

ESTUDIOS

Incluye



Papel + Digital

FRONTERAS BIOJURÍDICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: CONCEPTUALIZACIÓN, ESTRUCTURA Y ASPECTOS CRÍTICOS

GEMMA MOTA DONATE

PRÓLOGO DE JOAQUÍN CAYÓN DE LAS CUEVAS

© Gemma Mota Donate, 2026
© ARANZADI LA LEY, S.A.U.

ARANZADI LA LEY, S.A.U.

C/ Collado Mediano, 9
28231 Las Rozas (Madrid)
www.aranzadilaley.es

Atención al cliente: <https://areacliente.aranzadilaley.es/publicaciones>

Primera edición: abril 2026

Depósito Legal: M-5472-2026

ISBN versión impresa con complemento electrónico: 978-84-1085-675-2

ISBN versión electrónica: 978-84-1085-676-9

Diseño, Preimpresión e Impresión: ARANZADI LA LEY, S.A.U.

Printed in Spain

© ARANZADI LA LEY, S.A.U. Todos los derechos reservados. A los efectos del art. 32 del Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba la Ley de Propiedad Intelectual, ARANZADI LA LEY, S.A.U., se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo cual incluye especialmente cualquier reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la Ley. Diríjase a **Cedro** (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

El editor y los autores no asumirán ningún tipo de responsabilidad que pueda derivarse frente a terceros como consecuencia de la utilización total o parcial de cualquier modo y en cualquier medio o formato de esta publicación (reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, publicación, reutilización, etc.) que no haya sido expresa y previamente autorizada.

El editor y los autores no aceptarán responsabilidades por las posibles consecuencias ocasionadas a las personas naturales o jurídicas que actúen o dejen de actuar como resultado de alguna información contenida en esta publicación.

ARANZADI LA LEY no será responsable de las opiniones vertidas por los autores de los contenidos, así como en foros, chats, o cualesquiera otras herramientas de participación. Igualmente, ARANZADI LA LEY se exime de las posibles vulneraciones de derechos de propiedad intelectual y que sean imputables a dichos autores.

ARANZADI LA LEY queda eximida de cualquier responsabilidad por los daños y perjuicios de toda naturaleza que puedan deberse a la falta de veracidad, exactitud, exhaustividad y/o actualidad de los contenidos transmitidos, difundidos, almacenados, puestos a disposición o recibidos, obtenidos o a los que se haya accedido a través de sus PRODUCTOS. Ni tampoco por los Contenidos prestados u ofertados por terceras personas o entidades.

ARANZADI LA LEY se reserva el derecho de eliminación de aquellos contenidos que resulten inveraces, inexactos y contrarios a la ley, la moral, el orden público y las buenas costumbres.

Nota de la Editorial: El texto de las resoluciones judiciales contenido en las publicaciones y productos de ARANZADI LA LEY, S.A.U., es suministrado por el Centro de Documentación Judicial del Consejo General del Poder Judicial (Cendoj), excepto aquellas que puntualmente nos han sido proporcionadas por parte de los gabinetes de comunicación de los órganos judiciales colegiados. El Cendoj es el único organismo legalmente facultado para la recopilación de dichas resoluciones. El tratamiento de los datos de carácter personal contenidos en dichas resoluciones es realizado directamente por el citado organismo, desde julio de 2003, con sus propios criterios en cumplimiento de la normativa vigente sobre el particular, siendo por tanto de su exclusiva responsabilidad cualquier error o incidencia en esta materia.

Índice General

Página

PRÓLOGO

LA DIMENSIÓN BIOJURÍDICA DEL ENSAYO CLÍNICO: VIEJOS DILEMAS, NUEVOS DESAFÍOS

JOAQUÍN CAYÓN DE LAS CUEVAS	17
NOTA PRELIMINAR	27
ABREVIATURAS	31
INTRODUCCIÓN.....	35
1. Justificación y planteamiento	35
2. Objetivos	37
3. Metodología.....	38

CAPÍTULO PRIMERO

EVOLUCIÓN HISTÓRICA, REGULATORIA Y CONCEPTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....

