se aborda en un epígrafe posterior.

[387] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España", 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Documento-Instrucciones.pdf

anexos VA y VB modelos de certificado de seguro (anexo VA)[388], un modelo de compromiso de responsabilidad adicional en relación con la cobertura de los seguros de ensayos clínicos (anexo VB)[389] y para supuestos de ensayos clínicos de bajo nivel de intervención el anexo VII[390] contempla un modelo de certificado del representante del centro u organización para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, donde se especifica para el caso que no exista contratado un seguro específico para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención que existe una póliza que cubre este tipo de ensayos.

Por tanto, la ley pone de manifiesto la necesidad incuestionable de garantizar la protección del sujeto frente al ensayo clínico, siendo difícil de responder la cuestión de cuanto riesgo ha de asumir el sujeto en una situación como la que se encuentra al participar en una investigación clínica como la que se desarrolla en los ensayos clínicos donde interfieren multitud de factores y entra en juego un alto nivel de incertidumbre.

[388] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VA. Modelo de certificado de seguro", 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo5a-Ins-AEMPS-EC.pdf

[389] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VB Compromiso de responsabilidad adicional en relación con la cobertura de los seguros de ensayos clínicos", 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo5b-Ins-AEMPS-EC.pdf

[390] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VII Modelo de certificado del representante del centro /organización para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención", 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo7-Ins-AEMPS-EC.pdf

En cualquier caso y a nivel procedimental se trata de un requisito controlado tanto por la AEMPS como por en CEIm previamente a su emisión de informe.

La manera más común, como hemos señalado de cumplir con este requisito de garantía ha sido tradicionalmente la contratación de un seguro, pero no se puede olvidar, que existen alternativas para garantizar el cumplimiento de esta garantía por lo que no se puede hablar en sentido riguroso de seguro obligatorio de ensayos clínicos.

3.2.6. *Criterios jurisprudenciales*

Por tanto, a la vista de el régimen de responsabilidad por daños, resulta, objeto de análisis la institución jurídica de la responsabilidad civil a través de los criterios jurisprudenciales que se destacan a continuación. La intersección con los ensayos clínicos con medicamentos conlleva particularidades específicas, las cuales deben atender igualmente a la diversa casuística asociada. Así, sistematizamos los distintos supuestos en tres subapartados para permitir visualizar matices jurídicos en torno al otorgamiento del consentimiento informado de la paciente cara a la inclusión del mismo en ensayos clínicos, la posible existencia o no de un consentimiento incompleto y su alcance jurídico, además de abundar en el nexo causal inherente y los casos de ausencia del mismo por variadas razones.

3.2.6.a) Responsabilidad por inclusión del paciente en ensayo clínico sin su consentimiento

En materia de la determinación de responsabilidad por inclusión de un paciente en un ensayo clínico sin su consentimiento, ha de traerse a

colación la SAP de Navarra de 20 de septiembre de 2005[391] la cual analiza una demanda en la que se plantea si se produjo o no la inclusión de una paciente fallecida en un ensayo clínico sin su previo consentimiento.

En este caso, la paciente fallecida, esposa y madre de los actores, fue diagnosticada, a finales del mes de mayo del año 1999 de un carcinoma infiltrante o inflamatorio de mama, cuyo estado de desarrollo, se concretó en el grado T 4 d) (estadio III b), carcinoma de mama, en relación con el sistema de clasificación publicado en 1988, en el manual For Staging cáncer, publicado por el "American Joint Comité on Cáncer"[392].

Dado lo anterior, en su centro hospitalario se recomendó a la paciente la mastectomía, es decir, la resección de su pecho izquierdo. No conforme la paciente con tal pauta de tratamiento del carcinoma que padecía decidió acudir a una clínica privada, donde fueron atendidos el día 28-5-1999, por el Departamento de Cirugía General: el diagnóstico fue un "carcinoma infiltrante de mama izquierda con signos inflamatorios", indicando como tratamiento, el consejo de iniciar tratamiento quimioterápico que incluya Adriamicina y después de 2-3 ciclos, valorar las posibilidades de la cirugía.

Con todo, la paciente falleció y, por su parte, el objeto de la demanda recoge la petición de reconocimiento de una cantidad indemnizatoria de 305.661 €, como evaluación de la totalidad de los daños y perjuicios de toda índole sufridos por los demandantes (el esposo y los dos hijos de la

[391] AC 2005\1838.

[392] Esta patología se define como una entidad clínico patológica distintas de otras lesiones d) 4, caracterizada por un endurecimiento en la piel del pecho, con un borde inflamatorio, sin poderse detectar normalmente una masa subcutánea.

paciente), porque según se argumenta en la demanda y se ratifica en el escrito de interposición de recurso:

> *"a la fallecida se le aplicó sin su consentimiento informado previo, la denominada pauta quimioterapia "TAF", en el contexto de un ensayo clínico expresamente prohibido por el Comité Ético del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, -como primer y fundamental argumento-. Y en segundo lugar "la utilización concreta de uno de los medicamentos el que contenía el principio activo taxotere, únicamente estaba autorizado en monoterapia, no combinado dentro de un cóctel de fármacos como se utilizó dentro de la pauta TAF". (FJ 1).*

Sin embargo, ya en la sentencia de instancia fue desestimada la línea argumental fundamental de la demanda, es decir:

> *"…la afirmación, de que Dª Lucía, fue sujeto pasivo, sin su consciencia y voluntad (tampoco en la hipótesis de la parte actora, sin la de sus familiares más directos), de un "ensayo clínico", argumentándose específicamente…que no hay dato, prueba de entidad suficiente que sustente la afirmación, y ello ni respecto de la pauta terapéutica aludida (la ya dicha pauta TAF, con las dosificaciones expresadas), ni tampoco respecto a la combinación de varios principios activos" (FJ 1).*

La Audiencia Provincial de Navarra consideró que en el caso enjuiciado se produce una falta de acreditación de que la paciente fallecida fuera sometida a un ensayo clínico sin su autorización. De tal forma, declaró no haber lugar al recurso de apelación interpuesto por la parte actora,

exponiendo en sus fundamentos jurídicos cuestiones de relevancia como las siguientes:

> *"no acierta, a explicar con la necesaria precisión, porque razón, la pauta de quimioterapia, con "combinación de los tres medicamentos", -recordemos taxotere, adriamicina y 5-fluoracido-, constituye un ensayo clínico" (…) en ninguno de estos elementos en que se incide por la parte actora, para tratar de apoyar su argumentación de que a Dª Lucía se le sometió a un ensayo clínico sin su autorización, se hace referencia, a que alguno de los medicamentos utilizados en combinación, para materializar la terapia neoadyuvante previa a la intervención quirúrgica, pautada en una segunda fase del tratamiento del carcinoma infiltrante o inflamatorio de mama utilizados en combinación, no estuviera autorizado, es decir se hallara en fase de ensayo. Bien al contrario, la propia parte actora admite paladinamente, -en palabras expresas de la perito de su presentación la Dra. Sra. Elena-, que estos tres medicamentos estaban perfectamente autorizados, para su utilización en el tratamiento del cáncer de mama, discrepando como se ve, de su utilización en "combinación"… (FJ 2).*

Por ello, la clave para considerar, -en la fecha en que se impuso este tratamiento, si se trataba o no de un ensayo, la ofrece, a juicio del órgano judicial,

> *"…el artículo 27. 1c, del expresado R.D. 561/93 (y no el artículo 27 e, por el que erróneamente interrogó el Sr. letrado de la parte actora, al Dr. Juan Alberto, en la exposición de su dictamen durante el acto de juicio, celebrado el 23-9-2003-, con arreglo al cual, están sometidos al procedimiento abreviado de autorización de ensayos*

clínicos, los ensayos clínicos con principios activos de especialidades farmacéuticas registradas en España que contemplen nuevas dosificaciones, nuevas combinaciones o en general condiciones de uso distintas de las autorizadas…" (FJ 2).

A la vista de lo expuesto la AP consideró que el tratamiento implantado fue correcto, sin poderse acreditar que la paciente fuera sometida a un ensayo clínico sin su autorización, habiéndose utilizado medicamentos autorizados. De tal forma, el tribunal declaró no haber lugar al recurso de apelación interpuesto por la parte actora contra la SJPI núm. 6 de Pamplona de 16 de abril de 2004[393].

En segundo lugar, debe apuntarse la STS 1.ª de 30 de marzo de 2010[394] la cual falló incidiendo en la falta de prueba de su realización en el contexto de un ensayo clínico.

Esta sentencia contiene un análisis destacable sobre la institución jurídica de la responsabilidad civil médica por la omisión de un consentimiento previo y suficientemente informado, exponiendo lo siguiente:

"es preciso que el paciente haya sufrido, como consecuencia de una intervención médica, correctamente realizada, un daño de cuya

[393] Esta sentencia de instancia estimó parcialmente la demanda formulada y se condenó a la parte demandada a que solidariamente abonasen a los actores la suma de 18.000€ (como "importe indemnizatorio que los demandados han de satisfacer a los demandantes por la privación del derecho de su difunta madre y esposa a ser informada previamente y consentir en los riesgos asociados al tratamiento a que fue sometida"). Fue desestimada la demanda en todo lo demás. Por su parte, en vía de recurso, el objeto del pleito pivota en torno al alcance de la responsabilidad civil sanitaria ante una situación de muerte por una reacción adversa al tratamiento de quimioterapia implantado frente a un cáncer de mama (insistiendo en el contexto de ilicitud ya apuntado).

[394] RJ 2010\4352.

eventual producción no hubiera sido informado con carácter previo al consentimiento requerido para el acto, pese a constituir su acaecimiento un riesgo típico o inherente a ella en una razonable representación de sus previsibles consecuencias. En definitiva, la apreciación de la expresada responsabilidad civil exige el concurso de los siguientes requisitos:

a) Que el paciente haya sufrido un daño personal cierto y probado. EI daño es presupuesto fundamental de cualquier clase de responsabilidad civil. Sin él, la eventual omisión del consentimiento informado para una intervención médica no pasa de ser una infracción de los deberes profesionales, con posibles repercusiones en otros órdenes, pero carente de consecuencias en la esfera de la responsabilidad civil, contractual o extracontractual.

b) Que el daño sufrido sea consecuencia de la intervención médica practicada y materialización de un riesgo típico o inherente a ella. Su exigencia no constituye sino manifestación de la necesaria relación de causalidad que es asimismo presupuesto de la responsabilidad civil. El daño no sólo ha de mostrarse vinculado o ligado causalmente a la intervención, sino que ha de ser traducción de un riesgo típico o asociado a ella del que el paciente debió ser informado previamente a su realización como premisa para la obtención de su consciente y libre consentimiento. Si el daño sufrido no fuera inherente a la intervención ni por ende previsible en una estimación anticipada de sus eventuales riesgos, su acaecimiento quedaría plenamente integrado en el caso fortuito exonerador de responsabilidad (artículo 1105 del Código Civil); y ello, aunque sobre

los riesgos típicos tampoco se hubiera producido la necesaria información al paciente.

c) Que del riesgo finalmente materializado en daño no hubiera sido el paciente informado previamente al consentimiento de la intervención. Como antes se ha dicho es la omisión del consentimiento previa y suficientemente informado de los riesgos típicos la que determina su asunción por el médico responsable Tratándose de un riesgo asociado a la intervención, la omisión de su advertencia es a este respecto suficiente, aunque al consentimiento hubiera precedido la información de otros posibles riesgos.

d)Que el daño constituya una incidencia de la intervención no atribuible a la negligente actuación del facultativo ni al deficiente funcionamiento del servicio. En caso contrario, será apreciable la responsabilidad, pero por culpa o negligencia en la actuación o en la organización del servicio y no por el título de imputación a que este examen se contrae" (AH 2).

En otro orden de cosas, el tribunal se pronuncia acerca de la carga de la prueba y de los hechos declarados probados del modo que sigue:

"En la sentencia impugnada no existe un desplazamiento o inversión de la carga de la prueba en sentido procesal porque no hay ausencia de prueba sobre el hecho controvertido, ya que se ha declarado probado que el tratamiento prescrito a la paciente se ajustaba a la práctica clínica, premisa que sirve a la Audiencia para excluir la calificación del tratamiento como ensayo clínico" (FJ 6).

Finalmente, el Tribunal Supremo desestimó el recurso extraordinario por infracción procesal interpuesto por los demandantes, si bien aborda otros aspectos de interés en el proceso judicial igualmente, exponiendo por ejemplo que

> *"excluye la vulneración del principio de igualdad de medios en el proceso. Este principio configura junto al de contradicción, el derecho de audiencia bilateral (STS de 6 marzo de 1998, RC n.º 146/1994) y se integra en el derecho de tutela judicial efectiva (SSTS de 7 de julio de 2006, RC. n.º 4328/1999 y 20 de febrero de 2008, RC n.º 5215/2000). Asegura a las partes la oportunidad de ser oídas y hacer valer sus respectivos derechos e intereses utilizando, en igualdad de condiciones, los medios de alegación y defensa que permite el proceso. La Audiencia, fijando los hechos sobre la valoración de las pruebas aportadas por los litigantes, no ha quebrado el equilibrio entre las partes" (FJ 6).*

3.2.6.b) Responsabilidad por ensayo clínico ante un consentimiento incompleto

En este apartado, debe procederse al análisis de la SAP de Barcelona, de 20 de diciembre de 2019[395], en la que se ventila un caso de fallecimiento de una paciente que participó en un ensayo clínico del medicamento *Gantenerumab* para el control de los enfermos de Alzheimer en fase incipiente. Dado este resultado, la parte actora ejercitó acción de

[395] JUR 2020\56146.

reclamación de indemnización de daños y perjuicios por valor de 250.000 € contra la compañía aseguradora del ensayo clínico.

La actora consideró que el óbito de su difunta esposa fue un efecto directo de la medicación suministrada a la misma en el ensayo clínico al que se sometió para la minoración de los efectos del Alzheimer que padecía de forma inicial, entendiendo que la prescripción del medicamento *Gantenerumab* en las dosis altas que le fue pautado y con la patología de base que la misma padecía, era inadecuado y provocó primero un conjunto de micro hemorragias celébrales que la apartan de la evolución del ensayo y, a la postre le causa una hemorragia cerebral masiva el 13 de marzo de 2014 con resultado de muerte el 15 de marzo de 2014.

En la demanda rectora del procedimiento, la pretensión económica se fundamentó en los siguientes extremos: 1.º) Que en la difunta esposa del actor, se daban dos de los criterios de exclusión médicos para su no inclusión en el programa de ensayo clínico, como son el haber sufrido un ictus previo y el presentar otros trastornos neurológicos, además de un criterio de exclusión farmacológico, como es el tomar un inhibidor de la colinesterasa; 2.º) Que el documento de consentimiento informado que se le hace suscribir como requisito de admisibilidad en el ensayo, era incompleto, puesto que no advertía sobre la posibilidad que finalmente ocurrió, de tener una hemorragia cerebral masiva tras la aparición de micro hemorragias previas; 3.º) Que existe relación de causalidad probable entre la administración del medicamento objeto del ensayo, y la aparición del edema vasogénico y las micro hemorragias que le causaron la muerte; 4.º) Que la zona donde se encontraban las microhemorragias previas coincide topográficamente con aquella en la que ulteriormente se produjo la hemorragia intracraneal masiva; y 5.º) Que nueve meses después del

fallecimiento de la esposa del actor, se puso fin al ensayo clínico, argumentando la futilidad de éste y el perfil de seguridad del medicamento con base al que investigaba.

Con base a los anteriores antecedentes, la parte actora interesó una indemnización de 250.000 € con fundamento en la previsión específica del artículo 8.6 del RD 223/2004, de 6 de febrero, vigente a la fecha de producción de los hechos (hoy ya derogado y sustituido por RDEC), más los intereses del artículo 20 de la Ley del Contrato de Seguro al accionar como perjudicado contra la aseguradora.

Dado ese contexto, la sentencia de instancia estimó que estaba probada la relación causa efecto entre el suministro del medicamento "*gantenerumab*" a la esposa del actor y su fallecimiento, sin que las argumentaciones o dudas introducidas por la demandada hubiesen destruido la presunción legal que rige en la materia, conforme el artículo 8.4 del RD 223/2004 en el que se establece que se presumía, 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.

Por otro lado, la AP en lo referente a la relación de causalidad manifiesta lo siguiente:

> *"Como indica la sentencia 595/2018 de la sección 14 de esta Audiencia Provincial, de 28 de diciembre de 2018, recurso 1095/2016, debe recordarse que el artículo 61 de la Ley del Medicamento, de similar factura al artículo 8.4 del Real Decreto 223/2004 que regula los ensayos clínicos, establece una presunción legal iuris tantum que, aun aceptando prueba en contrario, traslada a la empresa farmacéutica o*

laboratorio la carga de demostrar que los daños sufridos por el partícipe en el ensayo no tienen nada que ver con el medicamento experimental que constituye su objeto (en nuestro caso, el fármaco identificado como gantenerumab)" (FJ 4).

La sentencia apelada no infringe dicha presunción legal a juicio del tribunal dado que

> *"…el empeoramiento de la salud de paciente en relación a la aparición de las micro hemorragias o edema vasógeno, no se explica de forma directa por causas ajenas a su participación en el referido ensayo clínico y a la ingesta del fármaco experimental que era objeto del mismo, en tanto que el principal perito que interviene por la aseguradora de la farmacéutica, en dos ocasiones a lo largo del juicio afirma " si bien no puede establecer con seguridad que el sangrado es causa del fármaco, tampoco puede decir que no" o, que en relación al resultado de muerte de la paciente "no puede decir con seguridad que no esté relacionado con el fármaco, pero si puede decir con seguridad que hay otras causas que lo explican". Es decir, a la parte demandada le corresponde destruir la presunción legal antes citada y, acreditar por vía pericial que el resultado de muerte de la paciente no guarda relación alguna con el ensayo clínico al que se sometió voluntariamente la misma, aspecto que como bien indica el juez a quo, no se ha efectuado en el acto de juicio…" (FJ 4).*

A su vez, en cuanto a la responsabilidad objetiva y la no destrucción de la presunción legal por el demandado, el tribunal destaca que

> *"la normativa sectorial en la materia antes citada (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos) objetiviza la responsabilidad del promotor del ensayo clínico, a diferencia del régimen de responsabilidad previsto en el artículo 1902 CC que responde al criterio de la culpa. El artículo 8.4 del texto legal citado prescinde de este tradicional criterio de imputación de la responsabilidad para atender únicamente al resultado, con la particularidad añadida de que, por la referida presunción iuris tantum, todos los daños en la salud de la persona que participa en el ensayo clínico se entienden producidos por el fármaco experimental objeto del mismo, reafirmando dicha objetivación la circunstancia de que el legislador obligue a los laboratorios o empresas farmacéuticas a contratar un seguro al igual que acontece en otros sectores de la vida en donde el riesgo (periculum) como título de imputación se antepone a la culpa, tal y como ocurre en los sectores de la caza, la navegación aérea o la circulación de vehículos de motor cuando de daños personales se trata aunque sea con matices" (FJ 4).*

La Audiencia Provincial también determina con claridad los requisitos necesarios para que pueda prosperar una acción de responsabilidad civil en los términos siguientes:

> *"En nuestro ordenamiento jurídico para que pueda prosperar una acción de responsabilidad civil, cualquiera que sea el título de imputación que se utilice, precisa siempre de la concurrencia de tres requisitos: una acción en su más amplio sentido, (la dispensa de un medicamento experimental en nuestro caso), un daño (el fallecimiento de la paciente) y una relación de causa efecto entre*

aquella acción y el daño producido, correspondiendo en principio a quien reclama acreditar la concurrencia de estos requisitos" (FJ 4).

Y en cuanto a la peculiar caracterización jurídica de los ensayos clínicos, el tribunal afirma, respecto a los supuestos de responsabilidad objetiva como es el caso de las empresas farmacéuticas o los laboratorios por los ensayos clínicos que promueven:

"el tradicional criterio de la culpa se sustituye por el riesgo (periculum), de suerte que el daño producido no es necesario imputarlo al agente causante del mismo a título de dolo o culpa sino que basta simplemente con que pueda serle atribuido en relación causa-efecto, siendo la nota singular más destacada en este concreto ámbito de responsabilidad objetiva que, en beneficio de la persona que participa en el ensayo clínico, la propia ley ya presume que cualquier empeoramiento en la salud que experimente una persona durante el mismo o en el año siguiente a su finalización, es consecuencia de su participación en dicho ensayo, presunción que admite prueba en contrario si bien corresponderá a la empresa farmacéutica o laboratorio la carga de desvirtuarla" (FJ 4).

Asimismo, el tribunal recoge la naturaleza jurídica de *lex specialis* del precepto relativo a la indemnización mínima en ensayos clínicos del siguiente modo:

"…se sigue el criterio de considerar que la norma contenida en el artículo 8.6 del Real Decreto 223/2004 es lex specialis en esta materia y, que, por ende, no procede la minoración de la indemnización o, la aplicación substitutoria de la normativa (baremo) de tráfico para indemnizar el valor de la muerte de una

persona (86.276,40 €) frente a los 250.000 € que prevé la norma citada. El artículo 8.6 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, prevé que (...) 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. (...)" (FJ 4).

El tribunal reconoce que "ciertamente, el precepto está redactado con mezcla y confusión de términos, ya que habla tanto de coberturas como de indemnizaciones", si bien comparte plenamente el criterio de la Sección 11ª de esta misma Audiencia Provincial, al que se suma, expresándolo como sigue:

"…tampoco puede desconocerse el carácter imprevisible de las lesiones que pueden acontecer a resultas de hechos relacionados con la circulación y que el baremo pretende indemnizar con fundamento en criterios de culpabilidad, con los supuestos de responsabilidad objetiva de daños o lesiones por ensayo clínico controlado, cuando se está investigando por empresas farmacéuticas un nuevo fármaco, (posiblemente sometido a patente de explotación económica futura), pretendiendo la lex specialis, garantizar con las previsiones indemnizatorias relacionadas, un rigor extremo en la selección de los pacientes que se han de someter al

mismo y, un cuidado exquisito con su salud durante el desarrollo del ensayo, que disuada a cualquier laboratorio o farmacéutica de bajar los estándares de exigencia que les son propios. Como indica la Sección 11ª de esta Audiencia, en la sentencia citada, los criterios de especialidad se hacen absolutos…" (FJ 4).

En definitiva, fue constatado y acreditado en sede judicial que el documento de consentimiento informado que fue firmado como requisito de admisibilidad en el ensayo era incompleto, puesto que no advertía sobre la posibilidad de tener una hemorragia cerebral masiva tras la aparición de micro hemorragias previas, lo cual finalmente ocurrió.

Así, en los supuestos de responsabilidad objetiva como es el caso de las empresas farmacéuticas o los laboratorios por los ensayos clínicos de nuevos fármacos que promueven, el tradicional criterio de la culpa se sustituye por el riesgo (periculum), de suerte que el daño producido no es necesario imputarlo al agente causante del mismo a título de dolo o culpa sino que basta simplemente con que pueda serle atribuido en relación causa-efecto, siendo la nota singular más destacada en este concreto ámbito de responsabilidad objetiva que, en beneficio de la persona que participa en el ensayo clínico, la propia ley ya presume que cualquier empeoramiento en la salud que experimente una persona durante el mismo o en el año siguiente a su finalización, es consecuencia de su participación en dicho ensayo, presunción que admite prueba en contrario si bien corresponderá a la empresa farmacéutica o laboratorio la carga de desvirtuarla. En base a todo lo anterior, la AP de Barcelona desestimó el recurso de apelación interpuesto confirmando la sentencia del Juzgado de Primera Instancia n.º 9 de Barcelona de 14 febrero de 2018.

3.2.6.c) Inexistencia de responsabilidad por ausencia de nexo causal

En primer lugar, en lo que concierne a la ausencia de nexo causal que impide la imputación de responsabilidad por el desarrollo de un ensayo clínico, ha de apuntarse la SAP de Barcelona de 28 de diciembre de 2018[396].

En este caso, la AP de Barcelona revocó la sentencia de instancia en el sentido de revocar la imposición de costas a la demandante, si bien confirma la desestimación de la demanda de responsabilidad por participación en un ensayo clínico.

Tal y como se recoge en el relato de hechos probados, la parte demandante presentó una demanda para reclamar el pago de una indemnización de 49.999 euros por el sufrimiento padecido y la prematura muerte de la paciente al entender que traía causa de su participación en el ensayo clínico de un fármaco experimental contra el Alzheimer.

