

INFORME DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE ESPAÑA SOBRE EL PROYECTO DE REAL DECRETO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Miembros del Comité

María Teresa López y López (Presidenta)

Federico de Montalvo Jääskeläinen (Vicepresidente)

Carlos Alonso Bedate

Vicente Bellver Capella

Fidel Cadena Serrano

Manuel de los Reyes López

Pablo Ignacio Fernández Muñiz

Nicolás Jouve de la Barreda

Natalia López Moratalla

César Nombela Cano

Carlos M^a Romeo Casabona

José Miguel Serrano Ruiz-Calderón

Secretario del Comité

Javier Arias-Díaz

Por el Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad se nos solicita al Comité de Bioética de España, al amparo del artículo 24.1 c) de la Ley 50/1997, informe acerca del *Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro de estudios clínicos*, a lo que se procede sobre la base de las siguientes consideraciones:

1. Introducción

Antes de proceder a desarrollar las diferentes cuestiones ético-legales que nos suscita el proyecto de texto normativo remitido, consideramos oportuno aclarar algunos extremos en lo que se refiere tanto al objeto de este informe y funciones de este Comité como, con carácter general, a la materia de los ensayos clínicos con medicamentos.

Así, consideramos relevante recordar que las funciones de este Comité, según establece expresamente el artículo 78 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, son, entre otras, informar a los poderes públicos sobre asuntos con implicaciones bioéticas relevantes. De este modo, las consideraciones y valoraciones que realizamos en relación con este proyecto normativo se centran fundamentalmente en los aspectos bioéticos, excluyéndose lo que excede lo estrictamente ético-legal.

Por ello, el Comité de Bioética de España entiende que su papel fundamental es atender a las exigencias de garantía de la protección de los derechos de los sujetos de la investigación. Ponderando, indudablemente, la necesidad de promover y proteger la investigación, que no sólo constituye un

derecho fundamental proclamado por la Constitución, sino que también es imprescindible para la mejora de la atención sanitaria, la evaluación bioética debe atender al modo en cómo se protegen los intereses de los sujetos más vulnerables e, igualmente, debe apreciar en qué modo se cumplen las exigencias ético-legales en lo que se refiere a principios básicos, entre otros, y singularmente en este caso, el de autonomía y precaución. En este punto, debe prestarse especial atención tanto a la información que debe facilitarse como elemento constitutivo del consentimiento informado como a las garantías legalmente exigidas para la protección de las personas sin capacidad de decidir o con capacidad limitada.

Este informe entiende igualmente que la valoración bioética exige, junto a la formación en esta área de los investigadores y las garantías legales consagradas en el conjunto de la legislación, la previsión correcta de la composición y procedimiento de los órganos que deben realizar la evaluación ética; de forma, que sin perjuicio de la necesaria agilidad reclamada por los investigadores, se garantice el rigor y la independencia en el proceso de evaluación.

Desde dicha perspectiva, entendemos que es oportuna la aprobación de un nuevo Real Decreto sobre ensayos clínicos, sobre todo, en lo que se refiere a la exigencia de desarrollo en este ámbito de la investigación de la ya citada Ley de Investigación Biomédica. A este respecto, debe recordarse que dicha Ley establece de manera explícita en su Disposición Adicional Tercera que *“Los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación, de lo que se deriva la necesidad de regular la función de evaluación y autorización de los ensayos clínicos con medicamentos”*, lo que supone la necesidad de establecer una nueva regulación del régimen jurídico de evaluación y autorización de los ensayos clínicos con medicamentos, como una de las principales garantías institucionales de los derechos de los sujetos del ensayo.

Por otro lado, es importante destacar igualmente cómo el proyecto del que ahora se nos da cuenta responde a una ya larga tradición reguladora en el ámbito

de la investigación con medicamentos que se inicia con el Real Decreto 944/1978 y se consolida con el posterior Real Decreto 561/1993, dictado al amparo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y con el vigente Real Decreto 223/2004. Así pues, muchos de los conceptos que se recogen en el proyecto gozan de amplia tradición en nuestro sistema jurídico, de manera que no han de presentar ninguna dificultad de interpretación, mostrándose como absolutamente pacíficos. A este respecto, se comprueba cómo el proyecto no supone una ruptura con las regulaciones anteriores, y menos aún con el vigente Real Decreto 223/2004, al que viene a sustituir, sino que responde a la conveniencia de aclarar algunas cuestiones que habían planteado problemas de interpretación y aplicación en la práctica investigadora. En todo caso, tampoco debe olvidarse que se trata de un ámbito de la regulación en el que ya existe un corpus normativo común europeo, actualmente representado por la Directiva 2001/20/CE y que en un futuro próximo lo será por el inminente Reglamento sobre esta materia que pretende aprobarse en el marco de la Unión Europea. Entendemos, en este sentido, que no es el momento de valorar decisiones normativas ya recogidas en el actual Real Decreto en vigor sino que el informe se centra en las figuras y propuestas nuevas incorporadas al Proyecto.