1. Historia de la investigación clínica	42
1.1. <i>Planteamiento.....</i>	42
1.2. <i>La etapa previa: los ensayos no programados.....</i>	42
1.3. <i>La emergencia del ensayo programado</i>	44
1.4. <i>La aparición del placebo.....</i>	45
1.5. <i>La aplicación de las nuevas tecnologías a los ensayos clínicos</i>	46

	<i>Página</i>
2. Soft law: los códigos de ética de la investigación como respuesta a la experimentación con seres humanos	47
2.1. <i>El germen: el Código de Ética Médica de Núremberg (1947)</i>	47
2.2. <i>La consolidación de los derechos individuales: la Declaración de Helsinki (1964)</i>	49
2.3. <i>La distinción entre investigación biomédica y práctica médica común: el Informe Belmont (1979).....</i>	53
2.4. <i>Normas de Buena Práctica Clínica (1995).....</i>	55
2.5. <i>Bioética y Derechos Humanos: la Declaración Universal de la UNESCO (2005).....</i>	57
3. La intervención regulatoria a nivel de Hard Law	59
3.1. <i>Derecho comparado: modelos principales</i>	59
3.1.1. Consideración general.....	59
3.1.2. El modelo en Estados Unidos: la delgada línea roja entre tratamiento asistencial y ensayo clínico	60
3.1.3. El modelo chino: agilidad versus derechos del participante	61
3.1.4. El modelo ruso: fragmentación y costes reducidos	62
3.2. <i>Derecho europeo: derechos humanos y armonización</i>	63
3.2.1. Planteamiento.....	63
3.2.2. Investigación clínica y derechos humanos en el Consejo de Europa.....	64
3.2.3. Armonización a nivel de la Unión Europea: mercado interior, seguridad y calidad de medicamentos y productos sanitarios.....	66
3.3. <i>La implementación de la normativa europea en el Derecho nacional. Regulación nacional.....</i>	73
3.3.1. Planteamiento.....	73
3.3.2. Fragmentación normativa	78
4. Delimitación conceptual del ensayo clínico.....	81

	<i>Página</i>
4.1. <i>El gran abanico de la investigación clínica</i>	81
4.2. <i>Tipos de estudios clínicos</i>	84
4.3. <i>El ensayo clínico como subtipo de estudio clínico</i>	87
4.4. <i>Clasificación de los ensayos clínicos</i>	89
4.4.1. Criterios clasificatorios.....	89
4.4.2. Ensayos controlados y no controlados.....	90
4.4.3. Ensayos abiertos o cerrados	91
4.4.4. Ensayos de superioridad, no inferioridad, de bioequivalencia	92
4.4.5. Ensayos aleatorios.....	93
4.4.6. Ensayos abiertos o ensayos ciegos.....	93
4.4.7. Ensayo paralelo, cruzado o secuencial	94
4.4.8. Ensayos multicéntricos o unicéntricos.....	95

CAPÍTULO SEGUNDO

ESTRUCTURA DEL ENSAYO: ELEMENTOS SUBJETIVOS, OBJETIVOS Y PROCEDIMENTALES

1. Elementos subjetivos	98
1.1. <i>La figura del contrato de ensayos clínicos</i>	98
1.2. <i>Las partes del contrato</i>	101
1.2.1. El promotor	101
1.2.2. El centro sanitario	106
1.2.3. La entidad de gestión	106
1.3. <i>Otros sujetos</i>	107
1.3.1. El investigador principal y otros investigadores.....	107
1.3.2. Los participantes como sujetos de ensayo ...	113
1.3.2.a) Planteamiento	113
1.3.2.b) Reclutamiento y retención.....	118
1.3.2.c) Monitorización de ensayos clínicos	121