La paciente indicada, de 64 años, presentaba dificultades cognitivas de cuatro años de evolución y estaba diagnosticada de la Enfermedad de Alzheimer (EA) en fase leve (estadio GDS 4), (doc. nº 3 de la demanda) por lo que fue seleccionada para participar en un Ensayo Clínico 'doble-ciego' en el que colaboraban hospitales de todo el mundo. De tal forma:

> *"Este ensayo clínico tenía por objeto estudiar durante 12 semanas la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un medicamento en investigación, SL65.0155-10, a dosis de 0,5 m7g, 2 mg y 8 mg por día comparándolo con placebo (una sustancia que no contiene medicación activa) en pacientes que presentan enfermedad de Alzheimer leve a moderada (EA) y evaluar (...) sus efectos, teniendo*

[396] JUR 2019\90797

dicho ensayo carácter experimental pues ninguna autoridad sanitaria en el mundo había aprobado su uso aunque los estudios previos en animales, la llamada fase preclínica, sugerían que podía ser efectivo en el tratamiento de esta enfermedad (doc. 4). Este Ensayo cumplía con los todos los requisitos exigidos por el entonces vigente RD 223/2004 de 6 de febrero, que regulaba los ensayos clínicos con medicamentos siguiendo las pautas de la Directiva 2001/20/CE sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y contaba con la aprobación de las autoridades sanitarias competentes, y también con la del CEIC…" (FJ 2).

También se indica en el relato de hechos probados contenidos en la sentencia analizada que la paciente

"aceptó libremente participar en este ensayo clínico tras ser adecuadamente informada de su objetivo, riesgos, beneficios y alternativas, debiendo destacarse que, aun siendo una persona capaz para prestar válidamente su consentimiento, esta misma información fue también trasladada a la persona que venía cuidando de ella, concretamente a su hijo Millán quien, como 'cuidador' de su madre, asumía las cargas de acompañarla a las visitas; administrarle el medicamento; servir de fuente de información para los responsables del estudio y mantener al día la 'Tarjeta Diario del Paciente' en la que se anotaban cualesquiera incidencias que pudieran considerarse relevantes (doc. 4)" (FJ 2).

Llegados a este punto, se plantean dos cuestiones esenciales en el pleito como son la idoneidad de la paciente para participar en este ensayo clínico y la validez del consentimiento que prestó. En este sentido, respecto

al consentimiento informado planteó que era "*en exceso genérico y no adaptado a las especificidades propias del ensayo al que iba a ser sometida"*. Y en relación a su idoneidad como paciente, incidió en la circunstancia de que "*tenía algún antecedente médico por depresión que, conforme al propio protocolo del ensayo clínico, desaconsejaba su participación en el mismo".*

A su vez, también son abordadas otras cuestiones de calado como la cantidad de dosis que fue administrada a la paciente o la relación causa efecto entre el empeoramiento *"grave, súbito, e irreversible"* de su enfermedad y la ingesta del medicamento experimental objeto de dicho ensayo.

Cabe destacar los siguientes preceptos que centran el debate jurídico y como motivo de impugnación de la parte recurrente, esto es, la posible infracción del *"artículo 61.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en verdad el artículo 62.3 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, que es la de aplicación en autos por razones temporales)"* , así como el artículo 8 del RD 223/2004, respecto al régimen de responsabilidad objetiva.

Así las cosas, resulta destacable el posicionamiento del tribunal, que manifiesta lo siguiente acerca de la presunción legal:

> *"En relación a la referida presunción legal, conviene recordar que este artículo 62.3 "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 en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el*

daño y nexo entre el ensayo y el daño producido" (en que luego también reproduce el artículo 8.4 del RD 223/2004)" (FJ 4).

Y respecto a la carga de la prueba, enfatiza que:

"el artículo 61 de la Ley del Medicamento, de similar factura al artículo 8.4 del RD 223/2004 RD que regula los Ensayos Clínicos, establece una presunción legal iuris tantum que, aun aceptando prueba en contrario, traslada al Laboratorio la carga de demostrar que los daños sufridos por el partícipe en el ensayo no tienen nada que ver con el medicamento experimental que constituye su objeto (en nuestro caso, el fármaco identificado como SL65.0155.10)" (FJ 4).

Lo anteriormente expuesto permite al tribunal en este caso no considerar que se haya infringido dicha presunción legal, deduciendo que el empeoramiento de la salud de la paciente se debió a causas ajenas a su participación en el referido ensayo clínico y a la ingesta del fármaco experimental que era objeto del mismo.

A mayor abundamiento, el único informe pericial obrante en autos determinó que el referido fármaco "no genera depresión, alucinaciones o déficits cognitivos".

En consecuencia, entendió el tribunal que dicho fármaco no podía ser la causa del brote psicótico sufrido por la paciente poco después de finalizada su participación en el ensayo. Por tanto, el empeoramiento de salud se debió a la propia evolución de la enfermedad que padecía y de las enfermedades comunes que padeció durante el tratamiento. De tal forma, se fija la inaplicación de la presunción de que los daños en la persona

sujeta al ensayo, durante su realización y en el año siguiente, se produjeron a causa del mismo.

Por último, en este caso, ha de reseñarse la apreciación del órgano judicial respecto al criterio de imputación de la responsabilidad en los siguientes términos:

> *"la normativa sectorial sí objetiviza la responsabilidad del promotor del ensayo clínico pues, a diferenciad el artículo 1902 Cc que responde al criterio de la culpa, el citado artículo 8 prescinde de este tradicional criterio de imputación de la responsabilidad para atender únicamente al resultado, con la particularidad añadida de que, por la referida presunción " iuris tantum", todos los daños en la salud de la persona que participa en el ensayo clínico se entienden producidos por el fármaco experimental objeto del mismo, reafirmando dicha objetivación la circunstancia de que el legislador obligue a los Laboratorios a contratar un seguro al igual que acontece en otros sectores de la vida en donde el riesgo (periculum) como título de imputación se antepone a la culpa, tal y como ocurre en los sectores de la caza, la navegación aérea o la circulación de vehículos de motor cuando de daños personales se trata aunque sea con matices" (FJ 4).*

De tal manera, la demanda de indemnización por daños derivados de la participación en el ensayo clínico de un medicamento contra el Alzheimer resultó desestimada al entender el órgano judicial que la paciente era idónea para participar, tenía capacidad para prestar el consentimiento y fue informada de forma adecuada de los fines y riesgos del ensayo. A su vez, no fue apreciada una omisión de aspectos importantes en la hoja de

consentimiento. Esto es, la dosis administrada se encontraba prevista en el protocolo del ensayo y cumplió con los requisitos y controles legales.

En segundo lugar, continuando con el apartado dedicado a la ausencia de nexo causal, debe apuntarse la SAP de 2 marzo de 2020 de Madrid[397] en la que el tribunal ratifica la desestimación de la acción de responsabilidad por fallecimiento de un paciente participante en un ensayo clínico.

En este caso, se dice en la demanda[398] lo siguiente:

> *"en el año 2012 el referido doctor comunicó a su paciente que se estaba probando una nueva sustancia experimental para esa patología, sustancia denominada Sifalimumab, aceptando participar en el ensayo clínico cuya primera sesión tuvo lugar el 23 de julio de 2012 y la ultima el 2 de abril de 2013, falleciendo el marido de la actora el 20 de abril tras encontrarse mal el 16 de abril, ser tratado en el HOSPITAL000 de DIRECCION002 y trasladado al de*

[397] JUR 2020\208398. Esta sentencia fue objeto de recurso de casación ante el Tribunal Supremo, dictándose en consecuencia la STS 1.ª de 20 de julio de 2022 (JUR\2022\255946) de inadmisión del recurso de casación por carencia manifiesta de fundamento al apartarse de los hechos probados y de la "ratio decidendi" de la sentencia recurrida (art. 483.2. 4.º LEC). La inadmisión del recurso extraordinario por infracción procesal se produjo al amparo de lo previsto en la DF 16.ª 1. 5.ª II de la LEC.

[398] En la propia sentencia objeto de análisis se apunta que, "antes de presentarse esta demanda la actora interpuso una querella que dio lugar a las consiguientes actuaciones penales; en las mismas se practicó informe por dos médicos forenses que teniendo cuantos datos les fueron suministrados concluyeron que el fallecimiento se debió a un proceso patológico espontáneo sin relación de causalidad con el ensayo, siendo correcta la praxis médica (folios 2170 y ss. tomo IV, informe de 21 de septiembre de 2015), dando ello lugar al archivo de la causa penal por auto de 21 de diciembre de 2015 del Juzgado de Instrucción nº 1, auto confirmado por otro de la Audiencia Provincial sección 3ª, de 13 de junio de 2016, (folios 2177 tomo IV, doc. nº 33 de la contestación)".

DIRECCION001 donde falleció, sin que se hiciera constar pese a la insistencia de la familia la participación en el ensayo, ni se hiciera autopsia, ni se informase durante el internamiento a la AEMPS, siendo cuarenta días después del óbito cuando el doctor José Luis abrió el LIGE del estudio y comprobó que el paciente estaba en placebo, lo que no se ha podido comprobar además de que no habría datos de varias de las sesiones. Se funda la demanda en la responsabilidad de la promotora del ensayo por vicio en el consentimiento al facilitar un consentimiento informado malicioso y dañino, y por el incumplimiento del contrato una vez hospitalizado el paciente" (AH 1).

De tal forma, se plantea la posible responsabilidad de la promotora del ensayo y se pone en entredicho la existencia de un consentimiento informado válido, si bien el tribunal, como en la sentencia de instancia, determinó la inexistencia de negligencia alguna en la actuación médica en el ensayo clínico y la falta de la relación de causalidad entre el fallecimiento del paciente y el referido ensayo en base a la prueba pericial practicada en el proceso[399].

En efecto, el núcleo esencial de la cuestión debatida es la determinación de la relación de causalidad entre el fallecimiento del paciente y el referido ensayo, para lo que a su vez cita la fundamentación recogida en otras sentencias relacionadas:

[399] El informe de Inspección de la Dirección General de Planificación, Calidad y Consumo de Extremadura de 20 de mayo de 2013 (folios 2167 y ss. tomo IV) señala que el ensayo ha cumplido todos los requisitos, no hay indicios de negligencia o mala praxis, y no hay relación de causalidad entre el fallecimiento y el tratamiento.

"La SAP, Barcelona sección 13ª del 20 de diciembre de 2019 señala a estos efectos: "Con carácter previo a cualquier argumentación, debe citarse el contenido del artículo 8.4 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (hoy ya derogado, pero vigente a la fecha de producción de los hechos y, sin que el artículo 10.1 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 en la actualidad, difiera en nada del texto de la regulación precedente) prevé que, (...) 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 (...)" (FJ 4).

Asimismo, a este respecto, se trae a colación la siguiente sentencia:

"Como indica la sentencia 595/2018 de la sección 14ª de esta Audiencia Provincial, de 28 de diciembre de 2018, recurso 1095/2016, debe recordarse que el artículo 61 de la Ley del Medicamento, de similar factura al artículo 8.4 del Real Decreto 223/2004 que regula los ensayos clínicos, establece una presunción legal iuris tantum que, aun aceptando prueba en contrario, traslada a la empresa farmacéutica o laboratorio la carga de demostrar que los daños sufridos por el partícipe en el ensayo no tienen nada que ver con el medicamento experimental que constituye su objeto (en nuestro caso, el fármaco identificado como gantenerumab).

(...) La normativa sectorial en la materia antes citada (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos) objetiviza la responsabilidad del promotor del ensayo clínico, a diferencia del régimen de responsabilidad previsto en el artículo 1902 CC que responde al criterio de la culpa" (FJ 4).

A su vez, el tribunal incide a lo largo de su fundamentación jurídica en la referida presunción iuris tantum, en virtud de la cual, todos los daños en la salud de la persona que participa en el ensayo clínico se entienden producidos por el fármaco experimental objeto del mismo:

"reafirmando dicha objetivación la circunstancia de que el legislador obligue a los laboratorios o empresas farmacéuticas a contratar un seguro al igual que acontece en otros sectores de la vida en donde el riesgo (periculum) como título de imputación se antepone a la culpa, tal y como ocurre en los sectores de la caza, la navegación aérea o la circulación de vehículos de motor cuando de daños personales se trata, aunque sea con matices. En nuestro ordenamiento jurídico para que pueda prosperar una acción de responsabilidad civil, cualquiera que sea el título de imputación que se utilice, precisa siempre de la concurrencia de tres requisitos: una acción en su más amplio sentido, (la dispensa de un medicamento experimental en nuestro caso), un daño (el fallecimiento de la paciente) y una relación de causa efecto entre aquella acción y el daño producido, correspondiendo en principio a quien reclama acreditar la concurrencia de estos requisitos. En los supuestos de responsabilidad objetiva como es el caso de las empresas farmacéuticas o los laboratorios por los ensayos clínicos que

promueven, el tradicional criterio de la culpa se sustituye por el riesgo (periculum)…" (FJ 4)

Con todo, en este caso específico, el tribunal destaca que el dato más relevante de cuantos se ponen de manifiesto:

"y que tiene incidencia directa en la relación causal y en la presunción legal establecida sobre la misma, es que el paciente estaba sometido a placebo, algo que ni sabía el paciente ni conocía el médico o personal que le trataba al estar diseñado el ensayo bajo el criterio del "doble ciego" tal y como explicó el doctor José Luis en el juicio, siendo el sistema informático el que aleatoriamente otorgaba el tratamiento, su dosis o el placebo a cada uno de los partícipes en el ensayo que se identificaban luego con un número que determinaba en cada sesión el kit de tratamiento que era dispensado. Siendo placebo lo suministrado, esto es, una solución salina inocua, no cabe duda de que se debilita el sentido de la presunción legal, pero en todo caso ningún dato hay en las actuaciones que justifique ni aun indiciariamente que el sometimiento al ensayo tuvo relación alguna con la muerte del paciente" (FJ 4).

Es más, por último, el tribunal añade que aun cuando se hubiera producido alguna infracción administrativa en el ensayo:

"nada indicaría sobre la relación de causalidad entre el fallecimiento del paciente y la administración del placebo que recibía, a no ser que aquella supuesta infracción influyera en forma que no conocemos pues tampoco se indica por la parte" (FJ 4).

En definitiva, la desestimación de la acción se debió a la constatación de ausencia de nexo causal, dado que se "levantó el ciego" del ensayo y se comprobó que fue administrado placebo en este caso sin que se realizara autopsia, no constando que fuera necesaria por no entenderlo así los médicos de la UCI que trataban al sujeto y que pudieron valorar esta medida como no indicada. Y a mayor abundamiento, dado el tiempo transcurrido entre el fallecimiento y la última sesión, 14 días, no era posible considerar una infección nosocomial como causa del óbito.

En tercer lugar, ha de analizarse la SAP de 27 de abril de 2020 de Madrid[400], que recoge un supuesto de fallecimiento de participante por sobreingesta de metotrexato, medicamento de uso común y que era necesario tenerlo pautado con anterioridad como requisito para participar en el estudio, junto con amoxicilina que la víctima se administró sin indicación médica. De tal forma, se produjo una intoxicación por la sobreingesta y mezcla de medicamentos y por causa ajena al fármaco objeto del ensayo, circunstancia que determinó la ausencia de cobertura de la póliza de seguro del ensayo clínico.

Conforme al relato de los hechos de este caso recogido en la sentencia, el ensayo clínico se desarrolló respecto de un producto biológico anti-IL-20, en pacientes con artritis reumatoide activa y respuesta insuficiente a fármacos biológicos anti-TNFa. Así las cosas, en el ensayo clínico era criterio de inclusión y formaba parte del objeto principal del estudio el tratamiento semanal con metotrexato (documento 2 de la demanda), hasta concluir el ensayo, estando prevista su finalización en junio del 2014.

[400]JUR 2020\214765.

Pues bien, pese a la suficiente información sobre la medicación, una paciente del ensayo clínico fue

> *"ingresada en el servicio de medicina interna por sobreingesta de metotrexato por error (folio 266 del historial). -El día 29 de abril tras once horas de ingreso en la UCI se produce el fallecimiento (folio 280 de la historia). -No se llevó a cabo su necropsia" (FJ 1).*

El tribunal procede al análisis jurídico de los presupuestos de la necesaria relación de causalidad como requisito para derivar la responsabilidad contractual, a los efectos del artículo 1101 CC (como de igual modo respecto de la extracontractual, artículo 1902 CC). Así, recoge respecto al nexo causal que

> "cómo se reitera por la jurisprudencia el nexo causal se basa en la doctrina de la causalidad adecuada o eficiente para determinar la existencia de relación o enlace entre la acción u omisión -causa- y el daño o perjuicio resultante -efecto-, de modo que en cada caso pueda concluirse que el acto antecedente, que *se* presenta como causa, tiene virtualidad suficiente para que del mismo se derive, como consecuencia necesaria, el efecto dañoso producido. Determinación del nexo causal que debe inspirarse en la valoración de las condiciones o circunstancias que el buen sentido señale en cada caso como índice de responsabilidad, dentro del infinito encadenamiento de causas y efectos - Sentencias del Tribunal Supremo de 30 de diciembre de 1995, 3 de julio de 1998, 2 de noviembre de 2001, 25 de septiembre de 2003, 5 y 26 de octubre de 2006 y 12 de julio de 2007, entre otras-. A tales efectos la determinación de la causa de los daños es determinante, cualquiera

que sea la acción que se ejercite, extracontractual, contractual y consumidores…[401]" (FJ 2).

Así, partiendo de lo anterior, el tribunal traslada los presupuestos antedichos y considera en este caso que concurre falta de la debida relación de causalidad entre el haber estado incluida la paciente en el referido ensayo clínico (en fase 2b de dosis múltiples, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semana) y su fallecimiento el 29 de abril de 2014, aunque éste se produjera durante la vigencia del mismo, al estar prevista su finalización para junio de 2014.

De tal manera, incidiendo en el nexo causal, afirma lo siguiente:

"*…Debemos de tener en cuenta que el fármaco objeto del ensayo clínico no es causa del fallecimiento, sino la sobreingesta de metrotrexato unido a la amoxicilina, sin que conste, respecto de*

[401] Asimismo, cita la doctrina del TS, sentada en la STS 1.ª de 19 de febrero de 2009 (RJ 2009\1504): "Constituye doctrina de esta Sala que para la imputación de la responsabilidad, cualquiera que sea el criterio que se utilice (subjetivo u objetivo), es requisito indispensable la determinación del nexo causal entre la conducta del agente y la producción del daño (SSTS 11 febrero 1998 ; 3 de junio de 2000 ; 19 octubre 2007), el cual ha de basarse en una certeza probatoria que no puede quedar desvirtuada por una posible aplicación de la teoría del riesgo, la objetivación de la responsabilidad o la inversión de la carga de la prueba (SSTS 17 diciembre 1988 ; 21 de marzo de 2006 ; 30 de mayo 2008 .),añadiendo que la prueba del nexo causal, requisito al que no alcanza la presunción insita en la doctrina denominada de la inversión de la carga de la prueba, incumbe al actor, el cual debe acreditar la realidad del hecho imputable al demandado del que se hace surgir la obligación de reparar el daño causado (SSTS 14 de febrero 1994 ; 3 de junio 2000 , entre otras muchas). Y es evidente que aun pudiendo derivar del mismo hecho acciones distintas -extracontractual, contractual y consumidores- (en un exceso normativo, que más que dotar de seguridad al sistema, lo confunde), el efecto dañoso y la causa que lo produce tienen un origen común para el que no es posible ofrecer soluciones no solo distintas sino contradictorias".

Y también, la STS 1.ª de 11 de marzo de 2020 (RJ 2020\889): *"En cualquier caso, la aplicación de tales preceptos requiere la constatación de una relación de causalidad entre la prestación del servicio y el resultado producido"* (FJ 3).

esta última prescripción médica, así se deriva del informe pericial de la Dra. Azucena "En la causa de la muerte intervinieron dos factores. Por un lado, la persistencia de supresión de médula ósea (…) en este caso la irreversibilidad se puede explicar por la administración concomitante con amoxicilina, que potencia los efectos tóxicos de MTX..." (folio 75). En las aclaraciones de la perito en el acto juicio se manifiesta no haber podido comprobar que el dentista le pautara la amoxicilina (hora 12:19) y, en todo caso, la adquirió por sus propios medios, ajenos al ensayo clínico (hora 12:32).

En conclusión, del examen conjunto de las pruebas, y corroborando lo establecido en la sentencia apelada, no puede tenerse por acreditada la necesaria relación de causalidad entre el ensayo clínico y el fallecimiento de la paciente, por lo que no puede atribuirse responsabilidad de la compañía aseguradora, a los efectos del artículo 8 del RD 233/2004, trascrito en el anterior fundamento, por lo tanto, no procede estimar la alegación primera del recurso" (FJ 3).

También podemos mencionar, la sentencia de la Audiencia Provincial de Madrid de 22 de diciembre de 2021[402], que confirma la desestimación de la acción indemnizatoria ejercitada por la demandante, madre de la paciente, fallecida durante el desarrollo de un ensayo clínico. Mas allá de la cuestión de la legitimación pasiva de las entidades demandadas, que también se analiza con detalle la sentencia, el fundamento de derecho tercero analiza la cuestión del "*nexo causal entre el Ensayo y el fallecimiento del paciente la vulneración del artículo 8 y concordantes del*

[402] Audiencia Provincial de Madrid, Sección 11ª, Sentencia 412/2021 de 22 dic. 2021, Rec. 736/2020

RD 223/ 2004 de 26 de julio y del principio de indemnidad de la víctima."
En el mencionado fundamento señala la AP que:

> *"… bien es verdad que estamos ante una presunción, pero es posible desvirtuarla por prueba en contrario, se invierte la carga de la prueba correspondiendo a la parte demandada acreditar que el fallecimiento no se produjo como consecuencia del ensayo a que venía sometida la paciente, no estamos ante una presunción "iure et de iure".*

Y se remite, además, la sentencia, a otro pronunciamiento de la misma Audiencia:

> *"Esta Audiencia ha tenido ocasión de pronunciarse (…) en el siguiente sentido: ... "Se añade que el apartado 4 del artículo 8 establece una presunción legal 'iuris tantum', que admite prueba en contrario, de que son consecuencia del ensayo aquellos daños que afecten a la salud del paciente y que se manifiesten durante el tratamiento o bien durante el año siguiente desde su terminación. Este precepto, plenamente aplicable al caso enjuiciado, viene a suponer una inversión de los criterios generales sobre carga de la prueba que acoge el artículo 217 de la Ley de Enjuiciamiento Civil , el que hace pechar sobre el demandante "la carga de probar la certeza de los hechos de los que ordinariamente se desprenda, según las normas jurídicas a ellos aplicables, el efecto jurídico correspondiente a las pretensiones de la demanda", imponiendo la desestimación de la demanda si "el tribunal considerase dudosos unos hechos relevantes para la decisión". Por lo tanto, en contra del criterio general, en este pleito se traslada a la aseguradora demandada la carga de demostrar que el fallecimiento del paciente,*

ocurrido a los 15 días desde el inicio del tratamiento, no fue consecuencia del ensayo al que fue sometido..."

A partir de esta premisa entrará a resolver el recurso partiendo del alegado incumplimiento del protocolo que, según el desarrollo argumental, se indica que dio lugar al surgimiento de un efecto adverso grave relacionado con el medicamento que provocó o intervino el fallecimiento de la paciente. Para alcanzar una resolución analiza las tres pruebas periciales aportadas.

Esto es precisamente lo que acontece en este supuesto, donde tras el análisis de la actividad probatoria, la AP de Madrid llega a la conclusión de que no existe nexo causal entre el ensayo y el fallecimiento de la paciente. Entiende, como lo hace el perito judicial que:

"ni la vacuna produce infección por CMV ni la infección por CMV es un efecto secundario de la vacuna. No ha lugar por tanto a implicar la infección por CMV como causa de muerte en relación con la vacuna, lo que supone el rechazo de este motivo alegado por la parte actora."

Se refiere también por la actora y en base al informe pericial a que la precipitación de la muerte de la paciente se debió a la aparición de plaquetopenia debido al ensayo clínico al que fue sometida al considerarlo como un efecto secundario. Pero esta causa también es rebatida y esta Sala está de acuerdo con la conclusión contraria adoptada por el resto de pruebas periciales, las que vienen a indicar que la trombopenia, considerada como una disminución del número de las plaquetas, ocurre en todos los pacientes que reciben un trasplante mieloablativo como el que recibió la paciente MNBM en el curso normal del tratamiento de su

enfermedad. Es una parte inherente al procedimiento, al igual que la producción de leucopenia…"

Luego, es importante considerar, que, a pesar de las previsiones de la norma, y de la presunción establecida, como acontece en el supuesto señalado, se trata de una presunción que puede ser desvirtuada.

3.3. Responsabilidad administrativa

En cuanto a la responsabilidad administrativa, en concreto a las acciones sancionadoras por parte de las autoridades el artículo 54, recogido en el capítulo XIII del RDEC remite en los supuestos de infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos al TRMPS que determina que constituyen infracciones administrativas las que aparecen previstas en el capítulo II del título IX del texto refundido de la LGURMP y serán sancionadas de acuerdo con lo establecido en el artículo 114 de ese mismo texto refundido.