Finalmente, el presente informe se divide, en cuanto a su cuerpo principal, en tres apartados en los que se abordan, en primer lugar, las garantías para los sujetos del ensayo y, singularmente, el nuevo régimen de aseguramiento de los ensayos clínicos; en segundo lugar, los nuevos aspectos organizativos que se recogen en el proyecto, sobre todo, en lo que viene referido a los que se denominan Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm); y, por último, algunos aspectos formales que en general suscita el proyecto.

2. Sobre el nuevo régimen de garantías para los sujetos del ensayo

Como ya hemos apuntado en la introducción a este informe, el proyecto de Real Decreto no se aparta en sus líneas generales del régimen jurídico por el que se han regido los ensayos clínicos desde 1978 y, especialmente, desde 1993, en lo que se refiere a las garantías para los sujetos del ensayo. Sin embargo, también es cierto que el proyecto introduce algunas novedades que podrían afectar a tales garantías y que, como vamos a exponer a continuación, podrían suponer, a la postre y en su caso, una protección menos reforzada de los sujetos que deciden someterse a un ensayo.

A este respecto, debemos recordar que el principio general que vertebra el sistema regulador de los ensayos clínicos no sólo en nuestro país, sino en el propio marco europeo y mundial es el de la protección cualificada de los sujetos del ensayo, debiendo primar el bienestar de los sujetos por encima de cualquier otro interés (vid. apartado 6 de la Declaración de Helsinki). Si se compara el régimen general de protección de los pacientes que se someten a la medicina asistencial, no experimental, recogido principalmente en la Ley 41/2002, con el régimen de protección de los sujetos de un ensayo puede concluirse que éste muestra mayores garantías que aquel. Ello responde a la propia naturaleza y fines de un ensayo, el cual se diseña para determinar la eficacia y seguridad de un medicamento o producto sanitario. Así pues, en un ensayo se parte de la idea nuclear que no existe suficiente evidencia científica para que pueda aplicarse el medicamento al paciente a través de los mecanismos ordinarios de prescripción. Tal ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad del medicamento en investigación determina inexorablemente que ya no pueda hablarse, a diferencia de lo que ocurre con la medicina asistencial, de una actividad que se desarrolla en beneficio exclusivo del paciente (lo que ocurre cuando se prescribe un fármaco autorizado), sino que la actividad supone, en mayor o menor medida según los casos y las alternativas terapéuticas, de interés para la comunidad (como explícitamente señala el proyecto al comienzo, para *“desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles y contribuyan al alivio y curación de las enfermedades y a la mejora de la calidad de vida de la población”*). Cierto es que en algunos supuestos concretos, y, sobre todo, en relación

a determinadas patologías, puede apreciarse también un claro interés para el paciente, cuando, por ejemplo, se hayan agotado otras alternativas terapéuticas. Sin embargo, aunque ello no sea extraño, tampoco constituye la regla general de los ensayos.

Por tanto, el carácter experimental de los ensayos, la posible ausencia de beneficio para el sujeto y la imprevisibilidad de sus consecuencias exige un estricto régimen jurídico que actúe como garantía de los derechos y libertades de los sujetos y, particularmente, en el ámbito de la reparación de los daños que para los mismos puedan derivarse del ensayo. Los ensayos clínicos han de quedar sujetos a unas garantías que no pueden compararse con las que se admitirían en otros ámbitos de la medicina. Y si bien, tampoco con ello puede quedar soslayada la libertad de creación científica que, como derecho fundamental, consagra el artículo 20 de la Constitución y de la que es titular el investigador, al poder incidir dicha libertad en el derecho a la vida o integridad del paciente, como ocurre con los ensayos con medicamentos, ha de quedar sujeta a especiales y rigurosas garantías.

De tal régimen cualificado de garantías se hace eco el propio proyecto cuando manifiesta en su Exposición de Motivos que *“La investigación clínica debe desarrollarse en un entorno que garantice la protección de los sujetos que participan en ella como elemento vertebrador”*.