	<i>Página</i>
1.3.2.d) ¿Derecho de reembolso de gastos sanitarios?	123
2. Elementos objetivos	125
2.1. <i>Ensayos clínicos con medicamentos</i>	<i>125</i>
2.1.1. Planteamiento.....	125
2.1.2. Fases del desarrollo de los fármacos.....	126
2.1.2.a) Ensayos clínicos de fase 0.....	126
2.1.2.b) Ensayos clínicos de fase I	127
2.1.2.c) Ensayos clínicos de fase II.....	128
2.1.2.d) Ensayos clínicos de fase III.....	130
2.1.2.e) Ensayos clínicos de fase IV	131
2.1.3. Finalización prematura de ensayos clínicos..	132
2.2. <i>Ensayos clínicos con productos sanitarios</i>	<i>135</i>
3. Elementos procedimentales	145
3.1. <i>El proceso de aprobación de ensayos clínicos</i>	<i>145</i>
3.2. <i>La autorización del ensayo clínico.....</i>	<i>147</i>
3.2.1. Marco jurídico de actuación de la AEMPS....	147
3.2.2. La función de autorización y control post-autorización: criterios jurisprudenciales.....	153
3.2.2.a) Autorizaciones de comercialización: alcance jurídico ante usos diferentes de la inicial o en beneficio de medicamentos genéricos.....	154
3.2.2.b) Suspensiones y anulaciones de la autorización de comercialización..	159
3.2.2.c) Acceso a informes por terceros.....	163
3.3. <i>La evaluación ético-legal del ensayo</i>	<i>165</i>
3.3.1. Planteamiento.....	165
3.3.2. Caracterización de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.....	169
3.3.2.a) Composición	169

	<i>Página</i>
3.3.2.b) Acreditación	170
3.3.2.c) Estructura	171
3.3.2.d) Funcionamiento	171
3.3.3. Ámbito del dictamen.....	173
CAPÍTULO TERCERO	
ASPECTOS CRÍTICOS DEL ENSAYO CLÍNICO.....	179
1. Grado y extensión de la autonomía del sujeto de ensayo.....	180
1.1. Régimen jurídico del consentimiento.....	180
1.2. Proceso de obtención de consentimiento informado en ensayos clínicos	185
1.3. Sujetos vulnerables: particularidades del proceso	195
1.3.1. Menores de edad.....	197
1.3.2. Personas con discapacidad	202
1.3.3. Mujeres embarazadas.....	204
1.3.4. Subgrupos	206
1.4. La excepción del consentimiento: ensayos clínicos, situaciones de emergencia y salud pública.....	207
1.4.1. Planteamiento.....	207
1.4.2. Producción fast-track de medicamentos en situación de pandemia	210
1.4.3. Continuidad en una situación de urgencia para la salud pública de ensayos ya iniciados	212
1.5. Dificultades en el proceso de consentimiento informado: discrepancia entre regulación y realidad	220
1.6. Confidencialidad y manejo de datos: Protección de datos en ensayos clínicos	223
2. Ensayos clínicos, inteligencia artificial y nuevas tecnologías	232
2.1. Investigación clínica del futuro: ¿quo vadis?.....	232
2.2. Impacto de la Inteligencia Artificial en los ensayos clínicos	234
2.2.1. Aplicaciones de IA en ensayos clínicos.....	235