Por tanto, si acudimos a dicha norma el artículo 111 es relativo a infracciones en materia de medicamentos y el 114 recoge las sanciones aplicables. En lo no contemplado por esta Ley será de aplicación las disposiciones en materia sancionadora prevista en la Ley 39/2015 de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de Administraciones Públicas.

Se trata, como no puede ser de otra forma, de responsabilidad vinculada a obligaciones concretas en relación a distintos aspectos de los ensayos clínicos.

3.3.1. *Infracciones.*

Las infracciones en materia de investigaciones clínica serán objeto de sanciones administrativas siempre que haya instruido previamente el pertinente expediente. Ello sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir, si bien como recoge el artículo 110. 3 del TRLGURM no se podrá imponer, en ningún caso, una doble sanción por los mismos hechos y en función de los mismos intereses públicos protegidos.

El artículo 111 que desarrolla las infracciones en materia de medicamentos las clasifica en leves, graves y muy graves según varios criterios como son: gravedad de la alteración sanitaria y social, reincidencia, riesgos para la salud y generalización de la infracción.

Entre las infracciones leves se encuentran la falta de aportación o datos que exista obligación de aportar por cuestiones sanitarias, económicas, técnicas o administrativas; falta de colaboración con autoridades sanitarias en labores de vigilancia, control o inspección, no proporcionar por parte de los laboratorios farmacéuticos información de fichas técnicas a facultativos sanitarios que lo soliciten antes de la comercialización y también la falta de cumplimiento de determinados requisitos en materia de sustitución de medicamentos, cumplimentación de datos o dispensación de medicamentos.

Además, la ley recoge hasta treinta y siete actuaciones constitutivas de infracciones graves. Se tipifican como graves y más relacionadas directamente con los ensayos e investigación clínica , entre otras: el incumplimiento por parte del promotor de los plazos de comunicación a las autoridades sanitarias de las reacciones adversas graves e inesperadas

ocurridas en un ensayo clínico o de la obligación de la publicación de los resultados de un ensayo; realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa o sin contar con el consentimiento del sujeto del ensayo o no comunicar por parte del promotor de un ensayo clínico, a las autoridades sanitarias, las reacciones adversas ocurridas en el desarrollo del mismo o los informes periódicos de seguridad; falta de controles de calidad exigidos en las normas; dificultar la labor inspectora; modificación por parte del titular, sin autorización previa o notificación, según proceda, cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento; incumplimiento por el promotor o investigador de un ensayo clínico, las obligaciones establecidas para cada uno de ellos en la legislación vigente, cuando el hecho en razón de los criterios contemplados en este artículo no merezca la calificación de muy grave o incumplimiento del promotor de su obligación de publicar los resultados de un ensayo clínico según criterios del articulo 62; aportación por el Comité Ético de Investigación Clínica o las autoridades sanitarias información en relación con el ensayo clínico no veraz. Además, el precepto recoge incumplimientos graves relativos a cuestiones de dispensación y prescripción de medicamentos y labores de farmacovilancia, así como incumplimiento de obligaciones relativas al fabricante de medicamentos que no son propiamente el objeto del presente trabajo.

El apartado c) contempla las infracciones muy graves y, en lo que a ensayos clínicos se refiere cabe destacar como infracciones muy graves la realización de ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa o sin contar con el consentimiento del sujeto del ensayo o, en su caso, de su representante legal; el incumplimiento, por parte del investigador, del deber de información sobre el ensayo clínico a quien participa como sujeto

del mismo; 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; incumplir, el promotor o investigador de un ensayo clínico, las obligaciones establecidas para cada uno de ellos en la legislación vigente cuando suponga perjuicio en los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos; incumplimiento de la obligación de suscribir un seguro, aval o garantía financiera equivalente en los supuestos exigidos por esta ley. Como se podrá comprobar, en la jurisprudencia encontramos ejemplos de sanciones por la comisión de este tipo de infracciones.

De igual forma el texto refundido contempla en sus artículos siguientes, infracciones relativas a productos sanitarios (artículo 112) que también clasifica en leves, graves y muy graves atendiendo a los criterios de riesgo para la salud, cuantía del eventual beneficio obtenido, gravedad de la alteración sanitaria y social producida, generalización de la infracción y reincidencia e infracciones en materia de productos cosméticos y productos de cuidado personal (artículo 113) calificadas igualmente en leves, graves y muy graves según los criterios citados para productos sanitarios.

Todas estas infracciones pueden aparecer como consecuencia de inspecciones que se lleven a cabo en el sistema del promotor o en inspecciones de un ensayo clínico determinado[403]. Corresponde el ejercicio de la potestad sancionadora a la Administración General del Estado o a las CCAA que ostentan la función inspectora. Las inspecciones serán bien

[403]AGUADO MENENDEZ, Carmen: "Inspecciones de ensayos clínicos con medicamentos" en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 320-326.Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf

específicas o motivadas (inspecciones que se realizan a petición de una autoridad reguladora para aclarar determinados aspectos en la realización de un EC) o *sistemáticas* (inspecciones que se realizan de forma rutinaria, se llevan a cabo con carácter periódico para comprobar el cumplimiento).

En líneas generales, en estas inspecciones se pretenden comprobar aspectos del sistema del promotor en términos de: garantía y control del protocolo, normativa aplicable, normas de BPC y normativa de datos. Se trata de obligaciones relacionadas con el artículo 39 del RDEC donde vienen establecidas sus responsabilidades en relación con el personal y la organización, los equipos e instalaciones y los procedimientos normalizados de trabajo.

También puede realizarse la inspección, como adelantamos, en un ensayo concreto, para comprobar su efectiva realización y que los datos se han registrado, generado y documentado según lo establecido en el protocolo. Estas inspecciones pueden incluir a una Organización de Investigación por Contrato si el promotor hubiese delegado alguna de sus responsabilidades. En estos supuestos, además, se verificará el cumplimiento de aspectos administrativos y legales del ensayo en cuestión, cumplimiento de las normas de BPC por el sistema de muestras del medicamento investigado, tratamiento de datos, monitorización del ensayo y seguridad y comunicación de acontecimientos adversos; se vigilan también las publicaciones para ver si se están realizando en medios acreditados, las auditorias llevadas a cabo y la comprobación de la custodia de la documentación del ensayo.

Además, podrán derivarse infracciones como consecuencia de inspecciones llevadas a cabo en centros de investigación. Éstas, tienen como objetivo fundamental la comprobación de cumplimentaciones de

aspectos legales y administrativos, de la documentación del ensayo, consentimiento informado de los sujetos participantes y en general del ajuste a protocolos y normas de BPC.

Como es posible comprobar, tanto el RDEC como el TRLGURM se centran en la protección de los derechos del paciente, la calidad de los resultados obtenidos y del medicamento en cuestión y son especialmente exigentes con el cumplimiento de las obligaciones de información y seguridad, describiendo una serie de infracciones que podrán determinarse tras un procedimiento de inspección y que, en el caso de ser cometidas, tendrán como consecuencia sanciones leves, graves o muy graves como recogemos a continuación.

3.3.2. *Sanciones*

Todas las infracciones que hemos señalado en el apartado precedente llevan aparejadas algún tipo de sanción que se contemplan en el artículo inmediatamente posterior (artículo 114). Estas sanciones, por regla general, son de tipo económico, multas, que vendrán graduadas según, al igual que las infracciones del artículo 111, en grado mínimo, medio y máximo acordes a 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"[404]

Así, encontramos que las infracciones leves podrán ser sancionadas con multas de grado mínimo (hasta 6.000 euros), medio (desde 6.001 a 18.000 euros) o grado máximo (desde 18.001 a 30.000 euros). En el caso de infracciones graves, las multas serán de grado mínimo (desde 30.001 a 60.000 euros), medio (desde 60.001 a 78.000 euros) o máximo (desde 78.001 a 90.000 euros). En supuestos de infracciones muy graves también encontramos tres grados y las multas oscilarán desde los 90.001 a 300.000 euros (grado mínimo), de 300.001 a 600.000 euros (grado medio) y desde 600.001 a 1.000.000 de euros, pudiendo sobrepasar dicha cantidad hasta alcanzar el quíntuplo del valor de los productos o servicios objeto de la infracción (máximo).

Estas previsiones serán también de aplicación para las infracciones en los supuestos de productos sanitarios y cosméticos según lo dispuesto en los articulo 112 y 113 mencionados en el apartado anterior.

Las autoridades pertinentes también podrán llevar a cabo, según el artículo 109 medidas cautelares de suspensión del ensayo clínico si considerasen que existe un riesgo inminente y grave para la salud, una alteración de las condiciones de su autorización o un incumplimiento de los principios éticos recogidos en el artículo 60 del TRLGURM[405].

[404] Art.111 TRLGURM.
[405] Art. 59 TRLGURM.

3.3.3. *Necesidad de acreditación del nexo causal: en especial la responsabilidad por incumplimiento de la lex artis ad hoc.*

Respecto de la necesidad de acreditar el nexo causal, el TSJ de Madrid en su sentencia de 14 de julio de 2022[406] desestima el recurso contencioso administrativo interpuesto contra la desestimación presunta de la reclamación de responsabilidad patrimonial planteada ante un posible caso de deficiente asistencia sanitaria. Así, determina la conformidad a derecho de la denegación de responsabilidad patrimonial solicitada, siendo analizados los requisitos de la responsabilidad patrimonial en el ámbito sanitario.

De tal forma, el tribunal resulta taxativo al afirmar que, para derivarse obligación de indemnizar, siguiendo criterio sentado por el Tribunal Supremo resulta preciso que haya una relación de nexo causal entre la actuación médica y el daño recibido, y que éste sea antijurídico:

> *"En lo que se refiere a la responsabilidad derivada de asistencia sanitaria, la jurisprudencia ha matizado la aplicación del instituto en dicho ámbito poniendo de manifiesto al respecto, la STS, Sala 3ª, de 10 de mayo de 2005, recurso de casación 6595/2001, en su FJ 4º, que: "...como este Tribunal Supremo tiene dicho en jurisprudencia consolidada -y que, por lo reiterada, excusa la cita- el hecho de que la responsabilidad extracontractual de las Administraciones públicas esté configurada como una responsabilidad objetiva no quiere decir, ni dice, que baste con haber ingresado en un centro hospitalario público y ser sometido en el mismo al tratamiento terapéutico que el equipo médico*

[406] JUR\2022\279312.

correspondiente haya considerado pertinente, para que haya que indemnizar al paciente si resultare algún daño para él. Antes, al contrario: para que haya obligación de indemnizar es preciso que haya una relación de nexo causal entre la actuación médica y el daño recibido, y que éste sea antijurídico, es decir: que se trate de un daño que el paciente no tenga el deber de soportar", debiendo entenderse por daño antijurídico, el producido "(cuando) no se actuó con la diligencia debida o no se respetó la lex artis ad hoc"" (FJ 6).

En consecuencia, lo único que resulta exigible a la Administración Sanitaria:

"es la aplicación de las técnicas sanitarias en función del conocimiento de la práctica médica, sin que pueda sostenerse una responsabilidad basada en la simple producción del daño, puesto que en definitiva lo que se sanciona en este tipo de responsabilidad es una indebida aplicación de medios para la obtención de resultado, que en ningún caso puede exigirse que sea absolutamente beneficioso para el paciente (STS Sección 6ª Sala C-A, de 7 marzo 2007)" (FJ 6).

Con todo, el tribunal continúa citando jurisprudencia del Tribunal Supremo y deja anotada la relevante diferencia entre la obligación de medios y la obligación de resultados en el ámbito sanitario, exponiendo lo siguiente:

"En la mayoría de las ocasiones, la naturaleza jurídica de la obligación de los profesionales de la medicina no es la de obtener en todo caso la recuperación de la salud del enfermo, obligación del

resultado, sino una obligación de medios, es decir, se obligan no a curar al enfermo, sino únicamente a dispensarle las atenciones requeridas, según el estado de la ciencia (SSTS de 4 de febrero y 10 de julio de 2002 y de 10 de abril de 2003)" (FJ 6).

En definitiva, el título de imputación de la responsabilidad patrimonial por los daños o perjuicios generados por el funcionamiento normal o anormal de los servicios de asistencia sanitaria:

"no consiste sólo en la actividad generadora del riesgo, sino que radica singularmente en el carácter inadecuado de la prestación médica llevada a cabo, que puede producirse por el incumplimiento de la lex artis o por defecto, insuficiencia o falta del servicio. A lo anterior hay que añadir que no son indemnizables los daños que se deriven de hechos o circunstancias que no se hubiesen podido evitar o prever según el estado de los conocimientos de la ciencia o de la técnica existentes en el momento que se producen aquéllos, de suerte que si la técnica empleada fue correcta de acuerdo con el estado del saber, el daño producido no sería indemnizable por no tratarse de una lesión antijurídica sino de un riesgo que el paciente tiene el deber de soportar y ello aunque existiera un nexo causal.

En la asistencia sanitaria el empleo de la técnica correcta es un dato de gran relevancia para decidir si hay o no relación de causalidad entre el funcionamiento del servicio público y el resultado producido ya que cuando el acto médico ha sido acorde con el estado del saber, resulta extremadamente complejo deducir si a pesar de ello causó el daño o más bien pudiera obedecer a la propia enfermedad o a otras dolencias del paciente" (FJ 6).

Así las cosas, queda fijado por el tribunal que al paciente se le dispensaron los medios necesarios para tratar su dolencia de la mejor manera posible, sin que pudiera reprocharse a la Administración sanitaria su fallecimiento, dado que ese desenlace era el esperable en cualquier caso debido a su dolencia. Asimismo,

> *"…al someterse a los ensayos clínicos el paciente firmó los oportunos consentimientos informados, extremo que no es negado por la actora, con lo que no existe infracción de la Ley 41/2002, de autonomía del paciente" (FJ 10).*

En segundo lugar, focalizando más en la delimitación jurisprudencial de la *lex artis ad hoc* en el ámbito de los ensayos clínicos, cabe anotar la STSJ de Cataluña de 23 de marzo de 2004[407], la cual denegó la indemnización solicitada por daños y perjuicios ocasionados por experimento de salud con un nuevo fármaco con un paciente.

En este caso, no se produce infracción alguna, dado que

> *"…aun admitiendo que la selección del actor para el relatado ensayo clínico no fuese correcto dados sus antecedentes suicidas, su recurso no puede prosperar (nunca ha solicitado indemnización por haber sido sometido a ese experimento) por estar acreditado que, en realidad, y en virtud de la técnica utilizada en aquel ensayo el nuevo fármaco no le fue suministrado en ningún momento pues se le siguió tratando con su medicamento habitual y, lo que resulta decisivo, ninguna secuela o agravación de su enfermedad se le ha seguido de su voluntario sometimiento, en su lógico deseo de curar*

[407] JUR\2004\146213.

o de mejorar su salud, al repetido ensayo que, se insiste, en su caso, no tuvo lugar".

Por otro lado, en tercer lugar, la STSJ de Galicia, de 25 de mayo de 2011[408] sí declara el derecho a indemnización por deficiente asistencia sanitaria, revocando la SJCA nº 1 de Santiago de Compostela de 1 de septiembre de 2009[409], y estima parcialmente el recurso contencioso-administrativo interpuesto.

En este caso, el marido de la recurrente falleció en la unidad de cuidados intensivos por fracaso multiorgánico, si bien no pudo atribuirse el fallecimiento del paciente al ensayo clínico.

Respecto al consentimiento para ser sometido a la intervención de trasplante renal de donante cadáver, en el documento presentado no se especifican al menos los riesgos típicos que comportaba la operación. Aunque el paciente conocía y sabía que iba a ser sometido a una operación de trasplante renal, pues estaba en lista de espera, y sabía que ese tratamiento era el adecuado para tratar su enfermedad, estos datos no eliminaban la necesidad de demostrar que hubo una información previa al consentimiento prestado para llevar a cabo esta práctica médica[410]. En cualquier caso, el paciente fallecido fue sometido a un trasplante renal de

[408] JUR\2011\224632.

[409] Autos de Procedimiento Ordinario número 435/09.

[410] La Administración no ha probado que haya informado previamente al paciente o a sus familiares sobre una posible mortalidad por cardiopatía isquémica. El documento de autorización que obra unido al expediente no describe los riesgos típicos de la intervención quirúrgica a la que iba a someterse el esposo de la recurrente, lo que impide saber si la expresión que se inserta en este documento, de que el paciente conoce los riesgos que comporta, se debe a un simple formulismo o a una realidad. Indemnización por daño moral.

donante de cadáver, si bien precisó hemodiálisis hasta el día 28 de marzo de 2003.

Adicionalmente, se pautó régimen de inmunosupresión con el

> *"…protocolo de ensayo clínico "Terra" con tracolimus, sirolimus y prednisona, aunque para aplicar este protocolo ni el enfermo ni su familia dieron consentimiento alguno, ni fueron informados de que dicho protocolo se pretendía ensayar en el paciente, no observándose entonces las garantías en cuanto a la correcta obtención del consentimiento informado según lo contemplado en el artículo 12 del RD 767/1993, cuando por otra parte cada uno de los medicamentos pautados al paciente en este protocolo tenía graves contraindicaciones de las que ni el enfermo ni su familia fueron advertidos… No consta en la historia clínica del paciente que se hayan controlado los factores de riesgo presentes en los periodos de insuficiencia renal y diálisis. No consta que se haya practicado un screening de cardiópata pre transplante renal ni que se haya analizado la estructura y función del ventrículo izquierdo antes del trasplante" (FJ 1).*

En cuanto a los requisitos legales del consentimiento para someterse al ensayo clínico, se recoge en la sentencia lo siguiente:

> *"…estas exigencias fueron cumplidas por la Administración en el presente caso, como se puede comprobar a la vista del documento -protocolo FG-506-02-39 "Terra"- que obra incorporado al expediente administrativo (folios 119-125). Este documento aparece firmado y fechado por el propio paciente el día de la intervención de trasplante renal, declarando haber sido informado*

en detalle sobre la naturaleza, significado y posibles riesgos del ensayo clínico, que entendía la información que le fue proporcionada, pudiendo hacer preguntas sobre el estudio, que entendía que su participación en ese ensayo era totalmente voluntaria y que podía retirarse de él en cualquier momento sin que ello repercutiese en sus cuidados médicos y sin que tener que dar explicaciones…"

De esta manera, en el caso del ensayo clínico, en el documento de consentimiento informado ya se hace constar que se proporciona al paciente una hoja de información, y que se le informa de que su participación es totalmente voluntaria y que puede retirase en cualquier momento,

"…lo cual no consta que hubiese hecho el marido de la actora durante los trece días siguientes desde que tuvo lugar la operación de trasplante, y por tanto desde que se sometió al ensayo clínico hasta el momento de su fallecimiento. Y ello a pesar de que durante todo ese tiempo ha podido valorar su interés en mantenerse o no sometido al ensayo, conociendo como conocía los riesgos e inconvenientes que comportaba, pues se hacían constar en la hoja de información que le fue entregada ese mismo día" (FJ 3).

Atendiendo al riesgo y a la carga de la prueba, el tribunal destaca a su vez que, atendiendo a los datos existentes:

"…no se puede atribuir el fallecimiento del paciente al ensayo clínico, pues en primer lugar no se puede afirmar que el tratamiento inmunosupresor se iniciase con posterioridad al día 28 de marzo de 2003. Debe tenerse en cuenta que el ensayo clínico al que se

sometió el paciente consistía en una combinación de fármacos inmunosupresores para evitar que su cuerpo rechazase el órgano que iba a recibir. Este estudio se prolongaría durante seis meses "comenzando el día del trasplante", como así se indica en el protocolo de actuación.

Pero es que, además, y en segundo lugar, es la propia apelante la que ha venido insistiendo a lo largo de todo el procedimiento, y en esta alzada, que la cardiopatía isquémica es un factor de riesgo muy elevado en el trasplante, y de hecho las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el enfermo con trasplante renal…" (FJ 4).

A mayor abundamiento, el tribunal se detiene a comprobar los riesgos que comporta la participación en el ensayo clínico "Terra", derivándose con claridad que

"la participación en este ensayo no implicaba riesgo de enfermedades cardiovasculares ni riesgo de cardiopatía isquémica. En el protocolo del ensayo clínico se dice, en cuanto a las contraindicaciones de los fármacos empleados en el estudio (tracrolimus y sirolimus), que deprimen el sistema inmune por lo que pueden aumentar el riesgo de infección bacteriana, fúngica y viral, y que a largo plazo pueden aumentar la incidencia de cáncer; que además todos los fármacos se asocian con una posible toxicidad. Tracolimus puede afectar al sistema nervioso, riñones y a la glucemia. MMF puede causar efectos secundarios graves en el aparato digestivo, y sirolimus puede afectar a la concentración de lípidos en sangre, capacidad coagulación de la sangre, la producción de eritrocitos, diarrea, acné y dolores articulares…por lo que el

fallecimiento del esposo de la actora no fue consecuencia del sometimiento al ensayo clínico" (FJ 4).

En cuarto lugar, continuando el análisis de los requisitos legales que se precisan para considerarse una infracción de las buenas prácticas sanitarias en los ensayos clínicos con medicamentos, en la STSJ de Madrid, de 20 de marzo de 2014[411] se ventila un caso de fallecimiento de paciente como consecuencia de sometimiento a ensayo clínico en hospital, donde los reclamantes no plantean un problema de deficiente praxis sanitaria, no achacando error o negligencia alguna en el proceso asistencial, sino que solicitan una indemnización por el óbito de la paciente durante su participación en un ensayo clínico. En definitiva, el tribunal acaba constatando falta de acreditación de infracción de la lex artis ad hoc e indemnización improcedente, desestimándose así el recurso interpuesto.

Los hechos se anotan a continuación, dado el detalle con que se recoge en autos y en la sentencia analizada: la paciente fue diagnosticada en febrero de 2005 en el HSO de Linfoma no Hodgkin (LNH) folicular grado I, estadio IV A. Para su tratamiento, se le ofreció, y ella aceptó, participar en el ensayo clínico denominado Estudio prospectivo no aleatorizado, multicéntrico, para valorar la eficacia, duración de respuesta y toxicidad de rituximab como tratamiento de primera línea en combinación con fludarabina y ciclofosfamida y como tratamiento de mantenimiento en pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin folicular (código LNHF-03), que se estaba desarrollando en esos momentos.

En el seno de dicho ensayo clínico, la paciente recibió un tratamiento de 6 ciclos con quimioterapia tipo FCR (fludarabina + ciclofosfamida +

[411]JUR\2014\107726.

rituximab), que se iniciaron el 01/03/05 y terminaron el 01/08/05. En reevaluación clínico-radiológica realizada en mayo/05, tras el tercer ciclo, la paciente mostró remisión completa. En nueva reevaluación clínico-radiológica y medular efectuada en agosto/05, tras finalizar los 6 ciclos, se comprobó remisión completa morfológica, molecular, citogenética y por citometría de flujo. Dada la excelente respuesta obtenida, se decidió continuar con el tratamiento de mantenimiento para reducir el riesgo de recaída (aumentar el periodo de supervivencia libre de progresión), con buen pronóstico en cuanto a supervivencia (superior a 10 años), administrándosete el primer curso de rituximab en diciembre/05, el segundo en mayo/06 y el tercero en noviembre/06. En Las reevaluaciones clínicas, radiológicas y morfológicas de médula ósea realizadas antes de cada ciclo de mantenimiento, la paciente se mantenía en remisión completa.

Sin embargo, tras 10 días con fiebre y clínica de infección de vías respiratorias altas, el 27/03/07 la paciente acudió al HSO, donde en Rx de tórax se apreció infiltrado intersticial en base pulmonar derecha y posible en base izquierda. La paciente no quiso ingresar, por lo que siguió tratamiento antibiótico de forma ambulatoria. El 29/03/07 acudió a Urgencias por empeoramiento del estado general, persistencia de fiebre y tos con expectoración, por lo que fue ingresada. En los dos días siguientes su estado general se deterioró de forma marcada (…), falleciendo el 25/04/07.