¿Mejora el régimen de garantías para los sujetos el proyecto del que se nos ha dado traslado respecto del marco jurídico vigente? Pues bien, entendemos que el proyecto introduce algunas novedades que podrían afectar a tales derechos de los sujetos o, en su caso, suponer una protección menos reforzada de los mismos, y ello, por los siguientes motivos:

- A) La garantía que supone el deber de cobertura y reparación por un seguro de los posibles daños para los sujetos del ensayos podría verse debilitada

En efecto, como vamos a exponer, existen dos aspectos del proyecto que se presentan como novedosos respecto del régimen jurídico en vigor y que podrían determinar que, por un lado, determinados ensayos puedan llevarse a cabo sin seguro y, por tanto, sin posible cobertura y reparación de los daños para los sujetos, y, por el otro, que determinados daños, aun exigiéndose seguro para el desarrollo del correspondiente ensayo, sean excluidos de la cobertura del seguro y por tanto no sean reparados económicamente en el caso de producirse.

a) Por lo que a la primera cuestión se refiere (ensayos sin exigencia de suscripción de un seguro), el proyecto introduce *ex novo* en nuestro ordenamiento la figura de los denominados *ensayos de bajo riesgo*, considerando como tales los que cumplan las siguientes condiciones, literalmente (art. 2.4 del proyecto):

“- los medicamentos en investigación son asignados por protocolo, están autorizados y no se modifican para la realización del ensayo clínico;

- según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso constituye un tratamiento estándar en España aún fuera de los términos de la autorización de comercialización;*
- los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo y carga adicionales para la seguridad de los sujetos que son mínimos comparados con los de la práctica clínica habitual”*

La incorporación de dicha modalidad de ensayo al futuro Real Decreto se considera muy adecuada y oportuna desde la perspectiva del derecho a la salud, ya que seguramente permitirá el futuro desarrollo de proyectos de investigación que promuevan la comparación entre medicamentos autorizados en orden a estudiar su coste/eficacia. Además, se completa el régimen legal que se recoge ya en el Real Decreto 223/2004, cuyo artículo 8.1 excluía del régimen del seguro a los

ensayos con medicamentos autorizados y que implicaran de facto una mera aleatorización del sujeto, es decir, su renuncia a elegir el tratamiento.

Sin embargo, el principal problema que pudiera presentar esta nueva figura reside en los términos en los que se redacta dicho precepto, ya que de su lectura podría deducirse que quedan incluidos no sólo los medicamentos autorizados y que se utilizarán de conformidad con los términos de la autorización, como ya recogiera el citado Real Decreto 223/2004, sino también aquellos medicamentos cuyo uso constituye un tratamiento estándar en España aún fuera de los términos de la autorización de comercialización. Ello pudiera permitir el desarrollo de verdaderos ensayos, denominados tradicionalmente fase IV, sin la garantía del seguro. Por ello, consideramos que el artículo al que nos referimos debería redactarse, en aras de evitar interpretaciones que pudieran debilitar la protección de los sujetos, en términos más precisos y limitar el recurso a esta nueva figura en aquellos proyectos de investigación en los que se utilicen medicamentos en condiciones de uso no previstos en la autorización. A tal fin, podría ser conveniente que se exigiera, por ejemplo, cierta evidencia científica que podría ir más allá de lo meramente “estándar”, de manera que determinados proyectos en los que se pretendiese utilizar un medicamento no autorizado o, sobre todo, en condiciones e indicaciones distintas a las de la autorización, se exigiera la garantía del seguro. Ello entendemos no debe plantear especiales problemas, ya que el riesgo en dichos ensayos puede ser menor, aunque no inexistente, lo que habrá de tener una incidencia notable en la determinación de la prima a pagar.

b) Por lo que a la segunda cuestión se refiere (daños excluidos de la reparación por el seguro), el artículo 9.7 parece venir a excluir del deber de resarcimiento, es decir, de la cobertura del seguro, *ope legis*, a los siguientes daños en la salud o estado físico del sujeto:

- En primer lugar, los inherentes a la patología objeto de estudio;

- En segundo lugar, los que traigan causa de la propia evolución de la enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento;
- y a los que *se incluyan dentro de las reacciones adversas conocidas en el momento que el sujeto otorga el consentimiento informado antes de iniciar su participación para los medicamentos que se utilizarán durante el ensayo.*

En relación a esta última exclusión se aclara en el mismo artículo *in fine* que “A estos efectos, cuando el medicamento esté autorizado, se considerarán reacciones adversas conocidas las indicadas en el prospecto. **Cuando el medicamento no tenga una autorización de comercialización, se considerarán reacciones adversas conocidas las que se mencionen en la hoja de información al sujeto aprobada por el CEIm”.**

Pues bien, si la exclusión de cobertura de los dos primeros supuestos ha de mostrarse pacífica, dado que no existe un nexo de causalidad entre el medicamento en ensayo y el daño sufrido por el paciente, la última exclusión, además, de suponer una novedad respecto del régimen anterior, creemos que podría afectar al régimen de garantías del sujeto que se recoge en el Real Decreto 223/2004.

