

ASPECTOS GENERALES DE LA REGULACIÓN ESPAÑOLA DE ENSAYOS CLÍNICOS. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

MIGUEL VIEITO VILLAR

miguelvieitovillar@yahoo.es

RESUMEN: La reciente aprobación y entrada en vigor del nuevo Reglamento Europeo 536/2014 ha supuesto una actualización del régimen legal de los ensayos clínicos en el territorio de la Unión. De entre las materias abordadas con mayor profundidad en este texto, destaca el consentimiento informado, que pasa a tener un papel central como mecanismo de garantía de la autonomía de los sujetos participantes.

Es nuestra finalidad con el presente trabajo, ofrecer una visión general del consentimiento informado para ensayos clínicos, como introducción y toma de contacto con esta institución. Comenzaremos por delimitar qué debemos entender por ensayo para, posteriormente, analizar qué supone el consentimiento informado, tanto desde un punto de vista formal, en relación con la documentación que habrá de aportarse para poder llevar a cabo un ensayo clínico, como desde un punto de vista sustantivo. Por último, analizaremos las normas técnicas de la investigación con relación al consentimiento, con gran peso específico entre la comunidad científica.

PALABRAS CLAVE: investigación clínica, consentimiento informado, procedimientos normalizados de trabajo, ensayos clínicos, autonomía del paciente.

ABSTRACT: The recent adoption and entry into force of the new European Regulation 536/2014 has led to an update of the legal regime concerning clinical trials in the territory of the Union. Among all issues regulated on it, the informed consent has a leading role as a mechanism to guarantee the autonomy of the participants.

It is our purpose with this paper to provide a general overview of informed consent for clinical trials, as an introduction and first contact with this legal institution. Firstly, we

will define what should we understand by “clinical trial” and then, we will analyse what constitutes informed consent, from a formal point of view, regarding the documentation that will be required to conduct a clinical trial, as well as from a substantive point of view. Lastly, we will analyse the technical rules of research, with great specific weight among the scientific community.

KEYWORDS: clinical research, informed consent, standard operational processes, clinical trials, patient’s autonomy.

SUMARIO: I. Introducción - II. ¿Qué es un ensayo clínico? - II.1 El ensayo clínico como subtipo de investigación clínica - II.2 Normativa aplicable - III. Caracterización jurídica del consentimiento para ensayos clínicos - III.1 1. El consentimiento informado como requisito formal - III.2 El consentimiento informado como requisito sustantivo- - IV. Los PNT's en la investigación clínica – IV.1 Las Normas de Buena Práctica Clínica - V. Referencias bibliográficas.

I. INTRODUCCIÓN

El nuevo Reglamento Europeo sobre ensayos clínicos¹ ha venido a actualizar el régimen legal de esta actividad investigadora en nuestro país, y en el territorio de la Unión. De entre sus principales novedades destaca un mayor protagonismo de la autonomía de los sujetos participantes en la actividad de innovación, plasmada en un mayor desarrollo de la institución del consentimiento informado. Con esto, se ahonda aún más en la idea del consentimiento como proceso de información y pacto con el participante, y no como un mero trámite positivizado en la firma de un documento.

Ya desde los considerandos del Reglamento² la óptica es autonomista y centrada en el sujeto participante, de tal modo que los requisitos del consentimiento se reflejan, por un lado, en su conceptualización como requisito *sine qua non* del propio ensayo, prohibiéndose toda actividad innovadora que no haya contado con un proceso

¹ Reglamento 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.

² Vid, entre otros, los considerandos 27, 31, 32, 33 y 36.

de información al sujeto participante, con un discurso adaptado a sus capacidades, y recabando finalmente su asentimiento escrito. Por otro lado, la Unión aboga por un doble régimen en el que los Estados Miembros poseen margen de reglamentación con relación a aspectos puntuales del consentimiento, mas existe una densa y prolija regulación de mínimos imprescindibles del consentimiento informado para ensayos clínicos, en aras a una potenciación de su carácter transfronterizo.