Dado lo anterior, el tribunal determina los requisitos que han de cumplirse para proceder a la exigencia de la responsabilidad y, de manera particular, la sanitaria, planteando lo siguiente:

> *"…cuando se trata de reclamaciones derivadas de la actuación médica o sanitaria, la jurisprudencia viene declarando que no resulta suficiente la existencia de una lesión (que llevaría la responsabilidad objetiva más allá de los límites de lo razonable), sino que es preciso acudir al criterio de la Lex Artis como modo de determinar cuál es la actuación médica correcta, independientemente del resultado producido en la salud o en la vida del enfermo ya que no le es posible ni a la ciencia ni a la Administración garantizar, en todo caso, la sanidad o la salud del paciente…" (FJ 4).*

Y finaliza manifestando su improcedencia tras el análisis de los informes obrantes en el expediente:

> *"…a la vista de la prueba aportada a autos, se reitera, es lo cierto que no queda acreditado en modo alguno que la asistencia prestada a la parte actora, cual determinan coincidentemente los informes técnico-periciales aportados a autos, quebrantara la lex artis ad hoc aplicable al caso... De cuanto antecede, por tanto, se desprende la procedencia de desestimar el recurso origen de las presentes actuaciones, sin perjuicio de las acciones que, en su caso, puedan entablarse en relación con la citada póliza de seguro y eventual responsabilidad del promotor del ensayo, codemandado en las presentes actuaciones" (FJ 9).*

En quinto lugar, la STSJ de Madrid de 14 de junio de 2019[412] desestimó un recurso contencioso-administrativo interpuesto contra una resolución

[412] JUR\2019\306662.

presunta del Servicio Madrileño de Salud, la cual desestimó a su vez una reclamación de responsabilidad patrimonial.

En este caso, como se recoge en el relato de la sentencia, la indemnización de los daños y perjuicios deriva del fallecimiento de un paciente, esposo y padre de las recurrentes, a consecuencia del retraso en el diagnóstico de un cáncer de páncreas producido por reacción adversa a la toma de 50 mg/día de sitagliptina durante más de tres años, que recibió como participante en el ensayo clínico TECOS sin haber sido debidamente informado de los riesgos.

Pues bien, en cuanto al daño antijurídico, el tribunal trae a colación la Sentencia del Tribunal Supremo, de 15 de marzo de 2011, con cita de la de 1 de julio de 2009, en la que declara que

> *"no todo daño causado por la Administración ha de ser reparado, sino que tendrá la consideración de auténtica lesión resarcible, exclusivamente, aquella que reúna la calificación de antijurídica, en el sentido de que el particular no tenga el deber jurídico de soportar los daños derivados de la actuación administrativa". Y añade que, conforme a la sentencia del Tribunal Supremo de 25 de septiembre de 2007, "la viabilidad de la responsabilidad patrimonial de la Administración exige la antijuridicidad del resultado o lesión siempre que exista nexo causal entre el funcionamiento normal o anormal del servicio público y el resultado lesivo o dañoso producido". Finalmente, insiste en que "es doctrina jurisprudencial consolidada la que sostiene la exoneración de responsabilidad para la Administración, a pesar del carácter objetivo de la misma, cuando es la conducta del propio perjudicado o la de un tercero la única determinante del daño producido aunque hubiese sido incorrecto el*

funcionamiento del servicio público (Sentencias, entre otras, de 21 de marzo , 23 de mayo , 10 de octubre y 25 de noviembre de 1995 , 25 de noviembre y 2 de diciembre de 1996 , 16 de noviembre de 1998 , 20 de febrero , 13 de marzo y 29 de marzo de 1999)" (FJ 2).

Y respecto a la relación de causalidad entre el hecho que se imputa a la Administración y el daño producido, el tribunal reseña que:

"se ha de señalar que el concepto de relación causal se reduce a fijar qué hecho o condición puede ser considerado como relevante por sí mismo para producir el resultado final, como presupuesto o "conditio sine qua non" , esto es, como acto o hecho sin el cual es inconcebible que otro hecho o evento se considere consecuencia o efecto del anterior, aunque es necesario además que resulte normalmente idóneo para determinar aquel evento o resultado teniendo en consideración todas las circunstancias del caso, hasta alcanzar la categoría de causa adecuada, eficiente y verdadera del daño (sentencias del Tribunal Supremo de 26 de septiembre de 1998 y de 16 de febrero de 1999, entre otras)" (FJ 2).

El tribunal continúa perfilando la institución jurídica de la responsabilidad aplicable, incidiendo en el carácter objetivo de la responsabilidad patrimonial:

"…la doctrina jurisprudencial -por todas, la sentencia del Tribunal Supremo de 9 de diciembre de 2008- tiene declarado que "(...) el carácter objetivo de la responsabilidad patrimonial no impide que, para su exigencia, como señala la sentencia de 7 de febrero de 2006, sea imprescindible que exista nexo causal entre el funcionamiento normal o anormal del servicio público y el resultado

lesivo o dañoso producido. A tal efecto, la jurisprudencia viene modulando el carácter objetivo de la responsabilidad patrimonial, rechazando que la mera titularidad del servicio determine la responsabilidad de la Administración respecto de cualquier consecuencia lesiva relacionada con el mismo que se pueda producir, lo que supondría convertir a la Administración en aseguradora universal de todos los riesgos, con el fin de prevenir cualquier eventualidad desfavorable o dañosa para los administrados que pueda producirse con independencia del actuar administrativo, siendo necesario, por el contrario, que esos daños sean consecuencia del funcionamiento normal o anormal de la Administración (Ss. 14-10-2003 y 13-11- 1997). La concepción del carácter objetivo de la responsabilidad patrimonial que se mantiene por la parte recurrente no se corresponde con la indicada doctrina de esta Sala y la que se recoge en la sentencia de 22 de abril de 1994 , que cita las de 19 enero y 7 junio 1988, 29 mayo 1989 , 8 febrero 1991 y 2 noviembre 1993 , según la cual: "esa responsabilidad patrimonial de la Administración se funda en el criterio objetivo de la lesión, entendida como daño o perjuicio antijurídico que quien lo sufre no tiene el deber jurídico de soportar, pues si existe ese deber jurídico decae la obligación de la Administración de indemnizar" (en el mismo sentido sentencias de 31-10-2000 y 30-10-2003)" (FJ 3).

De tal forma, el tribunal en su sentencia recoge también el criterio de la "lex artis" como modo de determinar cuál es la actuación médica correcta, independientemente del resultado producido en la salud o en la vida del enfermo,

> *"…ya que no le es posible ni a la ciencia ni a la Administración garantizar, en todo caso, la sanidad o la salud del paciente, de manera que, si el servicio sanitario o médico se prestó correctamente y de acuerdo con el estado del saber y de los medios disponibles, la lesión causada no constituiría un daño antijurídico - sentencia del Tribunal Supremo de 14 de octubre de 2002, con cita de la de 22 de diciembre de 2001"(FJ 3).*

En cuanto a la adecuación o no de los trámites relacionados con el ensayo clínico, el tribunal no alberga dudas, puesto que considera acreditado que en este caso se cumplieron los requisitos de idoneidad en relación con los objetivos propuestos:

> *"…que era la evaluación de los sucesos cardiovasculares tras el tratamiento con sitagliptina en pacientes con diabetes mellitus de tipo II y control glucémico inadecuado, y la exhaustiva información que recibió don Valeriano, el cual firmó el documento de consentimiento informado, que ha sido aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y por el Comité Ético de Investigación Clínica, sin que a dicho documento le sea reprochable que no incluyera el cáncer de páncreas entre los riesgos del estudio, por cuanto que no existía razones, ni existen en este momento, para incluirlo entre los riesgos del tratamiento con sitagliptina versus placebo, ni entre los efectos adversos del medicamento Januvia" (FJ 10).*

Al mismo tiempo, el tribunal afirma que no queda justificado en este proceso que el paciente

> *"…hubiese padecido pancreatitis a consecuencia del tratamiento con sitagliptina, ni la existencia de relación de causalidad entre la administración de dicho medicamento con el cáncer de páncreas que produjo su fallecimiento, ni que se le hubiese informado incompleta o incorrectamente de los riesgos del ensayo clínico TECOS o de los efectos adversos de la sitagliptina, se ha de concluir que las recurrentes no han acreditado los presupuestos determinantes de la responsabilidad patrimonial que reclaman, por lo que no resulta procedente estimar el presente recurso contencioso administrativo" (FJ 10).*

Y en sexto lugar, la STSJ de Madrid, de 3 de octubre de 2024[413], que desestima el recurso contencioso-administrativo interpuesto contra la resolución presunta del Viceconsejero de Asistencia Sanitaria y Salud Pública, declarando así la conformidad a derecho de la denegación de una reclamación por responsabilidad patrimonial de la Administración por la defectuosa asistencia sanitaria prestada a un paciente en un hospital con resultado de fallecimiento.

La desestimación se basa en la conformidad a derecho de la denegación de indemnización por la defectuosa asistencia sanitaria prestada a un paciente con resultado de fallecimiento. Así, no cabe apreciar mala praxis en el tratamiento del paciente a lo largo de la evolución de su enfermedad, ni considerarse que exista retraso en la quimioterapia porque se le mantuvo en tratamiento con lenalidomida hasta poder incluirle en algún ensayo clínico. Y hasta los últimos días de su vida, en que debían priorizarse las medidas de control, estuvo recibiendo quimioterapia.

[413] JUR\2024\482911.

En este caso, el tribunal recoge doctrina jurisprudencial ya reseñada al respecto de la responsabilidad patrimonial, así como otras en materia de la denominada como doctrina de la pérdida de oportunidad. En este sentido, pueden destacarse los siguientes:

> *"…la sentencia del Tribunal Supremo de 18 de julio de 2016 reitera que la doctrina de la pérdida de la oportunidad "exige que concurra un supuesto estricto de incertidumbre causal, esto es una probabilidad causal seria, no desdeñable, de que un comportamiento distinto en la actuación sanitaria no solo era exigible, sino que podría haber determinado, razonablemente, un desenlace distinto» …" (FJ 3).*

O también,

> *"…la sentencia del Tribunal Supremo de 7 de julio de 2008 se refería a la doctrina de la pérdida de la oportunidad por retraso en dispensar al paciente, en las mejores condiciones posibles, el tratamiento que necesitaba, lo que le privó de la probabilidad de obtener un resultado distinto y más favorable para su salud; en ella se declaraba que "(...) esta privación de expectativas, denominada en nuestra jurisprudencia doctrina de la «pérdida de oportunidad» [sentencias de 7 de septiembre de 2005 (casación 1304/01, FJ2 º) y 26 de junio de 2008 , ya citada, FJ6º], constituye, como decimos, un daño antijurídico, puesto que, aunque la incertidumbre en los resultados es consustancial a la práctica de la medicina (circunstancia que explica la inexistencia de un derecho a la curación), los ciudadanos deben contar, frente a sus servicios públicos de la salud, con la garantía de que, al menos, van a ser tratados con diligencia aplicando los medios y los instrumentos que*

la ciencia médica pone a disposición de las administraciones sanitarias; tienen derecho a que, como dice la doctrina francesa, no se produzca una «falta de servicio»" (FJ 3).

Sentado lo anterior, y tras acudir a consideraciones en torno al análisis de los casos en que se produce el denominado como "encarnizamiento terapéutico", así como los criterios de inclusión para los ensayos clínicos, el tribunal reproduce informes obrantes en el expediente y que no dejan margen de duda sobre el objeto del proceso. Valga como ejemplo lo siguiente:

"…Es necesario para poder entrar en un ensayo clínico el cumplir los criterios de inclusión marcados por el promotor o investigador principal de cada uno de ellos de cara a mantener la validez interna del ensayo y de cara a no producir riesgos o perjuicios en el paciente. Es por ello que de cara a la inclusión en los ensayos clínicos es necesario no solapar tratamientos quimioterápicos. Es por ello que el paciente se mantuvo únicamente con Lenalidomida sin otros tratamientos quimioterápicos de cara a su inclusión en alguno de los ensayos clínicos aportados. En la práctica clínica es obligado el no caer en un encarnizamiento terapéutico, definido como la utilización de medidas diagnósticas o terapéuticas poco adecuadas, no indicadas en fases avanzadas o terminales de la enfermedad, con el objeto de retrasar el fallecimiento. Por tanto, la opción que planteaba la familia del paciente Adriano de cara a continuar con algún tratamiento quimioterápico en sus últimos días de vida habría ido contra el código deontológico del equipo médico de no producir perjuicio en el paciente…" (FJ 7).

Asimismo, merece destacarse otras consideraciones al respecto de la inclusión o no de ciertos tipos de pacientes en ensayos clínicos y la controversia en torno a su idoneidad o sus opciones potenciales de supervivencia:

> *"…la inclusión en ensayos clínicos permite acceder a terapias novedosas, pero requiere el cumplimiento de una serie de requisitos de forma estricta, que tienen que ver con las características del paciente, de la patología subsidiaria a dicho tratamiento, datos analíticos... además requieren abstención terapéutica antes del inicio del ensayo. Estos requisitos no dependen del hospital sino de los responsables del ensayo clínico, siendo los mismos en los diferentes centros donde se lleve a cabo el ensayo y estrictos para poder obtener resultados válidos…" (FJ 8).*

En resumen, tras analizar la historia clínica se objetiva que:

> *"el paciente tenía un mieloma múltiple con un comportamiento agresivo, que no consiguió en ningún momento de la evolución una respuesta completa, y que a pesar de diferentes tratamientos siguió progresando (contando un total de 8 líneas de tratamiento además del trasplante, siendo 4 de ellas en el hospital DIRECCION000). Además, queda reflejado como el paciente ha mejorado incluso ciertos datos de supervivencia descritos en la literatura. En el momento de la derivación al Hospital DIRECCION000 para incluir al paciente en un ensayo clínico tras agotar las opciones terapéuticas, se sucedieron diferentes circunstancias por las que hubo que retrasar el tratamiento, no imputables al servicio de hematología. Tras iniciar tratamiento, el paciente recibe diferentes terapias ante la ausencia de una respuesta adecuada, presentando periodos*

cortos de respuesta parcial y posterior progresión de la enfermedad, incluyendo la aparición de un plasmocitoma retromaleolar a pesar de tratamiento activo. De la historia clínica se desprende que desde el servicio de hematología del Hospital DIRECCION000 se ha intentado buscar el beneficio del paciente hasta el último momento" (FJ 8).

En fin, la valoración racional y conjunta de las pruebas practicadas en este proceso llevó al tribunal a una serie de conclusiones y a considerar:

"…que la parte actora no ha acreditado en este proceso la concurrencia de los presupuestos generadores de la responsabilidad patrimonial que reclama, ni ha desvirtuado los fundamentos jurídicos de la resolución de 13 de enero de 2023" (FJ 9).

3.3.4. *Responsabilidad por incumplimientos de requisitos esenciales del procedimiento*

3.3.4.a) Requisito de idoneidad del investigador y suspensión de ensayos clínicos

En este caso, la STSJ de Madrid de 7 de noviembre de 2013[414] analiza un supuesto de suspensión de ensayos clínicos al constatarse la falta de cumplimiento del requisito de idoneidad por un investigador doctor para la experimentación científica que se precisa en esta materia.

Los hechos se centran en un acuerdo adoptado por unanimidad por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Tras ser requerido un investigador (personal

[414] JUR\2014\58334.

estatutario) para que informase sobre unas presuntas irregularidades observadas en determinados ensayos clínicos que dirigía como investigador principal (presentó dicha información y el CEIC no la consideró adecuada), el CEIC consideró que el demandante no cumplía con el requisito legal de idoneidad como investigador, por lo que a partir de la fecha del acuerdo, no se procedería a evaluar ningún protocolo de estudios o proyectos de investigación en los que el actor interviniese como investigador principal o como colaborador.

Dado lo anterior, por un lado, el tribunal expone lo siguiente ante las alegaciones de carencia de competencia y ausencia de procedimiento planteadas de parte:

> *"Frente a la pretensión de que la Administración actuó por vía de hecho, hemos de señalar que, dadas las competencias del Comité Ético, el procedimiento seguido, y la resolución adoptada, no podemos aceptar que el Comité haya actuado mediante vía de hecho" (FJ 7).*

Si bien, por otro lado, el tribunal recoge en su sentencia el contenido de la documentación obrante en el expediente, incidiendo en la ya apuntada falta de idoneidad por los motivos siguientes recogidos en una memoria, la cual,

> *"…analiza los hallazgos detectados en el seguimiento, que, en síntesis, son: Falleció un médico del equipo investigador -lo que no se comunicó al CEIC- sin que fuese propuesto otro médico, cuando el investigador principal sabía que era un requisito imprescindible para asegurar la debida asistencia a los pacientes contar con al menos dos médicos; además, las firmas de varios miembros del*

equipo no siempre coinciden en los escritos; se produjeron cambios en el equipo que tampoco se comunicaron; el reclutamiento de pacientes alcanzó el 340% del aprobado; en las 24 historias clínicas revisadas solo escriben dos personas…" (FJ 7).

Y prosigue así,

"…no siempre aparecen sus firmas; hay grandes lagunas en cuanto a la evolución de las enfermedades, no están claros cuándo han sido diagnosticadas y el tratamiento prescrito y existen errores de monitorización; en el 29% de los casos, se modifican los tratamientos sin ningún tipo de justificación; durante el tiempo que dura el estudio clínico no se puede conseguir información sobre el paciente en su historia clínica porque todas las hojas del evolutivo correspondiente se guardan en la consulta del endocrino, de manera que no aparecerá en el sistema electrónico cuando finalice la participación del paciente en el EC" (FJ 7).

A la vista de lo expuesto, el tribunal valoró que, dada la falta de idoneidad apuntada para la experimentación científica:

"…lo lógico era suspender cautelarmente la evaluación de sus protocolos de estudios o proyectos de investigación en los que el referido facultativo intervenga como investigador principal o colaborador" (FJ 7).

Por todo ello, el tribunal consideró que procedía estimar el recurso de apelación y revocar la sentencia de instancia dictada por el Juzgado de lo Contencioso-administrativo número 5 de Madrid en el procedimiento 290/2011 de fecha 1 de marzo de 2013, en cuya parte dispositiva se acordó estimar el recurso contencioso-administrativo interpuesto y declarar

contraria a derecho la actuación material constitutiva de vía de hecho llevada a cabo por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid relativa a las decisiones adoptadas en relación con la actuación del profesional sanitario.

3.3.4.b) Suspensión de ensayo clínico acordada por órgano incompetente

La suspensión de inclusión de pacientes en un ensayo clínico y sus consecuencias jurídicas fue objeto de análisis en la STSJ de Andalucía, de 13 de junio de 2016[415].

En este supuesto, son objeto de recurso contencioso-administrativo las siguientes Resoluciones (expuestas del modo siguiente en el FJ 1):

- Resolución de fecha 25 de octubre de 2005 de la Secretaria General de Calidad y Modernización de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, por la que se suspende cautelarmente la autorización del Ensayo Clínico MERLIN-TIMI 36 en el Hospital Torrecárdenas de Almería. Asimismo, el acto presunto por el que se desestima el recurso de alzada frente a la anterior resolución, interpuesto ante la Consejera de Salud de la Junta de Andalucía, posteriormente resuelto mediante Resolución expresa de la Consejería de Salud de 16 de junio de 2006, que inadmite el recurso por falta de legitimación activa.

[415] El Tribunal Supremo (Sala Tercera, de lo Contencioso-administrativo, Sección 1ª) dictó Auto de 29 de marzo de 2017 (Rec. 3180/2016 JUR\2017\125335): se trata de un Auto de inadmisión por defectuosa preparación: falta del exigible juicio de relevancia (artículos 89.2 y 93.2.a) LJCA). (RJCA\2016\809)

- Resolución de la Dirección Gerencia del Hospital Torrecárdenas de Almería, del Servicio Andaluz de salud, consistente en Orden de 16 de agosto de 2005, por la que se suspende la inclusión de pacientes en el Ensayo Clínico MERLIN-TIMI 36.

Pues bien, la incompetencia fue atendida de tal forma que el TSJ estimó parcialmente el recurso contencioso-administrativo, declarando la nulidad de la citada Resolución de la Dirección Gerencia del Hospital. Al mismo tiempo, declaró el derecho de los recurrentes a ser indemnizados por el Servicio Andaluz de Salud por los daños y perjuicios ocasionados, esto es, el abono del lucro cesante de los investigadores relativo al periodo desde que se dictó el acto ahora declarado nulo y hasta la fecha en que se acordó por el órgano competente la suspensión cautelar del ensayo.

La decisión adoptada (mera suspensión cautelar del ensayo clínico condicionada a que de forma inmediata se pusiera en conocimiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), con todo, fue considerada suficientemente motivada, por lo que los recurrentes tuvieron conocimiento suficiente de los motivos de la suspensión, expresándose así:

> *"La motivación de la resolución es escueta, pero suficiente para cumplir el objetivo de permitir a los recurrentes conocer las razones por las que se ha suspendido cautelarmente el ensayo clínico. Como indica el Letrado de la Junta de Andalucía, los recurrentes podrán discrepar de tal motivación -sobre la que entraremos en el siguiente ordinal- pero no se puede considerar que la motivación sea inexistente al objeto de determinar la nulidad de pleno derecho de la resolución, y lo cierto es que la lectura del recurso de alzada interpuesto contra el acto evidencia que los demandantes han conocido el motivo de la suspensión. Así pues, debemos concluir*

que no se ha producido indefensión y, en consecuencia, no procede declarar la nulidad de pleno derecho del acto" (FJ 5).

Respecto a las casusas de la suspensión, el tribunal detalla el contenido de diversos informes junto a la propia motivación de las resoluciones recurridas, considerando finalmente que "se desprende que el ensayo clínico respetó en términos generales los requisitos legales, éticos y los criterios clínicos exigibles en el protocolo", si bien se constata igualmente cierta interferencia en el tratamiento de pacientes de cardiología:

"…se puede concluir que la decisión de la autoridad sanitaria autonómica se realizó para la defensa de la salud pública, y, en concreto, para asegurar el correcto funcionamiento del servicio de Cardiología" (FJ 6).

Así, a la vista de lo expuesto por el tribunal, no fue probado cumplidamente que la Resolución recurrida tuviera una finalidad distinta a la defensa de la salud pública, atendiendo a las razones expuestas, mientras que la indemnización solo podía venir referida a los daños antijurídicos relacionados ("que traigan causa de la resolución declarada nula de pleno derecho" FJ 9).

Y, por último, merece apuntar la reflexión jurídica acerca de otras posibles consecuencias derivadas de la suspensión, esto es, la exclusión de los investigadores en próximos ensayos clínicos y la reclamación por daños morales planteada por los recurrentes. Así, en cuanto al concepto relativo a la exclusión de los investigadores en próximos ensayos clínicos, se trata según el tribunal:

"…de un dato contingente y meramente especulativo, y en aplicación de la doctrina jurisprudencial expuesta no debe formar

parte de la partida indemnizatoria. No resulta acreditado que, por el hecho de suspenderse un ensayo clínico al repercutir en el funcionamiento del servicio de un Hospital, los investigadores principales necesariamente vayan a ser excluidos de ulteriores ensayos"[416]*.*

Y en cuanto a los daños morales derivados de la merma en su prestigio profesional, debemos llegar a idéntica conclusión. Como razona el tribunal de acuerdo con la STS 3.ª de 11 noviembre de 2004:

"es doctrina constante que el "pretium doloris" carece de parámetros o módulos objetivos para su valoración, y no es susceptible de una determinación cuantitativa, si no es con referencia a precedentes judiciales o a criterios legales de tasación según los casos. Se trata por tanto de determinar atendiendo las circunstancias concretas del caso examinado, la cuantía de la indemnización a otorgar en concepto de responsabilidad patrimonial por daños morales…y la STS Sala 3ª de 5 febrero 2000 expresa que "la fijación de la cuantía de la indemnización por los perjuicios morales sufridos, dado su componente subjetivo, queda reservada al prudente arbitrio del Tribunal de instancia" (FJ 9).

Así las cosas y en todo caso, el tribunal no apreció el necesario nexo causal entre la resolución impugnada y el supuesto desprestigio profesional.

[416] A mayor abundamiento, como indica la Letrada del SAS, el demandante D. Victoriano ha participado en 5 ensayos clínicos en los últimos 5 años, por lo que cabe concluir que la resolución impugnada no ha supuesto su exclusión de futuros ensayos clínicos.

3.3.4.c) Ensayos clínicos sin consentimiento o sin autorización

En relación a supuestos de responsabilidad por ensayos clínicos llevados a cabo sin consentimiento o sin autorización, en primer lugar, cabe analizar la STSJ de Galicia, de 20 de julio de 2016[417], en la que el tribunal estima el recurso contencioso administrativo interpuesto contra resoluciones de la Consellería de Sanidade, anulando la sanción impuesta al recurrente por la comisión de una infracción muy grave en materia de suministro de medicamentos.

El debate suscitado en la demanda plantea reflexiones en torno a la existencia o no de un suministro de medicamentos en el contexto de un ensayo clínico, el cual se habría estado desarrollando sin la debida autorización. En consecuencia, los hechos se basan en la instauración de tratamientos farmacológicos, en monoterapia y en terapia combinada, con hormona de crecimiento (GH) y melatonina en indicaciones clínicas no autorizadas en ficha técnica.