Estamos, pues, ante una modificación de dicho régimen que, si bien es parcial, podría producir tanto problemas en su aplicación práctica como dar lugar a prácticas abusivas en posible detrimento de los derechos de los sujetos. El artículo, en los términos en los que está redactado, y salvo error en su interpretación por nuestra parte, parece que podría convertir al protocolo de consentimiento informado en un instrumento de exención de responsabilidad, pudiendo producirse una práctica que promoviera, a la postre, una mayor inclusión de presuntos efectos adversos en las hojas de consentimiento con el fin de evitar futuras responsabilidades. Así pues, lo que parece constituirse como una de las garantías principales del derecho a la información y autorización del paciente a participar en el ensayo clínico podría transformarse, por la práctica, en un mero instrumento que viniera a limitar o afectar sensiblemente a los derechos de los

pacientes en lo que se refiere a la cobertura por un seguro de los daños que puedan producirse como consecuencia del ensayo, es decir, en los que concurra una relación de causalidad entre el medicamento en ensayo y el daño sufrido por el paciente.

Por ello, consideramos que podría ser conveniente, en orden a introducir seguridad jurídica, que se aclararan los términos en los que está redactado este apartado y se refuercen las garantías del sujeto que vienen exigidas por nuestro ordenamiento jurídico, más aún, cuando el beneficio directo para el paciente por su inclusión en el ensayo no es evidente.

De este modo, podría, por ejemplo, establecerse que la mera mención de reacciones adversas en la hoja de información no ha de impedir necesariamente el resarcimiento al sujeto cuando tales reacciones no aparezcan suficientemente avaladas por la experiencia en otros ensayos con el mismo medicamento objeto de investigación. A tales efectos, el promotor podría verse obligado a incluir en la documentación del ensayo, por exigencia legal explícita, la documentación científica suficiente que avale que las reacciones adversas que se describen en la hoja de información son efectivamente conocidas a la fecha de la aprobación del ensayo.

En similares términos, podría también exigirse por previsión legal expresa que dicha alternativa únicamente pudiera ser, en su caso, aplicable a aquellos ensayos en los que exista un posición prevalente de los beneficios para el sujeto frente a los potenciales beneficios para la colectividad, es decir, restringir su ámbito de virtualidad a los ensayos en lo que se aprecie un interés particular evidente y prevalente para el sujeto.

Así, consideramos conveniente, salvo error nuestro en la interpretación de dicho precepto, que la previsión contenida en el proyecto estableciera mecanismos y requisitos que vinieran a impedir que se produjera la práctica que antes hemos

descrito, pudiéndose convertir la hoja de información en un mero documento de exclusión y también limitar su ámbito de virtualidad a aquellos casos en los que exista un interés terapéutico evidente para el paciente que ha de primar de manera notable sobre el interés colectivo.

Esta misma idea podría recogerse igualmente en otro de los artículos del proyecto que se refiere a esta misma cuestión, el artículo 20.2 y 3, de manera que se le exigiera al promotor acreditar la evidencia científica de las reacciones adversas conocidas que se describen en la hoja de información para el sujeto del ensayo y acudir a dicha forma de exclusión en el caso concreto de interés prevalente del ensayo para el paciente.

Igualmente, podría incorporarse algo similar en los Anexos que abordan también esta materia.

- B. La exclusión de cobertura de las actuaciones propias de la asistencia médica al sujeto del seguro del ensayo se expresa en términos algo confusos

El artículo 9.10 dispone que *“Las actuaciones de los investigadores clínicos contratados respecto de la asistencia médica de los pacientes incluidos en el ensayo clínico, deberán estar amparadas por los mismos seguros que amparan al resto del personal de plantilla del centro para los aspectos no cubiertos por el seguro del ensayo clínico”*.

Los términos en los que se expresa este apartado se muestran algo confusos y entendemos que podrían dar lugar a problemas de interpretación en su aplicación práctica, sobre todo, en un ámbito que se muestra tan complejo jurídicamente como es el de la concurrencia de pólizas que cubren la responsabilidad civil, pudiendo, por tanto, afectar a las garantías de los sujetos del ensayo.

Por ello, consideramos que podría ser conveniente que el precepto se redactara en términos algo más claros que permitieran, en su caso, establecer que dicha exclusión de cobertura con cargo al seguro del ensayo va referida 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.