No cabe la menor duda de que la regulación europea en la materia parte de los imperativos internacionales ya existentes, como el Código de Nuremberg³, la Declaración de Helsinki⁴ o el Convenio de Oviedo⁵, antecedentes estos ya de la anterior normativa europea, contenida en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo⁶. Sin embargo, no habrá de ser objeto del presente trabajo el análisis pormenorizado de estos antecedentes. Con esto, nuestra óptica habrá de ser eminentemente práctica, abordando las cuestiones más esenciales del ensayo clínico y el consentimiento informado y considerando que tanto sus antecedentes como características en casos particulares se encontrarán suficientemente tratadas en otras colaboraciones del presente volumen.

Partiremos pues, en este trabajo, de una caracterización del ensayo clínico, como una de las numerosas formas de innovación clínica. En ocasiones tiende a considerarse al ensayo como la única modalidad de descubrimiento o innovación con

³ El conocido como "Código de Nuremberg", publicado en 1947, es el primer texto normativo, con disposiciones en materia de investigación biomédica, con un impacto o ámbito de aplicación supranacional.

⁴ La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos), es aprobada en 1964. Su última revisión, realizada en 2013 y editada en 2015, puede consultarse en el siguiente enlace: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

⁵ El Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, es con toda seguridad el texto normativo internacional de mayor peso específico en la materia.

⁶ Antecedente directo del nuevo Reglamento, 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, es derogada por ex art. 96.1 del mismo.

medicamentos de uso humano y, como veremos, esto es del todo incorrecto: todos los ensayos clínicos son investigación experimental, pero, como decimos, no toda la investigación experimental es ensayo clínico ni está sometida a su normativa, nacional o europea. Y es justamente el régimen de normativa aplicable lo que centrará el punto siguiente de nuestro análisis. Tras esto, pasaremos a analizar en profundidad la regulación general del consentimiento informado para ensayos clínicos; en primer término, como requisito formal, a incluir en la documentación necesaria para que la investigación sea aprobada; y en segundo lugar como elemento sustancial de respeto de la autonomía decisoria del sujeto participante. Por último, pasaremos a analizar cuál es el papel de los Procedimientos Normalizados de Trabajo, y entre ellos las Guías de Buena Práctica Clínica, en relación al consentimiento informado.

II. ¿QUÉ ES UN ENSAYO CLÍNICO?

Como hemos ya puesto de manifiesto, debemos establecer una identificación concreta del ensayo clínico como actividad investigadora, como paso previo a su análisis jurídico. Y esto es así pues la normativa aplicable habrá de variar en función de la actividad concreta de innovación a realizar. Así mismo, los retos en materia de consentimiento serán cambiantes.

II.1 El ensayo clínico como subtipo de investigación clínica

No toda actividad de investigación relacionada con medicamentos de uso humano se someterá al régimen legal del Reglamento Europeo. En primer lugar, solo tendrá en su ámbito de aplicación actividades catalogadas como “estudios clínicos”, entendiéndose por estos las investigaciones destinadas a:

- Descubrir o comprobar efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
- Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
- Estudiar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de uno o más medicamentos.

En segundo lugar, además de estas características, la actividad de investigación habrá de reunir alguna de las siguientes, para ser considerada como un “ensayo clínico”:

- Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada.
- La decisión de prescribir los medicamentos de investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el ensayo.
- Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

Podemos advertir, de lo indicado, una importante delimitación: habrá de aplicarse el Reglamento no solamente al descubrimiento de nuevas moléculas o medicamentos, sino también a estudios sobre medicamentos ya autorizados, en términos de eficacia o seguridad y en lo que da en denominarse “farmacovigilancia”, o ensayos clínicos en Fase IV⁷. En la siguiente tabla⁸ se muestra una relación no exhaustiva de los diferentes tipos de estudios epidemiológicos existentes. Solo a los ensayos clínicos se aplicará la normativa que analizaremos.

⁷ Sobre las diferentes Fases en las que se dividen los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, se recomienda la consulta de la guía publicada por el Servicio Murciano de Salud, disponible en el siguiente enlace: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136616-capitulo_10.pdf

⁸ Vid. PITA FERNÁNDEZ, S., "Epidemiología. Conceptos básicos", Tratado de Epidemiología Clínica, Madrid, 1995, 25-47.