Ante tales hechos, la sentencia recoge dictámenes de expertos, siendo destacable lo que concierne a la diferencia esencial entre el ensayo clínico y el acceso a un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas:

> *"…cabe apreciar que el ensayo clínico y el acceso a un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas son supuestos distintos que no pertenecen jurídicamente al mismo género o categoría jurídica, aunque de facto puedan existir coincidencias. De ahí que actualmente tengan una regulación bien diferente: el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, para los ensayos clínicos, y el Real*

[417] RJCA\2016\833.

Decreto 101512009, de 19 de junio, para el acceso a un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas…" (FJ 4).

Asimismo, cabe destacar un informe de la AEMPS de 28 de junio de 2012, el cual avala la prescripción fuera de ficha técnica de la GH cuando aprecie su conveniencia el médico responsable, lo que destruye cualquier presunción de actividad investigadora por esa práctica y desde luego que sea materia sancionable.

En consecuencia, el tribunal concluye que en el presente caso se incurre en falta de tipicidad de las conductas descritas e imputadas al recurrente no encuentran encaje legal normativo para su sanción. A mayor abundamiento, el tribunal afirma en sus conclusiones que:

"la Instructora del expediente no es capaz de identificar los ensayos clínicos que supuestamente ha realizado el Dr. Camilo sin autorización, lo que supone una indeterminación del objeto de la acusación, que debe conducir al archivo de las actuaciones".

Y finaliza el tribunal enfatizando características normativas de las prescripciones de medicamentos fuera de ficha técnica del modo siguiente:

"La circunstancia de que haya un interés de la comunidad científica en que se realicen ensayos clínicos respecto de los tratamientos del Dr. Camilo, lejos de alejar su actuación del ámbito del Real Decreto 1015/2009, como sostiene la Instructora, la sitúa de lleno en ese contexto. Esta norma, en lo referente a las prescripciones de medicamentos fuera de ficha técnica, tiene su razón de ser precisamente para cuando los ensayos no se han producido".

En segundo lugar, se destaca la STSJ de Murcia, de 7 de abril de 2017[418], en la que el tribunal, en un caso sobre terapia celular no autorizada, estimó parcialmente el recurso contencioso-administrativo interpuesto, anulando una de las sanciones impuestas en materia de promoción y desarrollo de ensayos clínicos en base al principio *non bis in idem*[419].

En cuanto a las cuestiones controvertidas de fondo, el tribunal disipa cualquier posible duda acerca de si en el presente caso nos encontramos ante un ensayo clínico y si existía autorización al efecto, tal y como sigue:

> *"Debemos comenzar destacando que, en el expediente administrativo ha quedado clarificado, a la vista de los documentos número uno y nueve de los que se acompañaba al acuerdo de inicio, remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que el tratamiento a que se hacía mención en el convenio suscrito por la recurrente de terapia celular, teniendo la consideración de medicamento, no había sido autorizado para su comercialización en España o en la Unión Europea, como tampoco existía tampoco ningún ensayo clínico autorizado que se corresponda con tratamiento similar.*
>
> *Y, ello es así, por cuanto al describir el tratamiento en el convenio suscrito por la recurrente se está hablando de "infusión autóloga de progenitores hematopoyéticos" y, en los consentimientos informados en relación con esta terapia y que obran a los folios 35 y siguientes del expediente, se aludía a tratamientos de células*

[418] JUR\2017\121825.

[419] Según el relato de hechos probados recogidos en la propia sentencia, se desarrollaron actuaciones de carácter ilícito en la materia que nos ocupa.

madres y, más aún, que el tipo de terapia era aún experimental, con lo que nos encontramos, en realidad, ante un ensayo clínico" (FJ 4).

En efecto, la AEMPS confirmó que no contaba con autorización previa, siendo éste el órgano que debía otorgar la misma, así como tampoco se pudo justificar en el pleito que la parte interesada contara con informe previo favorable de un Comité Ético de Investigación.

Finalmente, el tribunal recoge en su sentencia otras consideraciones de interés, esto es, que no puede sostenerse que la sancionada incurriera en un error invencible a la luz del contenido del expediente del proceso, o que fue desplegada por la Administración prueba suficiente acerca de la participación de la recurrente en los hechos considerados probados. Esto último:

"…no solo justificando que no contaba con aquella autorización, sino al haber aportado aquel convenio, reflejado en que supuestos se ha aplicado aquel tratamiento y la remisión desde la oficina de la sociedad de la que era administradora de correos relacionados con aquella terapia. Y, al mismo tiempo, no se ha vulnerado el principio de igualdad, dado que se ha ordenado la incoación de expediente con relación con la otra mercantil partícipe en los hechos" (FJ 4).

En tercer lugar, la STSJ de Madrid, de 14 de junio de 2017[420] analiza unos hechos tipificados como muy graves, esto es, 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

[420] JUR\2017\208953.

del mismo. Asimismo, se aborda la improcedencia de haber impuesto sanciones individuales ante la participación en los mismos hechos infractores y la procedencia de la imposición de una sanción solidaria.

En la sentencia se determina que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no autorizó la comercialización en España del medicamento Dycinone 250mg/2ml en solución inyectable, como tampoco consta que diese autorización para Timsylate 250 mg ni para el Dobesilato en inyección intravítrea. A su vez, los 45 pacientes identificados a través de sus respectivos consentimientos informados no estaban siendo previamente tratados ni con Dycinone 250mg/2ml, ni con Timsylate 250 mg, ni con Dobesilato en inyección intravítrea. Asimismo, se constata que la prescripción o dispensación de estos medicamentos en investigación tampoco estaba disociada de la decisión de incluirlos como sujetos de la investigación, en la que no siguieron siendo tratados en la forma clínica en que habitualmente se les trataba a cada uno de ellos, sino que se les efectuó un tratamiento que era distinto del habitual.

Dado lo anterior, el tribunal manifiesta con claridad que nos encontramos ante un caso de ensayo clínico, dejando anotadas las características que diferencian los ensayos clínicos de los estudios observacionales con el siguiente tenor:

> *"De los preceptos citados resulta que la utilización de medicamentos en investigación y el cambio de la medicación habitual son características propias y exclusivas del ensayo clínico que están prohibida en el estudio observacional, el cual requiere que a los sujetos del estudio no se les prescriba un medicamento determinado y que, además, sigan tomando el suyo de la manera habitual; de otra parte, la finalidad del ensayo clínico es, en esencia, determinar*

la seguridad y/o eficacia de un medicamento en investigación, mientras que en el estudio observacional los sujetos son tratados con un medicamento ya autorizado, que se prescribe o dispensa de la manera habitual y de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica, que son las establecidas en la autorización concedida para su comercialización" (FJ 6).

En consecuencia, el tribunal concluye que:

"…siendo promotores del ensayo clínico, lo han llevado a cabo sin contar con la preceptiva autorización previa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ni con el previo informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica…Por la misma razón tampoco cabe acoger el motivo de impugnación que discute la segunda de las infracciones muy graves apreciadas en la resolución sancionadora, consistente en haber sido promotores e investigadores principales del ensayo clínico referido, sin haber cumplido el deber de información a los sujetos del mismo y sin contar con su consentimiento" (FJ 8).

Por último, en lo referente a si el cumplimiento de las obligaciones relativas a los promotores del ensayo clínico correspondía conjuntamente a los recurrentes, el tribunal determinó lo siguiente:

"…se les debe considerar coautores tanto de las dos infracciones muy graves y como de la infracción grave, y, en consecuencia, responsables solidarios del pago de las respectivas sanciones pecuniarias" (FJ 8).

En cuarto lugar, la STSJ de Murcia, de 27 de octubre de 2020[421] aborda la imposición de una sanción en base a la infracción consistente en realizar ensayos clínicos sin la previa y debida autorización administrativa[422].

Constatados los hechos, el tribunal determina lo siguiente en materia sancionadora y el alcance concreto de las infracciones acreditadas:

> *"El artículo 101.2 c) de la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, (vigente en la fecha de los hechos sancionados), tipificaba como infracciones muy graves, entre otras, las siguientes conductas:*
>
> *"6.ª Realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa.*
>
> *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".*

[421] RJCA\2020\1496.

[422] En este caso, se trató de una terapia celular no autorizada (Ref.: SGICM/BPC/BE), habiendo ofrecido un tratamiento innovador con células madre a un niño afectado por un daño neurológico. Dicha terapia celular tiene la consideración de medicamento según el Reglamento (CE) 1394/2007, de 13 de noviembre de 2007.

En este caso la comisión por la actora de la primera de las infracciones está suficientemente acreditada, pues basta leer el convenio antes citado para concluir que no sólo realizaba ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa, sino que además suscribió un convenio con una persona para que le proporcionara con exclusividad pacientes a tal efecto. Y por la realización de los ensayos clínicos cobraba un precio por paciente. Ciertamente, utilizaba para la aplicación de la técnica no autorizada los servicios de un facultativo, a cambio también de un precio…" (FJ 6).

Por otra parte, en cuanto a la eventual duplicidad de sanciones por los mismos hechos, daría lugar al proscrito constitucionalmente bis in ídem. Pues bien, a este respecto se advierte, que en la medida en que la terapia aplicada tiene la condición de medicamento y debía estar autorizada por la AEMPS, su ofrecimiento a los eventuales pacientes y su implementación efectiva:

"…también cabría encuadrarla en elaboración, fabricación, distribución, comercialización y prescripción de productos, preparados, sustancias o combinaciones de las mismas, que se presenten como medicamentos sin estar legalmente reconocidos como tales (artículo 101.2, letra c), 14ª, LMPS), así como el de realizar promoción e información de medicamentos no autorizados y fuera de las condiciones establecidas en la propia Ley (artículo 101.2, letra c), 164' LMPS).

En consecuencia, y a la vista de la STSJ Murcia 139/2017, existe una duplicidad sancionadora proscrita por el artículo 25.1 CE, entre la multa impuesta por la realización del ensayo clínico sin autorización (tipo infractor establecido por el artículo 101.2, letra c),

6ª LMPS) y aquellas que punen las infracciones definidas por dicho precepto en sus apartados l4ª y 16ª, debiendo la Administración sancionar sólo por una o por las otras, pero no por todas ellas conjuntamente" (FJ 7).

En consecuencia y habida cuenta del criterio seguido por la Administración demandada, fue estimado este extremo del recurso, anulando la resolución sancionadora en lo que se refiere a la segunda de las infracciones.

En quinto lugar, la STSJ de Murcia de 18 de marzo de 2021[423] vuelve a conocer de infracciones y sanciones en materia de realización de ensayos clínicos sin la previa y debida autorización administrativa.

La sala resuelve el pleito de una forma equivalente al supuesto anterior ante unos hechos similares, citando de hecho la misma sentencia de la manera siguiente:

"Por tanto, en dos sentencias de esta Sala, la nº 139/2017, dictada en el PO 93/2016 y la nº 445/2020, dictada en el PO 400/2017, se tiene como acreditado que el tratamiento en cuestión, teniendo la consideración de medicamento, no había sido autorizado para su comercialización en España, y en los dos procedimientos mencionados se entendió que por ello si concurría la citada infracción 6ª. Por las mismas argumentaciones hemos de entender que también concurren aquí, llegando, como no podía ser de otro modo a la misma conclusión. Por lo que la prueba realizada por el recurrente, que es un informe de un médico amigo y colega suyo, nada obsta a llegar, como decimos a la misma conclusión que en

[423] JUR\2021\178490.

las anteriores sentencias que hemos transcrito en lo que aquí interesa. Siendo irrelevante la discusión que pretende plantear el actor en relación con la técnica empleada y sobre si había una discrepancia técnica sobre la calificación de esta, ya que, como venimos diciendo en las otras sentencias anteriores, lo cierto es que se trataba de la realización de un ensayo clínico sin autorización" (FJ 6).

Es más, el recurso se desestima enteramente al acreditarse incumplimientos relativos a la información y al consentimiento, extremos expuestos como sigue:

"…se recoge en la resolución sancionadora de forma precisa y que se transcribió en el Fundamento de Derecho Primero de esta sentencia todas las irregularidades que se observan en la información facilitada, carencia, falta de firma, falta de información del proceso...En este punto hemos de poner de manifiesto que no se ha practicado por el interesado prueba alguna que acredite que existió un consentimiento informado valido, en relación con las actuaciones clínicas llevadas a cabo por el recurrente.

Así, y por el contrario, constan en el expediente administrativo los informes clínicos de las asistencias que se llevaron a cabo en el Hospital de DIRECCION003, comprobándose que en michos casos no existen , o son meras autorizaciones...Y se recogen, como hemos dicho , en la resolución las referencias de los números de historia clínica correspondientes, haciendo constar, en relación con cada uno de ellos, si carecían de consentimiento informado, o no estaba firmado por el médico, o no se especificaba el proceso, ni porqué servicio médico se va a realizar" (FJ 7).

3.3.4.d) Obstrucción a las tareas de inspección

Finalmente cabe abordar también una cuestión muy relevante en el ámbito de la responsabilidad que la obstrucción a las tareas de inspección. Aquí subrayamos la STSJ de Madrid, de 19 de diciembre de 2013[424], la cual fue dictada en materia sancionadora.

En efecto, el TSJ Madrid estimó parcialmente el recurso contencioso-administrativo interpuesto contra la resolución del Consejero de Sanidad. De tal forma, anuló la sanción impuesta a un investigador por la comisión de una infracción leve de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios consistente en la obstrucción a la labor inspectora, confirmando el resto de las sanciones impuestas.

El interesado alegó, entre otras consideraciones, la inexistencia de toda conducta obstructiva de la labor inspectora. El parecer de la sala al respecto es el siguiente:

> *"La cuarta y última infracción sancionada ha sido la leve tipificada en el artículo 101.2.a. 4º de la Ley de 29/2006, que se describe como dificultar la labor inspectora mediante cualquier acción u omisión que perturbe o retrase la misma, habiéndose imputado al recurrente que en la inspección llevada a cabo durante los días 24 y 29 noviembre 2010 mantuvo una actitud que dificultó la labor de la inspección, obstruyéndola y retrasándola innecesariamente" (FJ 17).*

Asimismo, el tribunal reafirma la gravedad y el carácter antijurídico de conductas obstructivas de la labor inspectora, exponiendo que

[424] RJCA\2014\248.

> *"Al contrario de lo que se afirma en el escrito del recurrente datado el 17 de septiembre de 2013, dicha infracción no ha sido suprimida por la Ley 10/2013, de 24 de julio, sino que ha sido recalificada y reenumerada, constituyendo ahora la infracción grave tipificada en el artículo 101.2. b.3º de dicha Ley" (FJ 17).*

Finalmente, en lo que concierne al presente análisis, el tribunal valora los hechos probados en el caso concreto y los fundamentos en los que se basa esta sanción, manifestando elementos clave para la adecuada tipificación del modo siguiente:

> *"La resolución sancionadora tiene por fundamento las actas y el informe de inspección -folios 69 siguientes y 79 siguientes del expediente- en los que, en esencia, se recoge que, con motivo de haberle solicitado al recurrente el día 22 de noviembre de 2010 los consentimientos informados de los pacientes incluidos en el conocido como Estudio ODIS, éste adujo que no los podía presentar en ese momento porque estaban incluidos en las historias clínicas, por lo que se le concedió un plazo de siete días para su presentación; no obstante ese mismo día el equipo inspector decidió revisar una muestra de 25 historias clínicas, pero tuvo que suspender la revisión ante la queja del recurrente de que, pese al plazo concedido, no se le había dado opción a supervisarlas antes. También, que día 29 de noviembre sólo se entregaron 19 documentos de consentimiento informado, pero no los que faltaban, pese a que se le pidieron, no habiéndolos puesto nunca a disposición de la Inspección, sino aportándolos extemporáneamente con un escrito de alegaciones" (FJ 17).*

Así las cosas:

> *"La Sala considera que los precedentes hechos no son susceptibles de subsunción en el tipo infractor del artículo 101.2.a.4º porque no existe prueba de que la conducta del recurrente estuviera inspirada por el propósito de aplazar o imposibilitar que la Inspección llegara a conocer eventuales anomalías o irregularidades sustanciales, no pudiendo descartarse la posibilidad de que obedeciera a la dificultad para ofrecer la documentación solicitada en el corto espacio de tiempo que duró la inspección, razón por la cual procede estimar el motivo de impugnación que niega la existencia de ocultación y obstrucción dirigida a hacer ineficaz la actuación inspectora, y estimar parcialmente el presente recurso contencioso administrativo" (FJ 17).*

En síntesis, la amplia casuística nos permite concluir que la responsabilidad en ensayos clínicos se refiere a un conjunto de obligaciones legales, éticas y científicas que han de asumirse por todos los involucrados en el proceso de ensayos clínicos. Esta responsabilidad, en sus distintas vertientes, entrará en juego cuando alguno de los elementos clave de los ensayos clínicos como la seguridad de los participantes, la autonomía o dignidad de los mismos, incumplimiento de postulados éticos o normativos haya sido vulnerado o puesto en peligro. No hay que olvidar que el propósito esencial de los ensayos clínicos es garantizar la seguridad de los participantes, así como la validez científica de los resultados que se obtengan.

CONCLUSIONES

PRIMERA. Los ensayos clínicos constituyen una práctica ciertamente compleja y poliédrica en la medida en que suponen experimentación con seres humanos. De ahí que resulte preciso examinar los contornos más complejos y críticos de la categoría para poder dibujar sus fronteras entendidas como límites que permiten su caracterización bioética y jurídica en un contexto cambiante.

Sentado, lo anterior, debemos partir de la premisa de que la investigación clínica en general y el ensayo clínico como parte de la misma son el resultado de una larga evolución histórica. En efecto, los grandes logros contemporáneos constituyen el resultado, en la mayoría de los casos, de siglos de sufrimientos personales y colectivos como consecuencia de patologías individuales y pandémicas. Es posible comprobar cómo la evolución de la investigación clínica se remonta tiempos inmemoriales y resulta más compleja de lo que en a priori pudiera pensarse. Además, los avances en esta materia continúan sucediéndose y las nuevas tecnologías están jugando un papel relevante al respecto.

SEGUNDA. El ensayo clínico constituye un concepto biomédico y legal, pero también una categoría histórica que ha experimentado una larga evolución. Hemos identificado varios hitos que nos permiten ensayar una división por etapas. Así, una primera etapa es la de los ensayos no programados, carentes de planificación alguna. En un segundo momento histórico emergerá el ensayo programado, debido fundamentalmente a la contribución de James Lind, considerado por ello el pionero de la

investigación clínica. Un tercer hito esencial en la evolución de los ensayos clínicos será la llegada del placebo, cuyo uso se incorpora a la investigación y práctica clínica a partir del siglo XX. Se trata de un marcado avance metodológico que se consuma en 1952 gracias al modelo de Austin Bradford Hill, cuyas brillantes aportaciones vinieron a cambiar el paradigma de la experimentación clínica hasta el punto que muchos autores lo consideran el verdadero padre de la investigación moderna. A partir del siglo XXI las tecnologías y sobre todo la llegada de Internet y la IA han supuesto una importante revolución para los ensayos clínicos, de modo que la combinación entre investigación y tecnologías en un mundo globalizado han logrado un incremento en el número de ensayos clínicos.

TERCERA. El entusiasmo por el avance del conocimiento y de la ciencia ha llevado en muchas ocasiones a traspasar límites infranqueables. Es a partir de la Segunda Guerra Mundial cuando se toma conciencia de los abusos que se comenten en nombre de la ciencia y aparece la voluntad y el interés de poner límites éticos a la investigación clínica. Por ello, los códigos de ética de la investigación, con la consideración de *soft law*, han constituido una respuesta poderosa a la experimentación con seres humanos. En este sentido, los postulados éticos constituyen principios que guían la investigación clínica para proteger a los sujetos que participan de ella, garantizar la integridad y respetar los derechos humanos. Así, el Código de Núremberg constituye un conjunto de límites y principios éticos, a los que se puede considerar como el germen de la Bioética como primer paso en la regulación de la práctica de la investigación clínica y, a la vez, fuente de inspiración de muchos códigos posteriores. La Declaración de Helsinki –que supone la consolidación de los derechos individuales de los participantes– y el Informe Belmont –que distingue claramente entre

investigación biomédica y práctica médica común– concretarán los principios de que han de estar presentes en toda investigación clínica (respeto a las personas, beneficencia y justicia). Ambos textos han sido esenciales en la moderna configuración de la Bioética, constituyendo a día de hoy una referencia esencial en la aplicación práctica de estudios y ensayos clínicos con seres humanos.

CUARTA. Más recientemente, las Normas de Buena Práctica Clínica de 1995 y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO de 2005 cimentarán los postulados éticos antecitados. Dichos principios se siguen actualizando en aras a mantener la protección de los sujetos y el respeto a los principios éticos frente a los avances que se suceden. Muestra de ello es la reciente actualización de la Declaración de Helsinki, efectuada en 2024, donde se incluyen principios que inciden en una mayor inclusión, protección y respeto a los participantes en investigación, la necesidad de apoyo y participación de la comunidad científica y la búsqueda de la salud individual y publica, así como el rigor e integridad científicos. Todos los agentes implicados tienen responsabilidad en el proceso de ensayos clínicos desde su inicio, se busca la optimización en el engranaje de ensayos clínicos.

Es importante subrayar que todos estos principios surgen en el marco de la investigación clínica, pero más tarde se trasladan a la aplicación de la asistencia clínica habitual. Se produce así un fenómeno de *osmosis*, por el cual los postulados éticos que surgen en el ámbito de la investigación clínica y de los ensayos clínicos de trasladan e integran como elemento fundamental en la práctica clínica.

QUINTA. Desde el punto de la intervención regulatoria comparada a nivel de *hard law* cabe traer a colación tres grandes modelos: el

estadounidense, el chino y ruso. Al igual que sucede en el sistema europeo, estos tres grandes países cuentan con organismos internos que se encargan de velar por el proceso de ensayos clínicos. Sin embargo, mientras el modelo europeo y estadounidense abogan por una mayor transparencia y un sistema más estandarizado con procesos regulados, Rusia y China se encuentran en fases de actualización y modernización de sus normativas, cuentan con procesos menos consistentes y aun precisan un proceso de regeneración de sus infraestructuras. En definitiva, existen diferencias sustanciales entre los modelos sobre todo en lo relativo a la velocidad de procesos de regulación, infraestructuras y postulados éticos

En el contexto europeo debemos diferenciar dos niveles regulatorios diferentes: el del Consejo de Europa –más centrado en garantizar los derechos humanos de los participantes- y el de la Unión Europea –que ofrece un marco más detallado de los requisitos y contenido de los ensayos clínicos–. En el ámbito del Consejo de Europa, el Convenio de Oviedo de Derechos Humanos y Biomedicina constituye uno de los instrumentos jurídicos que más han contribuido al desarrollo del Bioderecho internacional, alineándolo con los derechos humanos internacionales. Con dicho texto comienza un proceso de *juridificación* de la bioética, lo que contribuye a dotar de contenido el Derecho internacional ya que los avances en los ámbitos científico y tecnológico necesitaban una respuesta jurídica global para los problemas éticos que se plantean. Se pretende así lograr un marco de mínimos para proteger la dignidad del ser humano ante los avances de la ciencia y la biotecnología, si bien muchos aspectos y materias quedan fuera de su alcance.

SEXTA. En el ámbito de la Unión Europea, las críticas en el ámbito europeo a la regulación preexistente en materia de ensayos clínicos han

propiciado un impulso a su actualización y renovación normativa, con el fin de lograr un entorno más favorable para su realización de ensayos clínicos. Para alcanzar una armonización entre los Estados miembros ha resultado preciso conjugar dos bases legales diferentes: por una parte, el establecimiento del mercado interior en materia de ensayos clínicos y de medicamentos de uso humano el artículo (artículo 114 del TFUE), y, por otra, la protección de la salud mediante el establecimiento de altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos (artículo 168.4 del TFUE). Los dos objetivos se persiguen de manera simultánea, sin que exista subordinación entre ambos.

Así las cosas, el REUEC de 2015 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano resulta de aplicabilidad directa para los Estados miembros y establece un mayor grado de uniformidad y simplificación de procesos en Europa. El compromiso de la UE en materia de investigación e innovación es creciente y en los últimos años ha estado marcado por iniciativas que buscan la armonización de procedimientos y el impulso de investigación clínica y la modernización de los procedimientos relacionados con la misma. En la actualidad, del análisis de la última regulación en el ámbito europeo en materia de ensayos clínicos, datos e IA cabe palpar un buen equilibrio en la balanza entre la regulación de avances científicos, tecnológicos y de innovación y la seguridad de los participantes de estudios clínicos. No se puede olvidar que establecer una regulación en estas materias no constituye necesariamente un sinónimo de imposibilitar el avance científico, más bien se trata de establecer un marco armonizado.