- C. Los términos que se emplean al regular el régimen jurídico de la información no se corresponden exactamente con los que se recogen en el régimen general de la información que consagra la Ley 41/2002

La regulación de la garantía de información al sujeto del ensayo parece presentar algunas novedades respecto del régimen jurídico vigente contenido en el Real Decreto 223/2004. Tales novedades también podrían incidir en tal garantía en un doble sentido:

a) En primer lugar, los términos en los que aparece redactado el artículo 4.2 del proyecto podrían presentar en su aplicación práctica dudas de interpretación en la medida que vienen a incorporar expresiones relativas a la información que parecen ajenas a nuestra tradición en la regulación de tal derecho en el ámbito sanitario y biomédico y que, por tanto, no se corresponden con los que se recogen en las normas generales que regulan dicha figura, principalmente, la Ley 41/2002. Ciertamente, el derecho a la información y la propia garantía que constituye el consentimiento informado no ha de gozar de la misma naturaleza, extensión y forma en el ámbito de la medicina asistencial que en el de la investigación. A este respecto, la propia Ley 41/2002 dispone en su artículo 10.2, en términos generales y sin referirse específicamente a los ensayos clínicos que *“El médico responsable deberá ponderar en cada caso que cuanto más dudoso sea el resultado de una intervención más necesario resulta el previo consentimiento por escrito del paciente”*.

Por tanto, no se exige un régimen único y común de la información en ámbitos que presentan naturaleza y objetivos diferentes como son la práctica asistencial ordinaria y los ensayos clínicos con medicamentos. Sin embargo, dichas especificidades que, por ejemplo, en el ámbito de los ensayos informan a favor del principio general de información escrita y no solamente oral como con carácter general establece la Ley 41/2002, no entendemos que supongan que deba olvidarse de la conveniencia de trabajar normativamente con conceptos comunes, sobre todo, cuando ambas prácticas, la ordinaria y la de ensayos clínicos se presentan habitualmente de manera conjunta (véase, paciente al que se propone incorporarse como sujeto a un ensayo).

Así pues, si el artículo 4.2 de la Ley 41/2002 establece como características de la información el ser verdadera, comprensible y adecuada a las necesidades del paciente, ayudándole a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad, podría no mostrarse como adecuado modificar por norma especial estos términos e incorporar otros que no gozan de la tradición de éstos, como son los de sucinta, clara, pertinente y comprensible. Siendo, pues, el marco jurídico general de la información en el ámbito de la sanidad claro en sus conceptos, no parece muy adecuado introducir otros, salvo aquellos que vengan a reforzar, como hace la propia Ley 41/2002, las exigencias de una información que, por venir referida, no a un tratamiento asistencial habitual, sino a un medicamento en investigación, ha de ser más precisa, matizada y, a todas luces, extensa, con alteración del principio general de información oral que preside dicha Ley por el de información escrita.

b) En segundo lugar, tampoco parece muy oportuno exigir precisamente en este ámbito de los ensayos que la información sea sucinta, cuando el paciente se someterá, en el caso de otorgar el consentimiento, a un tratamiento sin un beneficio terapéutico particular claro. Ello, obviamente, no debe interpretarse en el sentido de que se venga ahora a dar validez ético-legal a protocolos de información excesiva y desproporcionadamente extensos, como ha venido ocurriendo en la

práctica de la investigación con fármacos, por influencia, quizás, de modelos jurídicos no europeos y excesivamente presididos por el temor a la judicialización de los conflictos. Sin embargo, parece que el proyecto, con el fin de acabar con dicha práctica propia de lo que puede tildarse de *encarnizamiento informativo*, opta ahora por un término que, en la práctica, pudiera reducir sustancialmente la información a facilitar al sujeto, cuando la exigencia de que la información sea adecuada y comprensible, según recoge la regulación contenida en el actualmente en vigor Real Decreto 223/2004 son suficientes para acabar con dicha práctica, sin que parezca indispensable exigir en este ámbito que la información sea sucinta.

c) Por otro lado, y en relación con este mismo artículo, pudiera ser adecuado ampliar el contenido mínimo de la información que el investigador ha de facilitar al sujeto del ensayo a cinco elementos que, en la práctica, vienen ya exigiendo muchos de los Comités de Ética de la Investigación Clínica:

- Información acerca de las alternativas terapéuticas.
- Información, en su caso, sobre el significado del término placebo y de qué manera va a ser éste, en su caso, empleado en el ensayo.
- Información más completa sobre datos esenciales del seguro de responsabilidad civil que el promotor deberá haber suscrito, incluyendo los datos de la aseguradora y número de póliza.
- Información sobre la remuneración o compensación económica o similar que el investigador o el equipo va a recibir, en su caso, directa o indirectamente, del promotor, es decir, información sobre los intereses económicos del investigador y del equipo en el ensayo.
- Información sobre las medidas a adoptar en el caso que se produzca un daño/efecto adverso durante el ensayo.