Tabla 3. Sinónimos y nombre en inglés de los diferentes tipos de estudios.	
Estudio Experimental	(Experimental study)
Ensayo clínico	(Clinical Trial)
Ensayo de campo	(Field trial)
Ensayo comunitario de intervención	(Community intervention trial)
Estudio de Observación	(Observational study)
Estudios de Cohortes	(Cohort study)
Sinónimos: Estudio prospectivo - Prospective study Estudio de Seguimiento - Follow-up study Estudio concurrente - Concurrent study Estudio de incidencia - Incidence study Estudio Longitudinal - Longitudinal study	
Estudio de Cohortes histórico	(Historical cohort study)
Sinónimos: Estudio prospectivo no concurrente - Nonconcurrent prospective study Estudio de seguimiento retrospectivo - Prospective study in retrospect	
Estudios de Casos y Controles	(Case control-study)
Sinónimos: Retrospective study Case comparison study Case history study Case compeer study Case referent study Trohoc study	
Estudio Transversal	(Cross-sectional study)
Sinónimos: Estudio de prevalencia - Prevalence study - Disease frequency study Estudio de morbilidad - Morbidity survey Encuesta de salud - Health survey	

II.2 Normativa aplicable

Como paso previo al análisis de los requisitos y condiciones exigidos para el consentimiento informado en un ensayo clínico, deberemos establecer cuál es su normativa aplicable, así como las relaciones entre las normas en liza. Y esto es así pues pese a que el ya aludido Reglamento Europeo 536/2014 ha entrado en vigor, no es aún de plena aplicación. Así mismo, la propia naturaleza del ensayo clínico habrá de determinar la aplicación de un régimen legal u otro.

En lo que se refiere al nivel supranacional, la normativa aplicable es el Reglamento Europeo 536/2014⁹, por cuanto su artículo 96.1, ya aludido, deroga el régimen de la Directiva 2001/20/CE. Además del Reglamento, habrá también de

⁹ Además del Reglamento, habremos de tener en cuenta la Corrección de errores del mismo, de 25 de febrero de 2015.

tomarse en consideración 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. Si bien el art.3.3 de esta Directiva excluye de su ámbito de aplicación los medicamentos en investigación, a ella alude el Reglamento en campos como las definiciones¹⁰, el régimen de medicamentos auxiliares¹¹, o el etiquetado de sustancias¹². Por último, habrán de tomarse en consideración los documentos elaborados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, en sus siglas en inglés), en lo que pueda ofrecer una interpretación o instrumentalización de los pronunciamientos del Reglamento. Sirva como ejemplo el Documento de 16 de abril de 2012, que extiende los requisitos de información y consentimiento informado de los ensayos clínicos llevados a cabo en el territorio de la Unión, a aquellas actividades desarrolladas en terceros países, para la obtención de sustancias que pretendan su ulterior autorización o comercialización en el Viejo Continente¹³.

Como hemos ya apuntado, la cuestión temporal es esencial para el Reglamento Europeo de ensayos. A su aprobación, el 16 de abril de 2014, ha seguido su entrada en vigor, el 16 de junio del mismo año, pero postergándose en el cuerpo del mismo, una plenitud de efectos en ningún caso anterior al 28 de mayo de 2016. Esto se debe al tiempo necesario para el desarrollo e implementación de la base de datos única europea para ensayos clínicos, así como del portal único europeo para la solicitud de autorización, dos de las mayores novedades del propio texto Europeo. En la actualidad, se prevé una plena operatividad del Reglamento entorno al mes de octubre del año 2018, después de entrar este año 2017 en periodo de auditoría, de acuerdo con la siguiente tabla temporal¹⁴:

¹⁰ Vid. Art. 2.2.9, 2.2.10 y 2.2.35.

¹¹ Vid. Art. 46

¹² Vid. Art. 67

¹³ *Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory Authorities*, disponible, en inglés, en el siguiente enlace: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125437.pdf

¹⁴ Tabla contenida en la última actualización de plazos de implementación, hecha pública por la Agencia Europea del Medicamento, el 17 de diciembre de 2015. Puede consultarse la nota completa en el siguiente enlace:

EU portal and EU database delivery time frame		
	Activity	Date
1.	Auditable Version released for audit, including implementation of auditable and non-auditable must requirements	July 2017
2.	Independent Audit commences	August 2017
3.	Development of remaining requirements commences	August 2017
4.	Independent Audit completed	November 2017
5.	Audit endorsed by EMA Management Board	December 2017
6.	European Commission notice published in <i>Official Journal of the European Union</i>	March 2018
7.	Production Version completed, including implementation of remaining should requirements	July 2018
8.	Production Version go-live	September 2018
9.	Regulation (EU) No 536/2014 becomes applicable	October 2018
10.	Further upgrade and enhancement of the system completed	Q3 2019
11.	Directive on Clinical Trials 2001/20/EC no longer applicable	October 2021

El Ordenamiento Jurídico español, por su parte, ha abordado una reorganización y modernización del régimen de ensayos clínicos y de los medicamentos de uso humano, con unas características, principios y reglas sustancialmente idénticos a los contenidos en el Reglamento Europeo. Así, se ha aprobado una nueva Ley del medicamento¹⁵, además de una nueva norma en materia de ensayos clínicos¹⁶. Del mismo modo que ocurre en el panorama europeo, se hace especialmente importante en España la consulta de los documentos auxiliares,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199078.pdf

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

aprobados en nuestro caso por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁷.

Nuestro panorama legislativo no es ajeno a la cuestión temporal europea ya aludida. De este modo, y pese a que el Real Decreto 1090/2015 ha derogado al Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, así como la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano; el mismo contiene un régimen transitorio completo, en tanto que el Reglamento Europeo no es plenamente aplicable¹⁸.

Paradójicamente, la Ley de Investigación Biomédica¹⁹ no resultará aplicable a la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, pues así lo indica su artículo 1.3. Únicamente habrá de tomarse en consideración con relación a la reorganización de los Comités de Ética de Investigación.

III. CARACTERIZACIÓN JURÍDICA DEL CONSENTIMIENTO PARA ENSAYOS CLÍNICOS

El asentimiento de los sujetos participantes en un ensayo clínico puede ser abordado desde ópticas muy diferentes. En nuestra pretensión, lo haremos desde dos: en primer término, como un requisito formal y en segundo lugar como un ineludible factor substantivo. Y esto es así pues queremos manifestar la enorme importancia del consentimiento como institución protagonista, sin ambages, de la actividad investigadora en el ámbito territorial de la Unión. No solo no podrá realizarse o llevarse a cabo un ensayo clínico si no se ha informado al paciente de un modo correcto, sino

¹⁷ Especialmente relevante es el "Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España". Su última versión, de noviembre de 2016, puede consultarse en el siguiente enlace: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>

¹⁸ Vid. Disposiciones Transitorias segunda y tercera, referidas a los procedimientos de autorización solicitados antes de la plena funcionalidad del portal de la UE y de la base de datos de la UE.

¹⁹ Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

que no podrá llevarse a cabo la misma actividad si, previamente, no se han sometido a control por parte del Comité de Ética correspondiente el método de información, los formularios de consentimiento a utilizar e incluso las fuentes de información adicional que han de ser proporcionadas al sujeto. Todo ello con el fin de garantizar que un ensayo se realice, parafraseando al propio Reglamento, garantizando y preservando los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de sus sujetos; prevaleciendo estos valores por encima de cualquier otra consideración²⁰.

III.1 El consentimiento informado como requisito formal

Sin perjuicio de los requisitos substantivos del consentimiento informado, que veremos en el apartado siguiente, debemos resaltar la importancia formal de esta figura en el Reglamento Europeo. No queremos indicar que el consentimiento sea, de ningún modo, un mero trámite, sino que la institución tiene, también en la documentación propia del ensayo, un protagonismo esencial. No es nuestra pretensión ofrecer un análisis completo de la tramitación de un ensayo, sino únicamente hacer ver la existencia de tal aludido protagonismo.

Dentro del conjunto de documentación que los promotores del ensayo clínico habrán de aportar tanto a las Autoridades administrativas de autorización como a los Comités de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm), el método de consentimiento informado deberá estar incluido ya en la denominada "Carta de Presentación" del ensayo, aludiendo a la eventual utilización de medios simplificados de consentimiento informado²¹. Pero éste será verdaderamente esencial en la denominada "Parte II" de la documentación del ensayo, esto es, en aquella sección de la información que habrá de ser examinada por cada país de la Unión Europea en el que se pretenda la autorización²². Por último, el consentimiento informado habrá de

²⁰ Vid. Art. 3.a.