SÉPTIMA. La configuración jurídica de la investigación clínica y de los ensayos clínicos en nuestro Derecho interno se caracteriza por una gran

dispersión normativa. El eje en torno al que gira el resto de normativa lo conforma el RDEC de 2015, que vino a trasponer a la legislación nacional la normativa europea al respecto aportando nuevas definiciones, simplificación del procedimiento y una perspectiva de profesionalización de los CEIm. Asimismo, el RDEC se perfecciona y completa con otras disposiciones de gran trascendencia para el campo de los ensayos clínicos, abarcando materias que alcanzan desde autonomía del paciente y consentimiento informado, hasta la normativa que regula productos sanitarios y dispositivos médicos pasando por el ámbito de la protección de datos personales.

La dispersión normativa mencionada deriva de la dificultad de forjar un texto que albergue en su totalidad todos los aspectos que afectan a los ensayos clínicos; primero porque se trata una materia que linda con muchas otras igualmente relevantes y, segundo, porque la ciencia siempre va por delante del Derecho, lo que dificulta que cualquier texto llegue a recoger las últimas innovaciones producidas.

OCTAVA. Desde una perspectiva conceptual, la investigación clínica constituye una noción muy amplia y comprende una amplia variedad de implicaciones asistenciales e institucionales, desde la mejora sobre el conocimiento de enfermedades hasta una gran contribución para la sostenibilidad del sistema sanitario. Dentro de la investigación clínica encuadramos los ensayos clínicos como un subtipo de estudio clínico (artículo 2.1.h RDEC) que viene caracterizado por la ausencia de práctica clínica habitual (en el diagnóstico, tratamiento o seguimiento), así como por la decisión de prescripción de medicamentos en investigación ligada a la inclusión del sujeto en el estudio. Se diferencian así de los estudios

observacionales (artículo 2.k del RDEC) que constituyen una categoría independiente con su propia normativa.

NOVENA. Existen varias clasificaciones de ensayos clínicos en función del aspecto que se considere, fundamentalmente según su diseño, metodología, objetivo y fases. En cualquier caso, cada uno de estos criterios de clasificación de ensayo clínicos tiene una finalidad específica y será más de aplicación a una investigación u otra según el objetivo de la misma. En la comunidad científica existe una consideración mayoritaria de que los ensayos controlados, cerrados, aleatorios, ciegos y cruzados son los más apropiados para una valoración objetiva de la eficacia y seguridad de dos tratamientos, tienen menos sesgos y están expuestos a menos factores de confusión. Sin embargo, la elección del tipo de ensayo depende de la pregunta de investigación, los recursos disponibles y las características de la intervención.

DÉCIMA. Desde una óptica negocial, la figura del contrato de ensayo clínico se ha considerado tradicionalmente por la doctrina como un contrato atípico, pues no se concretaban en la norma los requisitos contractuales. De este modo, en caso de incumplimiento, solo podría accionarse contractualmente frente al infractor cuando se incorporasen como obligaciones expresamente en el contrato. En caso contrario, la consecuencia de dicho incumplimiento solo revistiría carácter de sanción administrativa. Hoy, esta atipicidad del contrato de ensayos clínicos no impide que, después de la aplicación del programa pactado por las partes, incida además del Derecho administrativo y los preceptos de obligaciones y contratos del Código Civil, especialmente para integrar lagunas o interpretar regulaciones oscuras. En la práctica, pese a la previsión en tal sentido en el RDEC, sigue sin disponerse de un modelo de contrato de

ensayos clínicos para todo el Sistema Nacional de Salud, ni tampoco existe un plazo previsto para contar con dicho modelo. Por ello, la creciente tendencia a dotar de uniformidad al clausulado de este tipo de contratos se ha realizado por varias CC.AA., que han adoptado un modelo único o muy similar para sus distintos centros.

UNDÉCIMA. Como sujetos del ensayo encontramos, por un lado, a las partes contractuales propiamente dichas, que son promotor, centro sanitario y, en su caso, entidad de gestión. Por otra parte, existen otros sujetos de capital importancia para el ensayo que son el investigador principal, los participantes y el monitor, que, sin embargo, no son parte del contrato. El equilibrio entre los intereses de todos los agentes resulta complejo dado que pueden llegar resultar potencialmente contrapuestos.

El abordaje del participante de ensayo cobra especial relevancia. Reivindicamos la idea de que deben constituir siempre la prioridad del ensayo. Los llamados sujetos de ensayo, ya sean voluntarios o pacientes, no constituyen un medio sino un fin en sí mismos. Afortunadamente, asistimos a un cambio de enfoque en la visión del sujeto de ensayo clínico, pues si bien tradicionalmente habían sido considerados como elementos más bien pasivos de la investigación, hoy en día se consideran agentes activos en la realización de estudios clínicos. La individualidad y dignidad de los sujetos que participan en un ensayo clínico contiene un componente ético esencial que ha de ser especialmente considerado en todo el proceso, pues jamás debemos olvidar que se experimenta en unos pocos en pro del beneficio de muchos. Por ello, la hoja de información al participante cobra especial importancia, pues en ella constan los derechos y compromisos de los que deben estar informados y el consentimiento informado que en el ámbito de la investigación clínica adquiere una especial relevancia respecto

a la práctica asistencial. La necesidad de investigación clínica es esencial para el avance, sin ensayos clínicos no hay innovación en sanidad, no hay progreso. No obstante, el desarrollo de la investigación y de los ensayos clínicos y la atención a los participantes no puede, en ningún caso, suponer una postergación de la asistencia sanitaria ordinaria que vaya en detrimento de otros pacientes o patologías.

DUODECIMA. El sistema de reclutamiento de voluntarios sanos debe especificarse en el protocolo del ensayo clínico y en cualquier caso exige, al igual que para el paciente enfermo, la firma de un consentimiento informado *ad hoc* y la realización de exámenes médicos previos a la participación en el mismo. Por ello, no todos los sujetos que se presentan a la participación del ensayo logran finalmente intervenir en el mismo. El número de pacientes o sujetos a reclutar constará en el protocolo según las necesidades en ensayo, que previamente habrán sido objeto de análisis. Las medidas de reclutamiento y retención deben comenzar desde el inicio del ensayo y las estrategias, que en su mayoría deberían ser proactivas, deberían venir determinadas desde la fase de preparación del protocolo.

El reclutamiento y la retención de pacientes pueden retrasar el ensayo y suponen auténticos desafíos para el buen funcionamiento de los ensayos clínicos. Resultaría deseable información transparente y fiable sobre la participación en ensayos clínicos que no resulte sesgada por otros intereses que puedan influenciar a los potenciales candidatos.

DECIMOTERCERA. El desarrollo de los ensayos clínicos es un proceso largo que hace necesarios permisos ineludibles para su desarrollo por parte de la AEMPS y de los CEIm. Este proceso comienza con el planteamiento de una hipótesis a la que se quiere dar respuesta. Más tarde se propone un objetivo principal y varios secundarios. Finalmente, se desarrolla un

protocolo que habrá de contar con la aprobación de la AEMPS y de un CEIm. Una vez cuente con la valoración positiva de ambos se ejecutará según las normas de buena práctica clínica, se recogen datos y tras el análisis de los mismos se concluirá el resultado final.

Debemos tener en cuenta que el desarrollo de un fármaco tiene como finalidad mostrar la eficacia del mismo, establecer las dosis, condiciones generales y pautas en que habrán de aplicarse y determinar los efectos adversos y el balance riesgo/beneficio. En general, el desarrollo del medicamento se clasifica en cuatro fases a lo largo de las cuales tiene lugar el ensayo clínico. El respeto metodológico a cada una de las fases es una cuestión clave para lograr un ensayo de calidad, de lo contrario el trabajo será en vano y supondría más un retroceso que el avance deseado. Podemos afirmar que un ensayo metodológicamente incorrecto es un ensayo éticamente incorrecto. Por ello, lograr un ensayo clínico de máxima calidad implica llevar a cabo un cumplimiento escrupuloso de todos los requisitos establecidos en la normativa ya sean regulatorios, éticos, económicos o de ejecución.

DECIMOCUARTA. Los productos sanitarios van ganando terreno en el ámbito de la investigación clínica. El futuro de los mismos viene marcado por la medicina personalizada y predictiva, la tecnología avanzada, la sostenibilidad y, sobre todo, un mayor enfoque en el paciente. Estas innovaciones abren nuevas oportunidades de tratamiento y prevención de patologías. Desde la Unión Europea se ha tomado consciencia de que los productos sanitarios (*medical devices*) constituyen un sector creciente, innovador y competitivo. De ahí que se haya adoptado una regulación que actualiza, concreta y clarifica el marco normativo al respecto, cuya prioridad era garantizar la transparencia y sostenibilidad, así como el alto

nivel de seguridad del paciente, al tiempo que se apoya la innovación, eso sí distinguiéndola de la investigación con medicamentos.

En nuestro Derecho interno, la regulación procedente de la Unión Europea (REPS de 2017) en relación a la investigación con productos sanitarios, ha traído profundos cambios en cuanto al marco legal previo. Con un retraso de seis años, el RDPS de 2023 ha reforzado la seguridad y calidad de los mismos, unificando y clarificando el marco normativo existente al respecto y otorgando a los productos sanitarios la relevancia normativa que conlleva su creciente importancia en la asistencia sanitaria.

DECIMOQUINTA. Desde un punto de vista procedimental, el RDEC vino a simplificar y armonizar aspectos del proceso de aprobación de con el ámbito de la Unión Europea. En concreto, exige que los ensayos clínicos con medicamentos se encuentran sujetos al dictamen emitido por un CEIm del territorio nacional que será único y vinculante y la resolución de autorización de la AEMPS.

Los CEIm deben resultar acreditados según una serie de criterios objetivos preestablecidos que han de cumplir. No obstante, una vez resulten acreditados el promotor del ensayo puede elegir el CEIm que desee, lo que permite hablar de una suerte de *forum shopping* por parte del promotor, lo que puede provocar cierta competencia entre los CEIm y como consecuencia mejora de su rendimiento. Es necesaria la profesionalización de los CEIm, mediante una evaluación de los ensayos, rápida, garantista y profesional, debiendo exigirse a sus miembros conocimientos especializados en investigación a pesar de las constantes innovaciones que van emergiendo.

DECIMOSEXTA. El consentimiento informado, que constituye el instrumento para la aplicación práctica del principio de autonomía, se articula en la investigación biomédica como un proceso de comunicación entre investigador y el sujeto de ensayo. Aún cuando el proceso de autonomía del sujeto haya de respetarse por igual, ya se trate de decisiones relativas a asistencia médica habitual o a la participación en un ensayo clínico, en el ámbito de la investigación clínica el consentimiento tiene un carácter más intenso, acentuándose sus requisitos. Se debe poner el acento en la comprensión de la información en su totalidad, de modo que, en ningún caso, el proceso de consentimiento puede convertirse en una mera formalidad.

DECIMOSÉPTIMA. De gran sensibilidad resulta la cuestión de investigación con personas vulnerables, que solo está justificada si la misma responde a necesidades concretas de ese grupo (necesariedad singular). Las personas vulnerables pueden ostentar la condición de sujetos de ensayos clínicos, pero son merecedoras de una protección especial y de medidas adicionales para garantizar el cumplimiento de todas las garantías éticas y jurídicas. Tal es el caso de los menores, ancianos, las mujeres en situación de embarazo y lactancia y de las personas con discapacidad.

Existe un cambio de paradigma en general respecto a estos grupos de participantes pues, sin dejar de recibir una singular tuición, la tendencia actual reconoce la autonomía de la voluntad del sujeto vulnerable, evolucionando para dejar de considerar que la persona con discapacidad precise en todo caso asistencia o representación. No obstante, se deben garantizar las medidas de apoyo y ayuda siempre que sea necesario. De igual modo, las mujeres embarazadas, más que un grupo vulnerable -en tanto son capaces de tomar decisiones autónomas, libres y consentidas-,

se entienden como población científicamente compleja dado su particular estado que afecta a las características de su cuerpo. En cualquier caso, en los casos en los que se determine que una persona carece de capacidad, cualquier decisión que se tome por ella ha de efectuarse en su mejor interés según las circunstancias del caso.

DECIMOCTAVA. La excepción al consentimiento informado constituye un tema delicado que se refiere a situaciones en las que, por razones específicas, no se puede obtener el consentimiento informado de un participante antes de su inclusión en un ensayo clínico. Este concepto es especialmente relevante en situaciones de emergencia o de salud pública excepcionales. En ellas la rapidez y la naturaleza de los eventos pueden hacer que obtener el consentimiento previo sea poco práctico o imposible, aunque debe intentarse que se obtenga lo antes posible pues se trata de previsiones que pretenden proteger a los pacientes en situaciones extremas, como son las crisis de salud pública. La aplicación de esta previsión debe ser cuidadosamente regulada y supervisada para asegurar que se mantenga el respeto por la dignidad y los derechos de los sujetos y que los beneficios para la salud pública sean evidentes.

DECIMONOVENA. Los datos en salud suponen un elemento muy controvertido en el ámbito de la asistencia sanitaria en general y en la investigación clínica en particular. El apartado segundo de la D.A. 17ª de la LOPDGDD aborda el tratamiento de datos en investigación en salud y establece los criterios que han considerarse en relación con el tratamiento de datos en investigación clínica con el objetivo de establecer herramientas para hacer posible la aplicación práctica del *big data* en salud. En este campo la problemática está servida, por lo que adquiere especial relevancia la formación y praxis en el uso y manejo de datos sanitarios en

investigación clínica para que todo el potencial que alberga el *big data* sanitario pueda encauzarse hacia una verdadera medicina del futuro en la que todos los agentes intervinientes en la investigación puedan participar con las máximas garantías.

VIGESIMA. La última década ha supuesto una profunda revisión de la legislación relativa a ensayos clínicos datos e Inteligencia Artificial, cuestiones todas ellas íntimamente relacionadas entre sí. Sin embargo, estas intensas transformaciones han de sincronizarse en la medida de lo posible con la gran evolución que caracteriza al contexto científico actual: globalización, desarrollo de nuevas tecnologías aplicables a la investigación clínica, potencial de los datos sanitarios, desarrollo de genética y genómica, cambios demográficos y cambios en las patologías existentes con una tendencia a la cronificación. Nos encontramos ante momentos de cambio que exigen repensar unas bases normativas renovadas para el futuro de los ensayos clínicos.

A estos efectos, resulta fundamental lograr un equilibrio entre todos los agentes implicados: participantes, profesionales, Administración, investigadores e industria farmacéutica. Esta deseable armonía es un factor decisivo para que el futuro de la investigación no quede "secuestrado", ni por la burocracia que provocaría una desmotivación en la comunidad científica, ni por los intereses de la industria.

VIGESIMOPRIMERA. El futuro de los ensayos clínicos se perfila prometedor, abriendo todo un abanico de posibilidades en un mundo globalizado. Este abanico de posibilidades no queda exento de retos y desafíos que habrán de afrontarse desde una *perspectiva multidisplinar,* que permita avanzar sin comprometer los principios éticos que albergan una gran memoria histórica de padecimientos. Ahora bien, debe tenerse

en cuenta que no todo lo tecnológicamente factible es ética o jurídicamente posible.

En este sentido, la IA juega y jugará un papel de gran trascendencia en el futuro de los ensayos clínicos, aunque el potencial que puede suponer su aplicación a la investigación clínica se encuentra a día de hoy por determinar. En el ámbito de los ensayos clínicos cabe destacar, entre otras, los beneficios que aporta en el ámbito de la selección y reclutamiento de pacientes, en la monitorización y detección de efectos adversos y en la reducción de tiempo y costes del ensayo. Lo más importante de esta nueva perspectiva en investigación es que pone el foco en el participante del proceso de ensayo clínicos, facilitándole el procedimiento la medida de lo posible. Para llevar a cabo toda esta implementación y exprimir al máximo el potencial que implica la IA resultan imprescindibles estructuras sólidas que se alcanzan mediante inversión, financiación y formación de participantes y profesionales.

VIGESIMOSEGUNDA. En la actualidad el valor de los ensayos clínicos está reconocido por la sociedad, pudiendo afirmarse que se encuentran integrados en la práctica clínica. No obstante, la concienciación en todas las esferas constituye un gran reto en nuestro país. Existe una amplia labor pendiente, que alcanza a los distintos agentes implicados, para crear una "*cultura de ensayos*" que permita tomar verdadera consciencia de la aportación de los ensayos clínicos al sistema sanitario y a su sostenibilidad.

Para ello, sería deseable la incorporación de grupos de pacientes al proceso, lo que permitiría aportar valor añadido y visión de conjunto. Por otra parte, debe destacarse la falta de financiación en investigación clínica como un problema estructural en nuestro país, dificultad que se agudiza cuando se aborda la cuestión de la financiación de ensayos clínicos que no

resultan tan atractivos, como es el caso de los medicamentos huérfanos para tratar enfermedades raras, que continúan siendo una asignatura pendiente del sistema.

VIGESIMOTECERA. Existen numerosos desafíos en el futuro de los ensayos clínicos que parten del mantenimiento de la garantía del respeto a los postulados éticos y las buenas prácticas clínicas alineados con la normativa internacional. Íntimamente ligado a las barreras regulatorias, otro gran reto para la eficiencia de sistema de salud y administraciones que es el denominado "*dilema de la interoperabilidad de los datos*". Cobran aquí especial importancia el establecimiento de medidas de ciberseguridad sólidas, la pseudonimización de los datos y los procesos de consentimiento informado. El nuevo escenario de difusión que se plantea hace necesario reformular los conceptos de confidencialidad y privacidad del paciente, sin perder de vista el requisito de la transparencia de los datos.

VIGESIMOCUARTA. El sesgo en los ensayos clínicos constituye también un problema que históricamente ha comprometido la validez y fiabilidad de los resultados obtenidos. Ha ocurrido, por ejemplo, con la infrarrepresentación histórica de las mujeres en los ensayos, generan por ello un potencial desconocimiento de los efectos de los fármacos, de sus efectos adversos y de los problemas de eficacia en la población femenina.

El sesgo, considerado como cualquier influencia que pueda distorsionar la observación o interpretación de los resultados de un ensayo clínico, produce conclusiones no representativas de la situación real y resultados no fiables afecta a la integridad de la investigación y a la seguridad de los pacientes. Reivindicamos un diseño adecuado del ensayo, a través de prácticas de cegamiento y transparencia, a los efectos de minimizar los sesgos, logrando así que datos del ensayo sean realmente representativos.

VIGESIMOQUINTA. Actualmente está asumido que el tratamiento con medicamentos no resulta inocuo y que su administración lleva aparejada una serie de efectos secundarios, a pesar de que se administren con la precaución adecuada. En los ensayos clínicos la incertidumbre es elevada y el concepto de seguridad es menos estático que en cualquier otro ámbito clínico. En efecto, los ensayos pueden ocasionar daños. El ordenamiento jurídico articula mecanismos para proteger a los perjudicados, que pueden ser de orden penal, civil, administrativo o deontológico. En este sentido, la explicación del régimen de responsabilidades en los ensayos clínicos exige manejar conjuntos normativos de diferente naturaleza, sin que se alcance a comprender por qué, pese a la apuesta por un régimen particular para los daños a los sujetos de ensayo, no se establece un marco legal homogéneo que ponga fin a la fragmentación normativa.

Se establece en la LGURM una suerte de responsabilidad objetiva y solidaria, pero *de carácter condicionado,* en la medida en que se hace depender de la falta de cobertura integral por parte del seguro obligatorio. En este sentido, entendemos que dicha limitación no es congruente debiendo apostar el legislador por un sistema de responsabilidad objetiva no condicionado.

Por otra parte, el régimen de responsabilidad en los ensayos clínicos en España y en la Unión Europea se basa, principalmente, en la inversión de la carga de la prueba durante el año siguiente a la realización del ensayo. Concluido este período, se aplican las reglas ordinarias de la carga de la prueba de modo que será el sujeto del ensayo quien tendrá que probar el nexo entre el ensayo y el daño producido. Ahora bien, en la presunción de causalidad *iuris tantum* que se contempla tanto en el TRLGURM como en

el RDEC, existe un matiz no exento de relevancia. Mientras el TRLGURM regula la presunción hasta el año siguiente a la finalización del ensayo clínico, el RDEC la establece hasta un año después desde que acaba el tratamiento. En este sentido, la conexión entre el sistema de responsabilidad objetiva limitada y la presunción de causalidad no se encuentra correctamente resuelto y presenta incongruencias que una futura reforma normativa debiera resolver.

Cabe indicar finalmente que son traslaticiamente aplicables a la investigación clínica las modulaciones a la carga de la prueba que se aplican a la responsabilidad por daños provocados como consecuencia de la asistencia sanitaria prestada, por lo que la presunción normativa debe completarse con los criterios jurisprudenciales en la materia

VIGESIMOSEXTA. En sede de la responsabilidad el sistema resarcitorio que establecen tanto el TRLGURM como el RDEC prevén como regla general que el promotor vele para que el sujeto de ensayo sea indemnizado por los eventuales daños y perjuicios sufridos. La regulación vigente pone de manifiesto la necesidad incuestionable de garantizar la protección del sujeto frente al ensayo clínico, pero es difícil responder a la cuestión de cuanto riesgo ha de asumir el sujeto cuando participa en un ensayo clínico.

La manera más común de cumplir con este requisito de garantía ha sido tradicionalmente la contratación de un seguro específico, pero existen alternativas para garantizar su cumplimiento, por lo que no se puede hablar en sentido riguroso de seguro obligatorio *ad hoc* para los ensayos clínicos.

VIGESIMOSÉPTIMA. En relación a las acciones sancionadoras por parte de las autoridades el RDEC remite en los supuestos de infracciones

administrativas en materia de ensayos clínicos a la TRLGURM. Las infracciones en materia de investigaciones clínica serán objeto de sanciones administrativas, sin perjuicio de las demás responsabilidades que puedan concurrir. En todo caso, no se puede imponer una doble sanción por los mismos hechos y en función de los mismos intereses públicos protegidos.

En cuanto a los criterios jurisprudenciales en sede administrativa, una de las claves de la imputación de responsabilidad descansa en la relación de causalidad entre la actuación médica y el específico daño antijurídico recibido en el contexto de un ensayo clínico. Así, en caso de que prosperase la responsabilidad por incumplimiento de la *lex artis ad hoc*, la acreditación de dicho nexo deviene un requisito fundamental. Con todo, la amplia casuística en torno a la imputación de responsabilidades de naturaleza administrativa en materia de ensayos clínicos, permite deducir la existencia de múltiples matices que han de ser atendidos con rigor para cumplir con la regulación, tales como la idoneidad del investigador, la correcta tramitación de las autorizaciones y de los consentimientos. No obstante, la responsabilidad administrativa también puede surgir bien a la hora de adoptar acuerdos de suspensión de ensayos clínicos por órganos incompetentes o bien por impedir o dificultar la necesaria función inspectora.

BIBLIOGRAFÍA

1. DOCTRINA

ABAD SANTOS, Francisco, OCHOA MAZARRO, Dolores, ORTEGA GOMEZ, Mara: "CEIm. Composición y funciones", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 111-136. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf

ABAD SANTOS, Francisco; MARTÍNEZ SANCHO, Esther y GÁLVEZ MÚGICA, María Ángeles. "Ensayos clínico. Fases I y II". *El ensayo clínico en España*. Madrid, Farmaindustria, 2001, pp. 121-135.

ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando: "El consentimiento informado en el Reglamento europeo de ensayos clínicos y breve apunte sobre la responsabilidad profesional en este campo" en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea*, Fundación Salud 2000, Madrid, 2015, pp. 121-141. Disponible en: https://www.fundacionmercksalud.com/coleccin-de-biotica/vol-20-los-ensayos-clinicos-a-la-luz-del-reglamento-de-la-union-europea/

ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando, GARCÍA DÍAZ, Ana: "Protección de datos personales de salud en el plano asistencial e investigador", en Sánchez-Caro, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coords.) "e-Salud y cambio del modelo sanitario", Fundación Merck Salud, 2020.

AGUADO MENÉNDEZ, Carmen: "Inspecciones de ensayos clínicos con medicamentos" en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa,*

metodología y nuevas tecnologías, MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 320-326. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf

AGUILAR ROS, Antonio, AGUILAR AYANZ, Marina: "Investigación clínica con medicamentos: clases de estudios y ensayos clínicos. Metodología e interpretación de resultados" en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 50-73.

ALFONSO FARNÓS, Iciar: "Concepto placebo", en ROMEO CASABONA, Carlos Mª (dir.), *Enciclopedia de bioderecho y bioética*, Cátedra Derecho y Genoma Humano, 2022. Disponible en: https://enciclopedia-bioderecho.com/voces/251

ALKORTA IDIAKEZ, Itziar: "Regulación del tratamiento de los datos en proyectos de investigación sanitaria, en especial, en la aplicación de las tecnologías Bigdata", *Revista de Derecho y Genoma Humano*, nº extra 1, 2019, pp. 273-323.