D. Se modifica el régimen del consentimiento informado tanto en lo que se refiere a los menores de doce o más años como respecto del denominado menor maduro

El proyecto introduce, en la regulación de la capacidad de los menores en relación a los ensayos clínicos, algunas modificaciones respecto del régimen general que se contiene en la Ley 41/2002 que pudieran presentar problemas en su interpretación y aplicación práctica.

a) En cuanto al menor de doce o más años, el artículo 5.1 e) del proyecto dispone que *“Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá haber prestado además su asentimiento para participar en el ensayo”*

El precepto viene a recoger la figura jurídica del asentimiento para los menores de doce o más años, con lo que parece que pretenden resolverse los conflictos que podían plantearse al amparo de la regulación contenida en el Real Decreto 223/2004, el cual, al exigir el consentimiento de consuno, no establecía ninguna regla, ni siquiera principio, para resolver aquellos casos en los que no se produjera dicho consuno. Sin embargo, consideramos que no debería olvidarse que, si bien dicha figura del asentimiento está recogida en algún Derecho foral y también en el ámbito estatal en lo que se refiere a la adopción, no parece estar consagrada en la regulación estatal de los derechos de los menores en el ámbito sanitario, conforme resulta de la citada Ley 41/2002. Por ello, podría ser adecuado que el proyecto se pronunciara, respecto del menor de doce o más años, en los mismos términos que dicha Ley.

b) El cuanto al denominado menor maduro, el artículo 5.1 g) dispone que *“El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida”*

Se considera también más adecuado adaptar la regulación del menor de dieciséis o más años a lo previsto en el régimen general contenido en la Ley 41/2002. De este modo, podrían aclararse los términos ya recogidos en el Real Decreto 223/2004 y establecer que el menor de dieciséis o más años goza de capacidad para decidir acerca del ensayo clínico, salvo en aquellos casos en los que su rechazo ponga en grave riesgo su vida o integridad física o psíquica, es decir, aquellos casos en los que el ensayo suponga un beneficio terapéutico claro para el menor maduro, no existiendo otra alternativa terapéutica.

Ciertamente, la Ley 41/2002 parece exigir en el ámbito de los ensayos clínicos la mayoría de edad, al igual que ocurre con otro ámbito específico como es la reproducción humana asistida. Sin embargo, también es cierto que dicha previsión se remite, finalmente, al régimen especial de los ensayos y, a este respecto, aunque los ensayos muestran ciertas singularidades respecto de la medicina asistencial, podría ser conveniente unificar ambos regímenes en cuanto a los menores maduros se refiere, en orden a introducir mayor seguridad jurídica.

3. La tutela externa de los sujetos de la investigación: los Comités de Ética de la Investigación y sus funciones de evaluación

Si el consentimiento del sujeto de la investigación biomédica es uno de los ejes sobre los que descansa la legitimidad ética de aquélla, pronto se vio que siendo necesario aquél no es, sin embargo, suficiente. Es imprescindible también un órgano externo e independiente de control que evalúe las dimensiones metodológicas, éticas y jurídicas de cada proyecto de investigación que implique a seres humanos, sus materiales biológicos o sus datos de carácter personal, velando por sus derechos e intereses. Esto es, los Comités de Ética de la Investigación (CEI). De ahí la extraordinaria importancia que se otorga a una cuidadosa regulación de

todo lo que afecta a estos comités, buscando cohonestar tan capital misión y agilizar el proceso de evaluación, no prolongándolo en exceso.

A todas luces éste parece ser el objetivo marcado en el proyecto del Real Decreto al haberse decidido incluir en él el régimen de unos CEIs con funciones de evaluación de ensayos clínicos con medicamentos (y productos sanitarios, que aparecen y desaparecen a lo largo del Real Decreto). Estos CEIs se denominan Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), a modo de segregación y de creación *de facto* de comités diferenciados unos de otros.

El Comité de Bioética de España tiene dudas sobre si, circunscribiéndose al marco legal vigente (Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, arts. 12 y Disposición Transitoria 3ª) es oportuna esta segregación de los CEIm. Tal vez con una redacción poco afortunada, la Ley indica con toda claridad que los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs), creados con ese nombre en el RD 223/2004, desaparecerán y que sus funciones serán asumidas por los CEIs, estableciendo un régimen transitorio por el que los CEICs podrán asumir las competencias de aquéllos –en tanto no se constituyan- en los centros en los que se realice investigación biomédica. En resumen, la Ley establece que en el futuro sólo habrá CEIs, que asumirán todas las competencias de evaluación sobre investigación biomédica, incluida la relativa a medicamentos (ensayos clínicos) y productos sanitarios, pero no excluye que puedan estar especializados.