²¹ Para una mayor comprensión del consentimiento informado por medios simplificados en el caso de ensayo de bajo nivel de intervención: VIEITO VILLAR, M., MARTÍNEZ LAGO, N y VIEITO VILLAR, M., "El consentimiento "por medio simplificados" en la nueva reglamentación europea de ensayos clínicos, Actualidad del Derecho Sanitario, nº217, Madrid, 581-585.

²² Vid. Art. 7 del Reglamento.

reflejarse y documentarse en el "Protocolo" del ensayo. En concreto habrá de recogerse: "una descripción detallada del procedimiento de selección y del procedimiento de consentimiento informado, especialmente cuando los sujetos de ensayo no son capaces de darlo"²³

En la tabla siguiente se recoge un somero resumen de los documentos a integrar las dos partes esenciales de la autorización del ensayo²⁴. Como podemos ver, en ambas el procedimiento de información posee un papel central:

Parte I: solicitud única. A revisar por la AEMPS	Parte II: solicitud en cada Estado miembro. A revisar por el CEIm correspondiente
Carta de presentación	Procedimiento de selección de sujetos
Formulario de solicitud	Diseño del procedimiento de información
Protocolo	Procedimiento de consentimiento informado y modelo de formulario
Manual del investigador	Idoneidad del investigador y las instalaciones
Información sobre trazabilidad, almacenamiento, devolución y destrucción de medicamentos	Cobertura de eventuales daños y perjuicios (seguro)
Etiquetado de los medicamentos	Pago de tasas
Normas de fabricación	Cumplimiento de normativa de protección de datos
Asesoramiento científico	

Pero además de conformar una parte muy relevante de la documentación del ensayo, un correcto consentimiento informado es, como hemos indicado ya, requisito ineludible para la realización del mismo. Así, el art. 28 del Reglamento establece que no podrá llevarse a cabo la investigación sin un procedimiento de información correcto y útil, que culmine con el asentimiento del sujeto participante²⁵. Se consagra así en la nueva norma europea una suerte de principio de *autonomy by design*, es decir, de

²³ Vid. Apartado D.17.z del Anexo I del Reglamento.

²⁴ Elaboración propia a partir de los Anexos I y II del Reglamento 536/2014.

²⁵ Vid. Art. 28.1.b y 28.1.c del Reglamento.

respeto por la autonomía del sujeto participante desde la etapa misma de diseño del proyecto de investigación y que los promotores del mismo han de tener presente antes, durante e incluso después de la realización del ensayo clínico.

III.2 El consentimiento informado como requisito substantivo

Puesto ya de manifiesto que el respeto por la autonomía del sujeto participante es un elemento que ha de integrar la naturaleza misma del ensayo clínico, veremos a continuación cuales son los requisitos concretos del consentimiento informado dentro de la norma europea.

El Reglamento, como exigen estándares internacionales en la materia y como exigía ya la Directiva precedente, parte de la conceptualización del consentimiento como un procedimiento de información que culmina con la rúbrica escrita del participante, a modo de elemento probatorio del asentimiento y de la consecución con éxito del procedimiento informativo previo. De este modo, no debe identificarse el consentimiento con un formulario, ni con un mero requisito administrativo. Por contra, debe asumirse la naturaleza de aquel como un acompañamiento continuo 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. Prueba de esta continuidad es la facultad, siempre disponible para el interviniente, de retirar su consentimiento y, por tanto, retirarse del ensayo sin sufrir por esto perjuicio alguno²⁶.

El consentimiento es, como decimos, un proceso de información, que habrá de llevarse a cabo dentro de los parámetros establecidos en el propio Reglamento. En primer término, y como principio básico, la información habrá de ser dinámica y adaptada siempre al sujeto concreto. Esto es, habrá de proporcionarse siempre y en todo caso de un modo comprensible para aquel, evitándose fórmulas rígidas y fijas de información genérica y no personalizada. En segundo lugar, la información habrá de proporcionarse sin tecnicismos, y ser "comprensible para una persona leiga". Por último, esta información deberá ser completa, sucinta, clara y pertinente y, en lo que

²⁶ Vid. Art. 28.3 del 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".

respecta a su contenido, habrá de permitir al sujeto, y/o a su representante legal, entender:

- Naturaleza, objetivos, beneficios, implicaciones, riesgos e inconvenientes del ensayo.
- Derechos y garantías de los sujetos participantes, en particular en lo referente a la facultad de estos de abandonar el ensayo en cualquier momento sin perjuicio asociado.
- Las condiciones concretas del ensayo, y en concreto la duración del mismo y las obligaciones de los sujetos participantes.
- Las alternativas clínicas de tratamiento, incluidas aquellas a seguir en caso de abandono.
- Los mecanismos de indemnización por daños y perjuicios.