ALKORTA IDIAKEZ, Itziar: *El Espacio Europeo de Datos Sanitarios: nuevos enfoques de la protección e intercambio de datos sanitarios*, Aranzadi, Navarra, 2022.

ALONSO CARBONELL, Liuba, GARCÍA MILIAN, Ana Julia, LÓPEZ PUIG, Pedro: "La perspectiva del paciente del ensayo clínico"; *Revista Cubana de Salud Pública***,** Vol. 43, nº 3, 2017, pp. 1-23. Disponible en: https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/792/893

ALVAREZ MARRODÁN, Ignacio, BAÓN PÉREZ, Beatriz, NAVÍO ACOSTA, Mercedes, LÓPEZ-ANTÓN, Raúl, LOBO ESCOLAR, Elena, VENTURA FACI, Tirso: "Spanish validation of the MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment interview to assess patients competence to consent treatment"*, Medicina Clínica,* Vol. 143, nº 5, pp. 201–204. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775313006532?via%3Dihub

ANDRADE, Chittaranjan: "Bioequivalence of generic drugs: a simple explanation for a US Food and Drug Administration requirement". *The Journal of clinical psychiatry*, Vol. 76, nº 6, 2015, pp. 742-744. Disponible en: https://doi.org/10.4088/JCP.15f10094

ANDREU MARTÍNEZ, María Belén: "La necesaria actualización de la Ley de Autonomía del Paciente frente a los retos en la gestión de datos de salud" en ANDREU MARTÍNEZ, María Belén (dir.) *Los datos de salud como eje de la transformación digital de la sanidad*, Comares, Granada, 2023, pp. 139-159.

ANDREU MARTÍNEZ, Belén: "Datos de salud y bien común: hacia la construcción de un mercado europeo de datos sanitarios" en ANDREU MARTÍNEZ, María Belén y ESPINOSA DE LOS MONTEROS RODRÍGUEZ, Adolfo (coord.), *Tecnología para la salud: una visión humanista desde el Bioderecho*, Plaza y Valdés, México, 2023, pp. 209-240.

APPELBAUM, Paul Stuart: "Clinical practice. Assessment of patients' competence to consent to treatment". *The New England journal of medicine*, Vol. 357, nº 18, 2007, pp. 1834-1840. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMcp074045

ASENSI PALLARÉS, Eduardo, PINEDO GARCÍA, Igor: "Aspectos legales de los ensayos clínicos", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 75-86. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf

AUSÍN, Txetxu, ANDREU MARTÍNEZ, María Belén, VALERO TORRIJOS, Julián, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Diez consideraciones ético-jurídicas en relación con la reutilización y big data en el ámbito sanitario", *Dilemata*, nº 34, pp. 139–145. Disponible en: https://www.dilemata.net/revista/index.php/dilemata/article/view/412000419

AVENDAÑO Cristina, CASAS Ana, DAL-RÉ Rafael, GOMIS Ramón, GRACIA Diego, MORENO Alfonso, DE LOS REYES, Manuel, et al.: "Comités éticos de investigación clínica y dictamen único de los ensayos

clínicos multicéntricos", *Medicina Clínica,* Vol. 120, 2003, pp. 180-188. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-comites-eticos-investigacion-clinica-dictamen-unico-los-13043148

BARCELÓ DOMÉNECH, Javier: "Responsabilidad civil por daños causados en los ensayos clínicos", *InDret,* nº 1, 2019, pp. 1-30.

BEAUCHAMP, Tom L.: "The Belmont Report", en EMANUEL, Ezekiel J., GRADY, Christine, CROUCH, Robert A., LIE, Reidar K., MILLER, Franklin G. y WENDLER, David (eds.), *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Oxford University Press, New York, 2008, pp. 149-155.

BERNAL, Irene, IRÁIZOZ, Eva: "La investigación clínica en España: un perfil de los ensayos clínicos a través de su registro", *Salud por Derecho,* 2020, pp. 1-19. Disponible en: https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2020/06/EECC-SaludporDerecho-ES.pdf

BHATT, Arun: "Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind", *Perspectives in Clinical Research*, Vol. 1, nº 1, 2010, pp. 6-10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/pdf/PCR-1-6.pdf

BROCAL, Naiara: "Por qué la falta de mujeres en los ensayos de medicamentos es un problema de salud pública", *Diario Médico,* 6 de marzo de 2025. Disponible en: https://www.diariomedico.com/medicina/farmacologia/falta-mujeres-ensayos-medicamentos-problema-salud-publica.html?check_logged_in=1

BROCAL, Naiara: "Cómo una 'big farma' aplica la IA a la investigación de medicamentos", *Diario Médico*, 1 de marzo de 2025. Disponible en: https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/big-farma-aplica-ia-investigacion-medicamentos.html?check_logged_in=1

BULL, John Prince: "A study of the history and principles of clinical therapeutic trials", *MD Thesis, University of Cambridge*, 1951, pp. 4-6. Disponible en: https://www.jameslindlibrary.org/articles/bull-jp-1951/

CABO SALVADOR, Javier: "Investigación traslacional. Definición. Objetivos", *CEF-Gestión sanitaria,* 2025. Disponible en: https://www.gestion-sanitaria.com/investigacion-traslacional-definicion-objetivos.html

CARRASCO, Jorge: "Ensayos clínicos remunerados: los inmigrantes que alquilan su cuerpo a la ciencia para subsistir en Estados Unidos", *BBC News,* 2019. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias-47738963

CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Las patentes de medicamentos: entre la protección jurídica de la innovación, la disminución de costes y el acceso universal", *Actualidad Jurídica Aranzadi*, nº 817, 2011.

CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: *La prestación de servicios sanitarios como relación jurídica de consum*o, Thomson Reuters Civitas, Cizur Menor, 2017.

CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Arquitectura biojurídica del ensayo clínico: delimitación conceptual, requisitos y régimen de responsabilidad por daños", en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2021, pp. 73-92.

CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín, PARAS BRAVO, Paula, PAZ-ZULUETA, María: "Principio de autonomía e investigación clínica: el consentimiento informado en los ensayos clínicos", en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2021, pp. 147-168.

CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Big data applied to biomedicine: in need for a research-friendly approach", in FARES, Guerino (ed.) *The protection of data concerning health at the European Level. A comparative analysis,* Giappichelli Editore/Eleven International Publishing, Milano/The Hague, 2021, pp. 51-79.

CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "The medical device registration systems after clinical investigation of its properties at the European level and its impact on the Spanish Law", *Ius et Salus; Rivista di Diritto Sanitario e Farmaceutico*, nº 2, 2021, pp. 22-56. Disponible en: https://www.iusetsalus.it/contributi/dottrina/the-medical-device-registration-systems-after-clinical-investigation-of-its-properties-at-the-european-level-and-its-impact-on-the-spanish-law

CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "El contrato de seguro de responsabilidad civil de la administración sanitaria: mecanismos extrajudiciales de resolución de conflictos y problemática procesal de las acciones judiciales del perjudicado". *e*n TOMILLO URBINA, J. y CAYÓN DE LAS CUEVAS, J. (dir.), Thomson Reuters Aranzadi, Cizur Menor, 2011.pp. 251-280.

CAYÓN DE LAS CUEVAS, J.: "La dimensión jurídica de la inteligencia artificial en salud: asignaturas pendientes y desafíos futuros" en CABRERA LEÓN A., CASILLAS BARRANQUERO J., SÁNCHEZ VILLEGAS P., SÁNCHEZ CANTALEJO C. (eds). *GRX-Health Data 2019. Inteligencia Artificial y salud. Destino común,* Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, 2020. pp. 18-19. Disponible en: https://www.easp.es/web/grxhealthdata19/wp-content/uploads/sites/10/2020/04/EASP_Grx_Health_Data_Dossier_2019.pdf

CHAUDHARI, Nayan, RAVI, Renju, GOGTAY, Nithya J., THATTE, Urmila M.: "Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions", *Perspectives in Clinical Research*, Vol. 11, nº 2, 2020, pp. 64-69. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7342338/

CHEN, Irene Y., PIERSON, Emma, ROSE, Sherri, JOSHI, Shalmali, FERRYMAN, Kadija, GHASSEMI, Marzyeh: "Ethical Machine Learning in Healthcare", *Annual review of biomedical data science,* Vol. 4, 2021, pp. 123-144. Disponible en: https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-092820-114757

COCINA ARRIETA, Beatriz: "Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos: una visión actualizada", *Cuadernos de Derecho Farmacéutico.* Especial 40 aniversario*,* 2022. Disponible en: https://www.uria.com/es/publicaciones/7958-cuestiones-juridicas-relacionadas-con-los-contratos-de-realizacion-de-ensayos-cl

COLLIER, Roger: "Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial", *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 180, nº 1, 2009, pp. 23-24. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2612069/

COTO-SEGURA, Pablo: "Consideraciones sobre los análisis de subgrupos en los ensayos clínicos", *Actas Dermo-Sifiliográficas,* vol. 108, núm. 6, 2017. Disponible en: https://www.actasdermo.org/es-consideraciones-sobre-analisis-subgrupos-ensayos-articulo-S0001731017301497

DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier, GRACIA, Diego: "Investigación clínica: cómo hemos llegado hasta aquí. Un recorrido particular a través de las últimas dos décadas", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 57-89. Disponible en: https://www.academia.edu/120711775/Luces_y_sombras_en_la_investigaci%C3%B3n_cl%C3%ADnica

DAL-RÉ, Rafael: "Ensayos clínicos no comerciales con medicamentos en España: dos problemas por solucionar", *Gaceta Sanitaria*, Vol 39, 2025.Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2025.102470

KARLBERG, Johan P.E.: *Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética*, en KARLBERG, Johan P.E. y SPEERS, Marjorie A. (ed.), Hong Kong, 2010. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/ethics_committee_guide_spanish_1.pdf

DEMIRDJIAN, Graciela: "Historia de los ensayos clínicos aleatorizados", *Archivos Argentinos de Pediatría,* Vol. 104, nº 1, 2006, pp. 52-61. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752006000100010&lng=es&nrm=iso

DE ABAJO, Francisco José, RODRÍGUEZ, Antonio, BLAS, Javier: "El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación", *Medicina Clínica*, 2013, Vol. 140, núm. 5, pp. 224-228. Disponible en: https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-2-articulo-el-seguro-responsabilidad-civil-los-S0025775312009645

DE CRAEN, Anton, KAPTCHUK, Ted, TIJSSEN Jan, KLEIJNEN, Jos: "Placebos and placebo effects in medicine: historical overview", *Journal of the Royal Society of Medicine*, Vol. 92, 1999, pp. 511-515. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1297390/pdf/jrsocmed00004-0023.pdf

DODGSON, Susanna J. (2006): "The evolution of clinical trials", *The Journal of the European Medical Writers Association*, n. 1, Vol. 15, nº 1, 2006, pp. 20-21. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/242561119_The_evolution_of_clinical_trials

DURÁN QUINTANA, José Antonio: "Investigación en Terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos", *Educación Médica,* Vol. 7, suplemento 1, 2004, pp. 51-55. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-18132004000200009

ESTEBAN AVENDAÑO, Ignacio, GARCÍA PÉREZ, Francisco Javier: "Aprobación del Reglamento del Espacio Europeo de Datos Sanitarios", *Uría Publicaciones,* 2025. Disponible en: https://www.uria.com/es/publicaciones/9180-aprobacion-del-reglamento-del-espacio-europeo-de-datos-sanitarios

FOSTER RILEY, Margaret, HELMAN, Alex, MARCH, Andrew (ed.) *Advancing Clinical Research with Pregnant and Lactating Populations Overcoming Real and Perceived Liability Risks*, Washington DC, The National Academies Press, 2024. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK603025/

GARCÍA PUIG, Juan, TORRES JIMENEZ, Rosa, VELASCO GARCÍA, Carolina: "El investigador principal del ensayo clínico. Reflexiones de un investigador principal: análisis DAFO", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 93-112. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775303736434.

GENNET, Eloïse, ANDORNO, Roberto, ELGER, Bernice: "Does the new EU regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants?", *Health Policy*, Vol. 119, nº 7, 2015, pp. 925-931. Disponible en: https://shs.hal.science/halshs-01442619v1/document

GONZÁLEZ-ANDRADE, Fabricio: "Consideraciones clínicas en la terapia con biológicos y biosimilares. Fármaco-vigilancia", en GONZÁLEZ-ANDRADE, Fabricio (coord.), *Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica,* Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador, 2017, pp. 73-98. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=689872

GONZÁLEZ-COLAÇO DOTTO, Celina, MOLEDO FREIRE, Paula Elisa, SERRANO CASTRO, María Antonia: "Armonización y simplificación de las autorizaciones: comentario general al Reglamento 536/2014, de 16 de abril, sobre ensayos clínicos de medicamentos" en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea*, Fundación Salud 2000, Madrid, 2015, pp. 15-32. Disponible en: https://www.fundacionmercksalud.com/coleccin-de-biotica/vol-20-los-ensayos-clinicos-a-la-luz-del-reglamento-de-la-union-europea/

GRACIA, Diego: "Práctica clínica e investigación clínica. Del conflicto a la convergencia" en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 39-55. Disponible en: https://www.academia.edu/120711775/Luces_y_sombras_en_la_investigaci%C3%B3n_cl%C3%ADnica

GUTIÉRREZ LÓPEZ, María Dolores: "Qué es la Medicina Traslacional y por qué es clave para innovar en salud", *The Conversation,* 2020. Disponible en: https://theconversation.com/que-es-la-medicina-traslacional-y-por-que-es-clave-para-innovar-en-salud-145739

HARRER, Stefan, SHAH, Pratik, ANTONY, Bhavna, HU, Jianying: "Artificial Intelligence for Clinical Trial Design", *Trends in Pharmacological Sciences*, 2019, Vol. 40, nº 8, pp. 577-591. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.05.005

HASFORD, Joerg: "Impact of the Covid-19 pandemic on clinical trials with drugs", *Expert Opinion on Drug Safety*, Vol. 19, nº 11, 2020, pp. 1373–1375. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1828861

HASHEM, Hasam, ABUFARAJ, Mohammad, TBAKHI, Abdelghani, Sultan, Iyad: "Obstacles and Considerations Related to Clinical Trial Research during the Covid-19 Pandemic", *Frontiers in Medicine*, Lausanne, Vol. 23, nº 7, 2020, Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2020.598038/full

HE, Jianxing, BAXTER, Sally L., XU, Jie, XU, Jiming, ZHOU, Xingtao, ZHANG, Kang: "The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine", *Nature medicine*, Vol. 25, 2019, pp. 30-36. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0307-0

HEREU, Pilar, ARNAU, Josep María: "El consentimiento informado en los ensayos clínicos. Libre e informado, una cuestión de todos" en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier, GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 155-176. Disponible en: https://www.academia.edu/120711775/Luces_y_sombras_en_la_investigaci%C3%B3n_cl%C3%ADnica

HERNÁNDEZ GARCÍA, César, SERRANO CASTRO, Mariantonia, PÉREZ BRAVO, Luis Arturo: "El futuro de los ensayos clínicos con medicamentos. El sentido y las razones del cambio", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en*

la investigación clínica, Triacastela, Madrid, pp. 437-461, Madrid, 2013, Disponible en: https://www.academia.edu/120711775/Luces_y_sombras_en_la_investigaci%C3%B3n_cl%C3%ADnica

HU, Yonghua, HUANG, Yueqin, DING, Jie, et al.: "Status of clinical research in China", *The Lancet*, Vol. 377, nº 9760, 2011, pp. 124-125. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60017-2/fulltext

IDOATE, Antonio, IDOIPE, Ángela: "Investigación y ensayos clínicos", *Farmacia Hospitalaria,* Madrid, 2002, pp. 325-362. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf

JEFFORD, Michael, MOORE, Rosemary: "Improvement of informed consent and the quality of consent documents", *The Lancet. Oncology*, Vol. 9, nº 5, 2008, pp. 485–493. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70128-1

JIMÉNEZ SARMIENTO, María Mercedes, CAÑELLES LÓPEZ, Matilde, EUGENIA CAMPILLO, Nuria: "¿Por qué han llegado tan rápido las vacunas contra el Covid-19?", *ABC,* 2020. Disponible en: https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-llegado-rapido-vacunas-contra-covid-19-202012211208_noticia.html?ref=https%3A%2F%2Fwww.abc.es%2Fsalud%2Fenfermedades%2Fabci-llegado-rapido-vacunas-contra-covid-19-202012211208_noticia.html%3Fref%3Dhttps%3A%2F%2Fwww.abc.es%2Fsalud%2Fenfermedades%2Fabci-llegado-rapido-vacunas-contra-covid-19-202012211208_noticia.html

KRISTOF Kathy: "Pruebe medicamentos y gane dinero: Los ensayos clínicos pueden ser trabajos sorprendentemente lucrativos", *Los Ángeles Times,* 6 de enero de 2022, *Disponible* en: https://www.latimes.com/espanol/eeuu/articulo/2022-01-06/test-drugs-get-paid-clinical-trials-can-be-surprisingly-lucrative-gigs

KUMMAR, Shivaani, RUBINSTEIN, Larry, KINDERS, Robert, et al.: "Phase 0 Clinical Trials: Conceptions and Misconceptions", *The Cancer Journal,* Vol. 14, nº 3, 2008, pp. 133-137. Disponible en:

https://journals.lww.com/journalppo/abstract/2008/05000/phase_0_clinical_trials__conceptions_and.1.aspx

LAGUNA GOYA, Noa, DE ANDRÉS RODRÍGUEZ-TRELLES, Fernando: "Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2007". *Revista Española de Salud Pública*, Vol. 82, nº 3, 2008, pp. 343-350. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272008000300010&lng=es&tlng=es

LIND, James: *A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject,* Printed for A. Millar, London, 1757. Disponible en: https://wellcomecollection.org/works/xc2t7736/items?canvas=14

LOPEZ MUÑOZ, Francisco: "El Código de Núremberg: el amanecer de la bioética tras los crímenes del nazismo", *The Conversation*, 2020. Disponible en: https://theconversation.com/el-codigo-de-nuremberg-el-amanecer-de-la-bioetica-tras-los-crimenes-del-nazismo-137492

LÓPEZ-PARRA, María, MORENO-QUIROGA, Coloma, LECHUGA-PÉREZ, Javier: "Revisión de las observaciones más frecuentes en la hoja de información al paciente para ensayos clínicos", *Medicina Clínica,* Vol.139, nº 4, 2012, pp. 176–179. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775312002175?via%3Dihub

MARÍN CASTÁN, María Luisa: "Sobre el significado y alcance de los hitos más decisivos en el desarrollo de la bioética universal: el Convenio de Oviedo y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO", Revista de Bioética y Derecho, nº 52, 2021, pp. 155-172. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872021000200010

MARIÑO HERNÁNDEZ, Eduardo Luis: "Reglamento (UE) N.º 536/2014 sobre los ensayos clínicos y colectivos vulnerables", Cuadernos de *B*ioética, Vol. 26, nº 88, 2015, pp. 427-430. Disponible en: http://aebioetica.org/revistas/2015/26/88/427.pdf

MATAR, Pablo: "¿Qué significa biosimilaridad?", en GONZÁLEZ-ANDRADE, Fabricio (coord.), *Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica,* Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador, 2017, pp. 45-58. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/descarga/libro/689872/1.pdf

MERINO GÓMEZ, Gustavo: "Investigación con medicamentos: régimen jurídico de los ensayos clínicos", en PALOMAR OLMEDA, Alberto y CANTERO MARTINEZ, Josefa (dir.), *Tratado de Derecho Sanitario,* Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2013, pp. 471-497.

MERINO GÓMEZ, Gustavo: "Principios jurídicos en materia de ensayos clínicos en el derecho internacional", *Tempus - Actas de Saúde Coletiva,* Vol. 7, nº 1, 2013, pp. 249-261. Disponible en: https://www.tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/view/1292

MERINO GOMEZ, Gustavo: "Nuevos desafíos en torno al big data", *Revista Derecho y Genoma Humano*, nº extraordinario, 2019, pp. 37-54. Disponible en: https://www.dykinson.com/revistas/revista-de-derecho-y-genoma-humano-genetica-biotecnologia-y-medicina-avanzada/1159/

MEZQUITA RAYA, Pedro, REYES GARCIA, Rebeca, DE TORRES SANCHEZ, Alejandra: "Estrategias de retención de pacientes en ensayos clínicos", *Endocrinología y Nutrición*, Vol. 62, nº 10, 2015, pp. 475-477. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092215001977

MUGÜERZA, Pablo: "Patient selection, recruitment and screenning: selección, reclutamiento y cribado de los pacientes", en MUGÜERZA, Pablo, *Manual de traducción inglés-español de protocolos de ensayos clínicos,* Segunda edición, Fundación Dr. Antoni Esteve, 2019, pp. 146-161. Disponible en:

https://universoabierto.org/2020/04/21/manual-de-traduccion-ingles-espanol-de-protocolos-de-ensayos-clinicos-2a-edicion/

MUNSHI, Renuka, THATTE, Urmila: "Compensation for research related injury", *Perspectives in Clinical Research*, Vol. 4, nº 1, 2013, pp. 61–69. Disponible en: https://doi.org/10.4103/2229-3485.106392

MUÑOZ FERNÁNDEZ, Laura y GALLEGO RIESTRA, Sergio: "La protección de datos y la interoperabilidad en el ámbito sanitario dos realidades inseparables", DS : Derecho y salud, Vol. 29, Nº. 2,2019, págs. 31-59. Disponible en: https://www.ajs.es/es/index-revista-derecho-y-salud/volumen-29-numero-2-2019/la-proteccion-datos-y-la-interoperabilidad

NEBESKÁ, Kateřina; RYCHLÍČKOVÁ, Jitka; ČECHOVÁ, Zora; y SOUČKOVÁ, Lenka: "CONCIOUS II: Curriculum Development of Human Clinical Trials for the Next Generation of PhD Students and Early Career Researchers in the Medical, Science, Pharmacy and Health Professions" in *Paediatric clinical trials*, Masaryk University, 2024. Disponible en: https://conscious2.eu/document/chapters/Chapter8.pdf

NEGRI, Stefania: "El consentimiento informado en la jurisprudencia del tribunal europeo de derechos humanos", *JULGAR*, número especial, 2014, pp. 97-114. Disponible en: https://julgar.pt/wp-content/uploads/2019/02/JULGAR-ESPECIAL-CONSENTIMENTO-INFORMADO-05-O-CONSENTIMENTO-SN.pdf

NEGRI, Stefania: "Human Experimentation at the Intersections of Biolaw and International Criminal Law: The Case of Unethical Clinical Trials in Developing Countries", en *Biolaw and International Criminal Law*, 2020, pp. 27-55. Disponible en: https://brill.com/display/book/edcoll/9789004364424/BP000003.xml

NICOLAS JIMÉNEZ, Pilar: "Los derechos sobre los datos utilizados con fines de investigación biomédica ante los nuevos escenarios tecnológicos y científicos", *Revista Derecho y Genoma Humano*, núm. extraordinario, 2019, pp. 129-167. Disponible en: https://www.dykinson.com/revistas/revista-de-derecho-y-genoma-humano-genetica-biotecnologia-y-medicina-avanzada/1159/

OCHAGAVÍAS COLÁS, Juan Ignacio: "Los medicamentos biosimilares ante el espejo: ¿una solución en clave de equidad y de costes o el origen de próximos conflictos terapéuticos?", *Derecho y Salud,* Vol. 25 Extraordinario, 2015, pp. 149-157. Disponible en: https://www.ajs.es/es/index-revista-derecho-y-salud/volumen-25-extraordinario-2015/los-medicamentos-biosimilares-el

OCHAGAVÍAS COLÁS, Juan Ignacio: "The impact of EU Regulation 2016/679 on the Spanish heath system", en FARES, Guerino (ed.), *The protection of personal data concerning health at the European level,* G. Giappichelli Editore y Eleven International Publishing, 2021, pp. 209-225.