De entrada, el propósito de la creación de los CEIm separados de hecho de otros CEIs, no sólo suscita dudas sobre la fidelidad a la Ley citada (principio de jerarquía de normas), sino que puede generar confusión con otros CEIs que se tengan que crear y -lo que es aquí más importante- regular en el futuro, como si fueran diferentes, y conduce a una desintegración de la perspectiva integradora y unitaria –en el sentido que vamos a explicar brevemente más abajo- que parece buscar la Ley. Es, además, insuficiente la argumentación que expone el Proyecto de Real Decreto, pues no parece haber tenido presente, en relación con los CEIm, que

en la actualidad una parte muy significativa de los ensayos clínicos que se realizan en España llevan asociados estudios complementarios muy relevantes, para los que es necesario obtener muestras biológicas de los sujetos de la investigación que gozan de la máxima protección en la Ley de Investigación Biomédica y su normativa de desarrollo (RD 1716/2011) y llevar a cabo investigación en el pleno sentido del término. Según el Proyecto de Real Decreto esta competencia tendría que ser asumida de forma explícita por los previstos CEIm, lo que puede afectar a los requisitos de su acreditación –tal como el perfil multidisciplinar del mismo- y a tener que valorar ciertas previsiones o decisiones relativas a las muestras biológicas. El destino de las muestras, por ejemplo, una vez concluido el ensayo, incluida la posición al respecto del sujeto fuente no se ve tratado con nitidez en el proyecto de RD.

Estas tensiones normativas se acentuarán y se pondrán en evidencia cuando se proceda a la regulación específica de los CEIs que no vayan a asumir las competencias de los CEIm. Ya sólo explicar este proceso resultaría arduo, pues esencialmente no son distintos. Más aún, aunque se haga de forma paralela y se aprueben al mismo tiempo las normas respectivas (este proyecto de Real Decreto y el que regule los CEIs en general) no podrán evitar solapamientos, roces y desajustes, lo que a la postre podrá ir en detrimento tanto de los sujetos de las investigaciones biomédicas (sean o no ensayos clínicos) como de la comunidad investigadora, incluidos aquí los promotores.

Para prevenir este tipo de problemas este Comité entiende que la regulación de los CEIs debe de hacerse de forma conjunta en relación con los CEIm, bien en una norma independiente, bien en este mismo proyecto de Real Decreto. En resumen, la cuestión clave consiste en reconocer o aceptar, precisamente en la misma línea que adopta el proyecto de Real Decreto, que los CEIs pueden asumir todas las competencias de evaluación de la investigación biomédica, consista o no en ensayos clínicos, o solo parte de ellas, en función de las

características del centro o centros a los que se vincule el CEI y de las propias Comunidades Autónomas en las que opere (que tendrán mayor o menor potencial investigador). No se olvide que éstas serán las que, salvo contadas excepciones, deberán acreditar a sus propios CEIs, según sus necesidades específicas.

Por consiguiente, es pensable que, conforme al nuevo marco legal que se estableció en 2007, se acrediten CEIs con todo tipo de competencias, para los que se marcarán unos requisitos, en principio, más amplios; otros que sean acreditados para evaluar tan sólo ensayos clínicos con medicamentos (y con productos sanitarios), cuyos requisitos de acreditación serán amplios, pero menores, sin olvidar que deberán estar acreditados para evaluar sub-estudios de farmacogenética y otros similares que comporten el uso de material biológico. Este hecho requiere que los miembros de los CEIs tengan específicos requisitos y cualificaciones. Igualmente los CEIs deberán estar acreditados para evaluar otros proyectos de investigación biomédica que no consistan en ensayos clínicos, cuyas características sean más heterogéneas y cambiantes, en función del desarrollo y aparición de nuevas técnicas y grandes líneas de investigación.

Ante este estado de cosas es difícil predecir que haya unos CEIs más específicos que otros por razón de la materia objeto de evaluación. De hecho podría haber CEIs con competencias (A, B, C, etc.) diferentes según la acreditación obtenida y los requisitos fijados para cada uno de ellos. Este sistema, que no coincide con el descrito en el proyecto de RD, presenta la ventaja de que se mantienen unos elementos (requisitos) mínimos comunes a todos los CEIs, y se añaden otros específicos en función de las tareas concretas de evaluación que vayan a abarcar, facilitando así la adaptación de los CEIs (sus competencias) en función de la evolución de la investigación en cada Comunidad Autónoma, de la capacidad de absorber o no más trabajo por cada CEI, etc., sin tener que cambiar su nombre y otros aspectos internos.

El Comité de Bioética de España entiende que soluciones en la vía ofrecida a modo de reflexión ejemplificadora, puede garantizar con mayor intensidad la observancia de la Ley, la claridad normativa en beneficio de la ciudadanía en general y de los sujetos de la investigación y la comunidad científica en particular, y puede prevenir distorsiones y desajustes en favor de un régimen más dinámico y coordinado, lo que agradecerán los promotores y las autoridades correspondientes de las CCAA y de la Administración General del Estado.