En cuanto a la forma de proporcionar esta información, el Reglamento exige la realización de una entrevista personal ad hoc con la persona encargada de esta materia dentro del ensayo²⁷. En ésta, la información deberá proporcionarse de modo oral, pero también en soporte escrito y habrán de tomarse las medidas oportunas para confirmar que el sujeto participante comprende la información proporcionada. Además, habrán de indicarse los datos de contacto de entidades que pudieran ampliar la información recibida. Por último, el sujeto del ensayo podrá solicitar información adicional o aclaración de la proporcionada en cualquier momento de su participación en la investigación.

Una vez realizada la entrevista a la que hemos aludido, concluida pues la fase inicial del consentimiento informado, el Reglamento establece nuevos requisitos. Observamos aquí una cierta confusión terminológica pues el art. 29.1 de la norma, en contra del espíritu de la misma, parece identificar el "consentimiento", con un mero documento o formulario. En cualquier caso, establece que el asentimiento del sujeto

²⁷ En nuestro parecer, esta persona deberá ser el investigador. Para una mayor comprensión de los diferentes sujetos que pueden organizar/dirigir/ejecutar un ensayo clínico: VIEITO VILLAR, M y VIEITO VILLAR, M., "Responsabilidad del investigador en los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención bajo el nuevo Reglamento Europeo 536/2014", *Actualidad Jurídica Iberoamericana*, número 3, 2015, 495-508.

participante habrá de constar por escrito, tras haberle dado a este un periodo de reflexión suficiente. Este documento final además ha de estar fechado y firmado también por el investigador que ha dirigido la entrevista de información. De este documento firmado deberá darse copia al sujeto.

IV. LOS PNT'S EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Los Procedimientos Normalizados de Trabajo (en adelante, PNT), también conocidos por sus siglas en inglés SOP's²⁸, son normas de carácter técnico, llamadas a regular aspectos concretos y detallados del desarrollo de los ensayos clínicos. De este modo, operan como una suerte de concreción o especificación de los pronunciamientos legales o convencionales. Lo que caracteriza a estos PNT es que no proceden de una aprobación legislativa o ejecutiva, sino que, en su mayoría, se configuran como normas autocompositivas, manadas de sociedades científicas, corporaciones e industria farmacéutica u organismos, nacionales o supranacionales, de regulación. Su finalidad es esencialmente servir a los investigadores como guía concreta de cómo actuar en una situación real, más allá de los pronunciamientos generales de la norma tanto en materia técnica como en lo que a la ética corresponde.

En la práctica, los investigadores tendrán como orientación principal en el ensayo sus PNT y no tanto la legislación aplicable, en la medida en que estos dan una respuesta más directa a sus necesidades. Así mismo, son los elementos de examen en las auditorías periódicas realizadas por las autoridades de autorización, así como los puntos esenciales en el examen de normas ISO, y de calidad análogas.

IV.1 Las Normas de la Buena Práctica Clínica

Dentro de los diferentes tipos de PNT, uno ha tomado especial relevancia, a nivel práctico y en lo que a su reflejo normativo se refiere: las Normas de Buena Práctica Clínica (en adelante, BPC). Éstas, en vigor para Europa desde el año 1997, tienen su origen en la Conferencia Internacional de Armonización, como un pacto entre Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, tendente a dotarse de normas éticas y

²⁸ *Standard Operational Processes*

técnicas para los ensayos clínicos realizados en dichas áreas geográficas. Estas normas son de obligado cumplimiento para todos los ensayos clínicos que quieran llevarse a cabo en la Unión Europea ya desde la aprobación de la Directiva 2001/20/CE, y la Directiva 2005/28/CE que establece los requisitos y directrices detalladas de BPC en medicamentos de uso humano. Así mismo, se han incorporado al nuevo Reglamento 536/2014, ex art. 47²⁹.