OCHAGAVÍAS COLÁS, Juan Ignacio: "Régimen prestacional, obligatoriedad y responsabilidad por daños en materia de vacunación", *Tesis doctoral,* Universidad de Murcia, 2024. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=328149

PÁRRAGA MARTÍNEZ, Ignacio, MARTÍN ÁLVAREZ, Remedios: "Importancia de los Comités de Ética en la Investigación en Medicina de Familia", *Atención Primaria*, Vol. 51, nº 5, 2019, pp. 263-265. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-importancia-comites-etica-investigacion-medicina-S0212656719302550

PASCUAL, Julio, DE PABLO, Itziar, GÁLVEZ, María Ángeles, HERNÁNDEZ, Domingo: "El ensayo clínico (I): conceptos generales", *Nefrología*, Vol. 25, nº 5, 2005, pp. 493-499. Disponible en: https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699505018968

PAUL, James, SEIB, Rachael, PRESCOTT, Todd: "The Internet and clinical trials: background, online resources, examples and issues*", Journal of Medical Internet Research*, Vol. 7, nº 1, 2005, pp. 1-13. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550630/

PAZ-ARES, Teresa, DARNA, Pablo: "Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos", 2006, pp. 1-15. Disponible en: https://www.uria.com/documentos/publicaciones/1518/documento/023ensayos.pdf?id=1905

PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Contrato de ensayos clínicos. Obligaciones y aspectos económicos", en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor (Navarra), 2021, pp. 93-107.

PUIG HERNANDEZ, Marc: "Algunas reflexiones sobre el Convenio de Oviedo y los productos sanitarios. Responsabilidad y certificación en el caso de los cíborgs", *Revista de Bioética y Derecho,* nº 51, 2021, pp. 299-320. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1886-58872021000100018

RAMIRO AVILES, Miguel Ángel: "Impacto de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica en los ensayos clínicos", *Medicina Clínica,* Vol. 130, nº 20, 2008, pp. 783-786. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-impacto-ley-14-2007-investigacion-biomedica-13121114

RIBA, Neus, SÁEZ-PEÑATARO, Joaquín: "La labor del Comité de Ética de la Investigación en los ensayos clínicos. Lo que es y lo que debería ser", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 113-126. Disponible en: https://www.academia.edu/120711775/Luces_y_sombras_en_la_investigaci%C3%B3n_cl%C3%ADnica

ROBLES GONZALEZ, Jorge, CASANUEVA DE LA CRUZ, Ariadna, MONCLÚS RUIZ, Jorge: "Publicidad del reclutamiento en ensayos clínicos con medicamentos", *Cuadernos de Derecho Farmacéutico,* nº 75, 2020, pp. 43-50. Disponible en: https://www.cuatrecasas.com/resources/publicidad-del-reclutamiento-en-ensayos-clinicos-con-medicamentos-4161-4192-2602-v.1-618cff625c72b500519143.pdf?v1.54.1.20230608

RODELLAR TORRAS, Eduard: "La nueva regulación de los ensayos clínicos en España: algunas cuestiones prácticas de interés desde la perspectiva del promotor", *Derecho y Salud,* Vol. 26, nº extraordinario 1, 2016, pp. 40-47. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6295129

RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, Agustín Ramón: "El descubrimiento español de la cura del escorbuto", *ABC,* 27 de febrero de 2018. Disponible en: https://abcblogs.abc.es/espejo-de-navegantes/otros-temas/el-descubrimiento-espanol-de-la-cura-del-escorbuto.html?ref=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F

ROMEO CASABONA, Carlos María, NICOLAS JIMÉNEZ, Pilar, DE MIGUEL BERIAIN, Iñigo: "El tratamiento de datos de salud masivos individuales. La secuenciación completa y/o masiva de genomas individuales", en ROMEO CASABONA, Carlos María, (coord.), *Retos éticos y necesidades normativas en la actividad asistencial en medicina personalizada de precisión,* Fundación Instituto Roche, 2018, pp. 29-46. Disponible en: https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/180/retos_eticos_y_necesidades_normativas_en_la_actividad_asistencial_en_medicina_personalizada_de_precision

ROMEO CASABONA, Carlos María, NICOLAS JIMÉNEZ, Pilar, DE MIGUEL BERIAIN, Iñigo: "Medicina Personalizada de Precisión, algoritmos predictivos y utilización de sistemas de decisión automatizados" en ROMEO CASABONA, Carlos María (coord.), *Retos éticos y necesidades normativas en la actividad asistencial en medicina personalizada de precisión,* Fundación Instituto Roche, 2018, pp. 61-69. Disponible en: https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/180/retos_eticos_y_necesidades_normativas_en_la_actividad_asistencial_en_medicina_personalizada_de_precision

RUBÍ NAVARRETE, Jesús: "Novedades sobre la investigación sanitaria: el Dictamen 3/2019 del Comité Europeo de Protección de Datos", *Comunicaciones en propiedad industrial y derecho de la competencia*, nº 86, 2019, pp. 5-18. Disponible en:

https://cefi.es/wp-contenido/uploads/2022/04/Novedades-sobre-la-investigacion-sanitaria-el-Dictamen-3-2019-del-Comite-Europeo-de-Proteccion-de-Datos.pdf

RUIZ SACRISTÁN, Fernando: "España, referencia mundial en ensayos clínicos", *Revista Española de Economía de la Salud,* 2023. Disponible en: https://economiadelasalud.com/topics/difusion/espana-referencia-mundial-en-ensayos-clinicos/

SÁIZ GARCÍA, Concepción: "Responsabilidad médico-sanitaria derivada de los experimentos clínicos en humanos", en TOMÁS-VALIENTE LANUZA, Carmen (coord.), *La Salud: intimidad y libertades informativas*, Tirant lo Blanch, Valencia, 2006, pp. 127-168.

SALCEDO HERNÁNDEZ, José Ramón: "El Bioderecho como disciplina emergente y ligada a las exigencias del mundo moderno", *Revista de Ciencias Jurídicas*, nº. Extra 2, 2024, pp. 1-12.

SALCEDO HERNÁNDEZ, José Ramón: "La ciencia del Bioderecho", *Bioderecho.es,* nº. 1, 2014, pp. 1-7. https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/41347

SALMÚN, Diana: "Investigación clínica en el embarazo: un llamado a participar en el cambio de paradigma- parte I", *Revista Hospitalaria Materno Infantil Ramón Sardá,* Vol. 2, nº 4, 2019, pp. 74-81. Disponible en: https://www.sarda.org.ar/images/2019/2019-2_1_Editorial.pdf

SANCHEZ-CARO, Javier: "Aspectos éticos de los ensayos clínicos", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos Clínicos en España: ética, normativa, metodología y aspectos prácticos,* Astellas Pharma S.A. y Master Line & Prodigio S.L., Madrid, 2010, pp. 51-72. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro_ECEspana.pdf

SANCHEZ-CARO, Javier: "Intimidad, confidencialidad y protección de datos personales", en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del*

Reglamento de la Unión Europea, Fundación Salud 2000, Madrid, 2015, pp. 105-120. Disponible en: https://www.fundacionmercksalud.com/coleccin-de-biotica/vol-20-los-ensayos-clinicos-a-la-luz-del-reglamento-de-la-union-europea/

SANCHEZ MAGRO, Isabel, RIVAS PATERNA, Ana Belén: "La monitorización del ensayo clínico", en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 209-226. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf

SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: "Introducción a la investigación clínica. Conceptos básicos sobre los ensayos clínicos. ¿Qué es un ensayo? ¿Qué tipos de ensayos existen?", en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2021, pp. 27-39.

SAN ROMÁN DEL BARRIO, Luis: "Desarrollo de nuevos fármacos: desde la invención a la Farmacia", Lección Inaugural del Curso Académico 2013-2014, *Universidad de Salamanca*, 2013. Disponible en: https://www.usal.es/files/Leccion_Inaugural_2013-2014.pdf

SEBASTIÁN, Nieves: "La inteligencia artificial, llave para aumentar la eficiencia en múltiples especialidades", *Revista española de economía de la salud*, 2024. Disponible en: https://economiadelasalud.com/topics/difusion/la-inteligencia-artificial-llave-para-aumentar-la-eficiencia-en-multiples-especialidades/

SENDAK, Mark P., D'ARCY, Joshua, KASHYAP, Sehj, GAO, Michael, et al.: "A path for translation of machine learning products into healthcare delivery", *European Medical Journal,* 2020. Disponible en: https://doi.org/10.33590/emjinnov/19-00172.

SHAW, James A.: "The Revised Declaration of Helsinki—Considerations for the Future of Artificial Intelligence in Health and Medical

Research", *Journal of the American Medical Association,* Vol. 333, nº 1, 2025, pp. 26-27. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2825288

SIMENIV, Sy, KHOKHLOV, Alexander, SOLDATOVA, Olga, PYATIGORSKAYA, Nathalia: "Ethical aspects of clinical trials in Russia and BRICS countries: An overview", *Research Results in Pharmacology*, Vol. 10, nº 3, 2024, pp. 43–51. Disponible en: https://rrpharmacology.ru/index.php/journal/article/view/496/529

STRYKER, Jo Ellen, WRAY, Ricardo, EMMONS, Karen, WINER, Eric, DEMETRI, George:" Understanding the decisions of cancer clinical trial participants to enter research studies: factors associated with informed consent, patient satisfaction, and decisional regret", *Patient education and counseling*, Vol. 63, nº 1-2, 2006, pp. 104–109. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.09.006

TALANTOV, Petr, NIYAZOV, Ravil, VIRYASOVA, Galina, DRANITSYNA, Margarita, YASNY, Ilya: "Unapproved clinical trials in Russia: exception or norm?", *BMC Medical Ethics*, Vol. 22, nº 46, 2021, pp. 1-8. Disponible en: https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00617-3

TEMPONE PEREZ, Susana Gabriela: "El placebo en la práctica y en la investigación clínica". *Anales de Medicina Interna,* Vol. 24, nº 5, 2007, pp. 249-252. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000500010&lng=es&nrm=iso

TERLEIRA FERNÁNDEZ, Ana Isabel: "Estudio comparativo de los requisitos para la investigación con medicamentos en España y países de nuestro entorno", en SÁNCHEZ CARO, Javier y ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando (coord.), *Los ensayos clínicos a la luz del Reglamento de la Unión Europea*, Fundación Salud 2000, 2015, Madrid, pp. 49-62. Disponible en: https://www.fundacionmercksalud.com/coleccin-de-biotica/vol-20-los-ensayos-clinicos-a-la-luz-del-reglamento-de-la-union-europea/

TÍSCAR GONZÁLEZ, Verónica, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín, RODRÍGUEZ-LEDO, Pilar: "Avances en inteligencia artificial: la importancia de un nuevo marco regulatorio europeo para el uso seguro de datos de salud", *Medicina General y de Familia,* 2024, nº 13(5), pp. 237-240. Disponible en: http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2024.056

TÍSCAR GONZÁLEZ, Verónica, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Transformación del sistema sanitario a través de los datos: acceso y gobernanza como elementos pivotales", *Enfermería Clínica* nº 34, 2024, pp. 145-147. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2024.06.001

TÍSCAR GONZÁLEZ, Verónica, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "Análisis preliminar del proceso de gestión de datos en salud en España*", Enfermería Clínica* nº 34, 2024, pp. 232-233. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2024.06.002

TOMILLO URBINA, Jorge: "Nuevos derechos del paciente como consumidor", *Derecho y Salud,* Vol. 19, n.º Extra 1, 2010, pp. 43-54. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3177168

TOMILLO URBINA, Jorge: "Medicina y Derecho: los orígenes de la juridificación de la prestación de servicios médicos", *Revista de Administración Sanitaria*, Vol. 8, n.º 1, 2010, pp. 169-182. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-administracion-sanitaria-siglo-xxi-261-pdf-X1137296610878645

TOMILLO Urbina, Jorge, CAYÓN DE LAS CUEVAS, Joaquín: "La interacción entre Derecho y Salud y su proyección en los sistemas sanitarios a través de la formación interdisciplinar" en TOMILLO URBINA, Jorge, CAYON DE LAS CUEVAS, Joaquín, (dir.), *Derecho y Salud como realidades interactivas*, Thomson Reuters Aranzadi, Cizur Menor, 2015, pp. 47-59.

TOPOL, Eric: "High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence", *Nature Medicine,* Vol. 25, nº 1, 2019, pp. 44-56. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617339/

TORRES, Ferrán, CALVO, Gonzalo, PONTES, Caridad: "Recomendaciones metodológicas de las agencias reguladoras", *Medicina Clínica*, Vol. 125, nº extraordinario 1, 2005, pp. 72-76. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-recomendaciones-metodologicas-las-agencias-reguladoras-13083736

TUNIS, Sean, KORN, Allan y OMMAYA, Alex (ed.) "The Role of Purchasers and Payers in the Clinical Research Enterprise: Workshop Summary", Institute of Medicine (US) Clinical Research Roundtable, National Academies Press (US), 2002. p. 101. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057612/

VALLE DIAZ DE LA GUARDIA, Ana María, MARTÍN GARCÍA, Agustín, CALLEJA HERNANDEZ, Miguel Ángel, CABEZA BARRERA, José: "Investigación Clínica. El ensayo clínico" en MARTINEZ NIETO, Concepción (coord.), *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías,* MERCK S.A. y SEFH, Madrid, 2017, pp. 25-48. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf

VARGAS CASTRILLÓN, Emilio, TERLEIRA FERNÁNDEZ, Ana Isabel, GÓMEZ OUTES, Antonio: "Cuestiones éticas y reguladoras de la finalización prematura de los ensayos clínicos. Causas, consecuencias y guías para la finalización prematura", en DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego (dir.), *Luces y sombras en la investigación clínica,* Triacastela, Madrid, 2013, pp. 194-212. Disponible en: https://www.academia.edu/120711775/Luces_y_sombras_en_la_investigaci%C3%B3n_cl%C3%ADnica

VEGA GIL, Noelia, SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca: "Proceso del desarrollo de un medicamento y principales agentes implicados dentro de un ensayo clínico" en SANCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNANDEZ, Galo (dir.), *Buenas prácticas en investigación clínica*, Thomson Reuters-Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, 2020, pp. 109-127.

VENTURA FACI, Tirso, NAVÍO ACOSTA, Mercedes, ÁLVAREZ MARRODÁN, Ignacio, BAÓN PÉREZ, Beatriz, *Eidon: Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud*, nº. 41, 2014, pp. 12-27.

VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: "Responsabilidad del investigador en los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención bajo el nuevo reglamento europeo 536/2014", *Actualidad Jurídica Iberoamericana,* nº 3, 2015, pp. 495-508. Disponible en: https://revista-aji.com/revista-numero-3/

VIEITO VILLAR, Miguel: "Aspectos generales de la regulación española de ensayos clínicos. El consentimiento informado". *Revista Bioderecho*, nº 4, 2016, pp. 1-17. Disponible en: https://revistas.um.es/bioderecho/issue/view/15671

WALKER, Jason: "Non-inferiority statistics and equivalence studies", *British Journal of Anaesthesia,* Vol. 19, nº 8, 2019, pp. 267- 271. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.03.004

2. DOCUMENTACIÓN ADMINISTRATIVA, PARLAMENTARIA Y TÉCNICA

ACADEMIA EUROPEA DE PACIENTES: "Decisiones dentro del ensayo: desenmascaramiento y terminación. I+D de medicamentos", 2016. Disponible en: https://toolbox.eupati.eu/resources/decisiones-dentro-del-ensayo-desenmascaramiento-y-terminacion/?lang=es

ACADEMIA EUROPEA DE PACIENTES: "Glosario", 2024. Disponible en: https://toolbox.eupati.eu/glosario/?lang=es

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "PLAN ESTRATÉGICO 2023-2026", Disponible en: https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/planificacion-AEMPS/docs/plan-estrategico-2023-2026.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Constitución y desarrollo de la AEMPS", 2015. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/constitucion-y-desarrollo-de-la-aemps/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "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", 2016, pp. 1-28. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VII Modelo de certificado del representante del centro /organización para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención", 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo7-Ins-AEMPS-EC.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VIIIB Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos", 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8b-Ins-AEMPS-EC.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VB Compromiso de responsabilidad adicional en relación con la cobertura de los seguros de ensayos clínicos", 2019. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo5b-Ins-AEMPS-EC.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas?", 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas/#

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: AEMPS - GRUPO DE TRABAJO DE LOS CEIM CON LA AEMPS SOBRE ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS: "Memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos", 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España", 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf?x46962

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o en el Portal CTIS", 2022. Disponible en: www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "EMA, HMA y la Comisión Europea publican la hoja de ruta 2022-2026 de la iniciativa ACT EU para impulsar la investigación clínica de medicamentos", 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/ema-hma-y-la-comision-europea-publican-la-hoja-de-ruta-2022-2026-de-la-iniciativa-act-eu-para-impulsar-la-investigacion-clinica-de-medicamentos/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España", 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Documento-Instrucciones.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Buena Práctica Clínica", 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexos de instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España", 2023. Disponibles en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/ensayosclinicos/anexos-instrucciones-aemps-realiza-ec/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Anexo VA. Modelo de certificado de seguro", 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo5a-Ins-AEMPS-EC.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Información relativa a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)", 2024. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/investigacionclinica_ceim/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Manual para el pago de tasas de ensayos clínicos", 2024. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/tasas/manual-para-el-pago-de-tasas-de-ensayos-clinicos/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "La AEMPS implementa un sistema que permitirá a los promotores de ensayos clínicos conocer la disponibilidad de evaluación de los CEIm", 2024. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-implementa-un-sistema-que-permitira-a-los-promotores-de-ensayos-clinicos-conocer-la-disponibilidad-de-evaluacion-de-los-ceim/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: "Normativa sobre Ensayos Clínicos con Medicamentos de Uso Humano", 2025. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/legislacion_unioneuropea/normativa-sobre-ensayos-clinicos-con-medicamentos-de-uso-humano/

AGENCIA ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN DE DATOS: *"Acceso remoto con verificación de datos fuente por parte de los monitores de los ensayos clínicos"*, 2020. Disponible en: https://www.aepd.es/documento/monitorizacion-remota-verificacion-datos-fuente.pdf

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL: DECLARACIÓN DE HELSINKI, 1964. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/

CHINA CENTER FOR FOOD AND DRUG INTERNATIONAL EXCHANGE: Opinions of the General Office of the State Council on Comprehensively Deepening the Reform of Regulation of Drugs and Medical Devices to Promote the High-Quality Development of the Pharmaceutical Industry, 2025. Disponible en: https://english.nmpa.gov.cn/2025-03/25/c_1080972.htm

COMISIÓN EUROPEA: "Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use", 2017. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-02/2017_09_18_ethical_consid_ct_with_minors_0.pdf

COMISIÓN EUROPEA: "Medical Devices – Sector: Overview", 2025. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/overview_en

COMISIÓN EUROPEA: "New Regulations. Medical Devices regulations", 2025. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations_en

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. "El consentimiento para participar en investigación biomédica prestado a través de las nuevas tecnologías. Criterios para evaluar su idoneidad por parte del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III",2025. Disponible en: https://www.isciii.es/documents/20119/58bef78f-1ca8-045a-5c16-b77ba34b507b

COMITÉ EUROPEO DE PROTECCIÓN DE DATOS: "Dictamen 3/2019 sobre las preguntas y respuestas acerca de la relación entre el Reglamento sobre ensayos clínicos (REC) y el Reglamento general de protección de datos (RGPD)", 2019. Disponible en: https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/201903_edpb_opinion_ctrq_es.pdf

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS: "La investigación clínica en la obtención de nuevos medicamentos", 2022. Disponible en: https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2022/05/Punto-Farmacologico-160-Investigacion-clinica.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY: "Accelerating Clinical Trials in the EU: publication of 2022-2026 workplan", 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-publication-2022-2026-workplan

GOVERN DE LES ILLES BALEARS: "Control de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tipos de productos sanitarios", 2025. Disponible en: https://www.caib.es/sites/productessanitaris/es/tipos-de-productos-sanitarios/

NATIONAL CANCER INSTITUTE (USA): "NCI Dictionary of Cancer Terms", 2025. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: "Guidance for best practical for clinical trials", 2024. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378782/9789240097711-eng.pdf

UNESCO: Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO de 2005. Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES: The Belmont Report, 1979. Disponible en: https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Clinical trials guidance documents. Disponible en: https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/clinical-trials-guidance-documents

3. RESOLUCIONES JUDICIALES

3.1. Resoluciones judiciales europeas

3.1.1. *Sentencias del Tribunal Europeo de Derechos Humanos*

- STEDH de 29 de abril de 2002, caso Pretty c. Reino Unido (JUR 2002\295614)
- STEDH de 30 de agosto de 2022, caso Traskunova c. Rusia (TEDH 2022\95)

3.1.2. *Sentencias del Tribunal de Justicia de la Unión Europea*

- STJUE de 1 de julio de 2008 (TJCE 2008\147)
- STJUE de 29 de junio de 2010 (TJCE 2010\201)

- STJUE de 21 de septiembre de 2010 (TJCE 2010\278)
- STJUE de 11 de abril de 2013, (TJCE 2013\108)
- STJUE de 17 de octubre de 2013 (TJCE 2013\349)
- STJUE de 14 de noviembre de 2013 (TJCE 2013\428)
- STJUE de 27 de febrero de 2014 (JUR 2014\306986)
- STJUE de 23 de octubre de 2014 (TJCE 2014\416)
- STG (UE) de 5 de febrero de 2018 (JUR 2018\32839)
- STJUE de 21 de noviembre de 2018, C-29/2017 (JUR 2018\313371)
- STJUE de 14 de febrero de 2019, C-423/2017 (TJCE 2019\30)
- STJUE de 22 de enero de 2020 (JUR 2020\20514)
- STG (UE) de 15 de mayo de 2024, T-416/2022 (JUR 2024\138781)
- STG (UE) de 13 de noviembre de 2024 (JUR 2024\420869)

3.2. Resoluciones judiciales nacionales

3.2.1. *Sentencias del Tribunal Constitucional*

- STC de 4 de mayo de 1998 (RTC 1998\94)
- STC de 30 de noviembre de 2000 (RTC 2000\292)
- STC de 18 de julio de 2002 (RTC 2002\154)
- STC de 28 de marzo de 2011 (RTC 2011\37)

3.2.2. *Sentencias y autos del Tribunal Supremo*

- STS 1.ª de 11 de febrero de 1998 (RJ 1998\707)
- STS 1.ª de 6 de marzo de 1998 (RJ 1998\1265)
- STS 1.ª de 19 de febrero de 2009 (RJ 2009\1504)
- STS 1.ª de 30 de marzo de 2010 (RJ 2010\4352)
- STS 1.ª de 11 de marzo de 2020 (RJ 2020\889)
- STS 1.ª de 20 de julio de 2022 (JUR 2022\255946)
- STS 3.ª de 10 de mayo de 2005 (RJ 2005\9332)
- STS 3.ª de 7 de septiembre de 2005 (RJ 2005\8846)
- STS 3.ª de 14 de mayo de 2024 (JUR\2024\154986)
- ATS 3.ª de 29 de marzo de 2017 (JUR 2017\125335)

3.2.3. *Sentencias y autos de los Tribunales Superiores de Justicia*

- STSJ de Cataluña de 23 de marzo de 2004 (JUR 2004\146213)
- STSJ de Galicia, de 25 de mayo de 2011 (JUR 2011\224632)
- STSJ de Madrid de 7 de noviembre de 2013 (JUR 2014\58334)
- STSJ de Madrid, de 19 de diciembre de 2013 (RJCA 2014\248)
- STSJ de Madrid, de 20 de marzo de 2014 (JUR 2014\107726)
- STSJ de Andalucía, de 13 de junio de 2016 (RJCA 2016\809)
- STSJ de Galicia, de 20 de julio de 2016 (RJCA 2016\833)
- STSJ del País Vasco, de 31 de enero de 2017 (AS 2017\143)
- STSJ de Murcia, de 7 de abril de 2017 (JUR 2017\121825
- STSJ de Madrid, de 14 de junio de 2017 (JUR 2017\208953)
- STSJ de Madrid de 14 de junio de 2019 (JUR 2019\306662)
- STSJ de Murcia, de 27 de octubre de 2020 (RJCA\2020\1496)
- STSJ de Murcia, de 18 de marzo de 2021 (JUR\2021\178490)
- STSJ de Madrid de 14 de julio de 2022 (JUR\2022\279312)
- STSJ de Madrid, de 3 de octubre de 2024 (JUR\2024\482911)

3.2.4. *Sentencias y autos de Audiencias Provinciales*

- SAP de Navarra de 20 de septiembre de 2005 (AC 2005\1838)
- SAP de Madrid de 7 de octubre de 2014 (JUR 2014\289978)
- SAP de Barcelona de 28 de diciembre de 2018 (JUR 2019\90797)
- SAP de Barcelona, de 20 de diciembre de 2019 (JUR 2020\56146)
- SAP de Madrid de 2 marzo de 2020 (JUR 2020\208398)
- SAP de Madrid de 27 de abril de 2020 (JUR 2020\214765)
- SAP de Madrid de 22 de diciembre de 2021 (JUR 2022\90716)

3.2.5. *Sentencias y autos de Juzgados*

- SJPI n.º. 6 de Pamplona de 16 de abril de 2004
- SJPI n.º 9 de Barcelona de 14 febrero de 2018.
- SJCA nº 1 de Santiago de Compostela de 1 de septiembre de 2009