Finalmente, el Comité de Bioética de España quiere llamar muy someramente la atención sobre algunos aspectos muy relevantes relativos a los CEIs, que tal vez no estén expresados o resueltos con suficiente nitidez en el proyecto de Real Decreto o que, de otro modo, invitan a la reflexión ética y jurídica sobre sus consecuencias y en favor de la seguridad jurídica de los potenciales destinatarios de la norma. Salvo error, he aquí algunos:

- a) Se dejan sin definir o desarrollar conceptos decisivos como “un CEIm del territorio nacional” (art. 16.1), “facilitar una evaluación única por estudio clínico, válida para todo el Estado” (art. 10.2). Se alude en diversas partes a una “autoridad nacional”, cuyo fundamento y competencias generales no se mencionan (es posible que se haya postergado a otra regulación), pero se le atribuyen ya algunas competencias. Estas referencias no pueden ser más distorsionadoras y muy poco atentas a la seguridad jurídica.
- b) No se indica cuál es el procedimiento de evaluación sobre la Parte I del anexo I al que se refieren los arts. 21 y 22, mientras sí lo hace para la Parte II. No se puede excluir que no se haya previsto ningún procedimiento específico.
- c) Algunas previsiones sobre las actuaciones de los CEIs (CEImS) están muy ligadas a competencias que se atribuyen a la Agencia Española del Medicamentos y PP SS (arts. 10.2 y 3, 18.1, etc.). Sin perjuicio de que en

algunos casos no se conocen precedentes, este hecho puede plantear reservas sobre si realmente se salvaguarda la independencia de los CEIs respecto de la AEM y PP SS.

- d) No se percibe con claridad cuál es el procedimiento para determinar el CEI que actúe como de referencia cuando se trate de un ensayo multicéntrico. No parece adecuada la práctica actual (sin base normativa alguna, por lo demás), de que el evaluado elija a su evaluador (el promotor designe al CEI de referencia), sin ninguna razón tasada. En lo posible, debería darse preferencia a procedimientos objetivos y automáticos.
- e) La frecuencia quincenal de las reuniones de los CEIs, sin perjuicio de su pertinencia, puede conducir, bien a la disminución de candidatos a formar parte de ellos, por falta de tiempo (téngase en cuenta que algunos CEIs han creado subcomités sobre Seguimiento de la ejecución de los protocolos, de Calidad, etc., que comportan reuniones adicionales), bien a la profesionalización de sus miembros, lo que implica, entre otros aspectos, complementos retributivos, descargas laborales, etc. El mero anuncio en el proyecto de RD de incentivos profesionales parece ser ambiguo e insuficiente para soslayar esta dificultad.

4. Otras consideraciones

Desde el punto de vista semántico e incluso gramatical, en aras de la precisión y rigor debidos, se observa cierta confusión en la descripción de algunos conceptos o en la redacción de ciertos apartados. Sin intención de exhaustividad se mencionarán solo algunos ejemplos de lo antedicho, puntualizando unas veces el sentido del texto o proponiendo cambios alternativos.

- a) La frase que se recoge en el artículo 2.4 b) del proyecto y que señala que “...o su uso constituye un tratamiento estándar en España...”, debiera precisar qué se entiende por “estándar” en este contexto.
- b) También, si bien el citado artículo 2 intenta diferenciar “*Acontecimiento adverso*” (2.30) de “*Reacción adversa*” (2.31), en el siguiente párrafo (2.32) resultan prácticamente equiparables “*Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave*”.
- c) El término “*Carga mínima*” (art. 2.35) es inusual y confuso. Se entiende mejor hablar de “*mínimas molestias*”.
- d) La remisión que el artículo 3.11 hace al Convenio de Oviedo no es correcta, debiéndose recoger de manera que quede patente que el Convenio de Oviedo es norma jurídica con plena eficacia en nuestro ordenamiento, mientras que la Declaración de Helsinki es una declaración de una organización no gubernamental.
- e) En relación a lo que se dispone en el artículo 6.1 b, en el lenguaje médico habitual no se habla de ‘enfermedad debilitante’ o ‘potencialmente mortal’, primero por su total imprecisión y segundo porque en tales casos habría que establecer de antemano los criterios para incluir los procesos a los que referirse.
- f) En el mismo artículo (6.1 d) se emplea el término voluntades previas cuando el término jurídicamente correcto, según el tenor de la Ley 41/2002, es el de instrucciones previas.
- g) La referencia que el artículo 9.7 hace al prospecto debiera hacerse a la ficha técnica.

Madrid, a 23 de julio de 2013