En lo que respecta al consentimiento informado, las BPC contienen una aproximación eminentemente práctica a la cuestión³⁰. Así, después de abordar su definición, establecer como principio la existencia del consentimiento para cualquier ensayo clínico³¹ y reforzar la necesidad del examen previo del método de información por parte del Comité de Ética correspondiente, dedican estas normas su apartado 4.8 al consentimiento informado del sujeto participante. A este respecto, debemos señalar lo prolijo de la regulación. No siendo nuestra pretensión analizarla de modo pormenorizado, señalaremos, como presupuestos y principios esenciales, los siguientes:

- El investigador debe conocer la legislación aplicable, las propias BPC y la Declaración de Helsinki, entre otros documentos.
- Todo documento de información a proporcionar al sujeto, debe tener un control previo del Comité de Ética de Investigación correspondiente.
- Cualquier alteración de las condiciones del ensayo debe comunicarse al sujeto, que podrá modificar su consentimiento, de ser el caso.
- Toda la información debe ser comprensible para el sujeto, y debe acompañarse de un periodo de reflexión adecuado.

Tras esta reglamentación, si se quiere formal del consentimiento, las BPC establecen un total de 20 *items* de los que debe informarse al sujeto participante,

²⁹ Vid art. 47 del Reglamento: "Sin perjuicio de otras disposiciones del Derecho de la Unión o las directrices de la Comisión, el promotor y el investigador, al elaborar el protocolo y aplicar el presente Reglamento y el protocolo, tendrán asimismo debidamente en cuenta las normas de calidad y las directrices de la ICH sobre buena práctica clínica".

³⁰ Pueden consultarse las BPC, en su versión en castellano, en el siguiente enlace: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf

³¹ Vid *supra*, Principio 2.9.

incrementando así notablemente los requisitos ya vistos y establecidos en el Reglamento Europeo. Entre estos, cabe destacar el propósito del ensayo en sí mismo, una mención expresa a aquellos aspectos de la investigación que son experimentales y la evidencia científica que los sustenta, la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento o incluso los gastos previsibles derivados de la participación en el ensayo. El desarrollo de estos puntos, así como el modo de documentarlos, y registrarlos en el ensayo son objeto de una densa regulación en las BPC.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COBOS-CARBÓ, A y AUGUSTOVSKI, F., "Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos", *Medicina Clínica*, 137(5), 2011, 213-215.
- GIL, A., LAVILLA, P y FERNÁNDEZ, E., "El consentimiento informado en la investigación clínica", *Anales de Pediatría Continuada*, 2003, 109-118.
- GIRAUDEAU, B. et al, "Participant informed consent in Cluster Randomized Trials: Review", *Plos One*, Vol. 7, 2012, 1-11.
- LAMAS MEILÁN, M y PITA FERNÁNDEZ, S., "El consentimiento informado en los ensayos clínicos", *Cuadernos de Atención Primaria*, 1998, 99-103.
- MARIÑO HERNÁNDEZ, E., "Reglamento (UE) 536/2014 sobre los ensayos clínicos y colectivos vulnerables", *Cuadernos de Bioética*, Madrid, 2015, 427-430.
- PITA FERNÁNDEZ, S., "Epidemiología. Conceptos básicos", *Tratado de Epidemiología Clínica*, Madrid, 1995, 25-47.
- SIM, J. y DAWSON, A., "Informed consent and Cluster-Randomized Trials", *American Journal of Public Health*, nº3, Vol. 102, 2012, 480-485.
- VIEITO VILLAR, M y VIEITO VILLAR, M., "Responsabilidad del investigador en los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención bajo el nuevo

Reglamento Europeo 536/2014", *Actualidad Jurídica Iberoamericana*, número 3, 2015, 495-508.

- VIEITO VILLAR, M., MARTÍNEZ LAGO, N y VIEITO VILLAR, M., "El consentimiento "por medios simplificados" en la nueva reglamentación europea de ensayos clínicos", *Actualidad del Derecho Sanitario*, nº217, Madrid, 581-585.