	<i>Página</i>
2.2.1.a) Optimización de procesos y mejora de probabilidades: enfoques disruptivos.....	235
2.2.1.b) Análisis de datos y predicción de resultados.....	236
2.2.1.c) Selección y reclutamiento de pacientes.....	237
2.2.1.d) Reducción de tiempo y costes del ensayo	238
2.2.1.e) Monitorización en tiempo real y detección de eventos adversos	238
2.2.2. Implementación de la IA en ensayos clínicos	239
2.2.2.a) Inversión y formación.....	240
2.2.2.b) Unión y equilibrio entre humanos y tecnologías.....	240
2.2.2.c) Alianzas y relaciones estratégicas.	241
2.3. <i>Desafíos en el futuro de los ensayos clínicos</i>	241
2.3.1. Retos éticos.....	241
2.3.2. Barreras regulatorias y seguridad	242
2.3.3. Calidad y disponibilidad de los datos: el problema de la interoperabilidad	244
2.3.4. Transparencia.....	247
2.3.5. Sesgo y generalización	248
2.3.5.a) Planteamiento	248
2.3.5.b) Infrarrepresentación histórica de las mujeres en los ensayos clínicos	250
2.3.6. Integración tecnológica de sistemas IA en procesos preexistentes.....	253
3. Irregularidad del ensayo: régimen de responsabilidad	254
3.1. <i>Normativa aplicable: la necesaria protección del paciente perjudicado a causa de la investigación clínica</i>	254
3.2. <i>Responsabilidad civil por daños</i>	257

	<i>Página</i>
3.2.1. Régimen de responsabilidad	257
3.2.2. Daños indemnizables	258
3.2.3. Régimen de la carga de la prueba.....	259
3.2.4. Importes garantizados	261
3.2.5. Cobertura de la indemnización	262
3.2.6. Criterios jurisprudenciales	265
3.2.6.a) Responsabilidad por inclusión del paciente en ensayo clínico sin su consentimiento.....	266
3.2.6.b) Responsabilidad por ensayo clíni- co ante un consentimiento incom- pleto.....	269
3.2.6.c) Inexistencia de responsabilidad por ausencia de nexo causal	274
3.3. <i>Responsabilidad administrativa</i>	283
3.3.1. Infracciones.....	284
3.3.2. Sanciones.....	287
3.3.3. Necesidad de acreditación del nexo causal: en especial la responsabilidad por incumpli- miento de la <i>lex artis ad hoc</i>	288
3.3.4. Responsabilidad por incumplimientos de re- quisitos esenciales del procedimiento.....	299
3.3.4.a) Requisito de idoneidad del inves- tigador y suspensión de ensayos clínicos.....	299
3.3.4.b) Suspensión de ensayo clínico acor- dada por órgano incompetente	300
3.3.4.c) Ensayos clínicos sin consentimien- to o sin autorización.....	303
3.3.4.d) Obstrucción a las tareas de inspec- ción	308

	<u>Página</u>
BIBLIOGRAFÍA.....	311
1. Doctrina	311
2. Documentación administrativa, parlamentaria y técnica	329
3. Resoluciones judiciales	333
3.1. <i>Resoluciones judiciales europeas</i>	<i>333</i>
3.1.1. <i>Sentencias del Tribunal Europeo de Derechos Humanos.....</i>	<i>333</i>
3.2. <i>Resoluciones judiciales nacionales</i>	<i>334</i>
3.2.1. <i>Sentencias del Tribunal Constitucional.....</i>	<i>334</i>
3.2.2. <i>Sentencias y autos del Tribunal Supremo.....</i>	<i>334</i>
3.2.3. <i>Sentencias y autos de los Tribunales Superiores de Justicia.....</i>	<i>335</i>
3.2.4. <i>Sentencias y autos de Audiencias Provinciales ...</i>	<i>335</i>
3.2.5. <i>Sentencias y autos de Juzgados.....</i>	<i>335</i>

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 eficaces¹¹¹.

Por tanto, para alcanzar una comprensión íntegra de la terminología y de la definición recogida, resulta necesario llevar a cabo una clasificación 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 fase¹¹². En cualquier caso, cada uno de estos tipos de ensayo clínico 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 el número

111. Así lo entienden también SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNANDEZ, Galo: «Introducción a la investigación clínica...» ob. cit., p. 30.

112. 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.

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 diseño¹¹³, 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 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 control¹¹⁴. 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)*

113. AGUILAR ROS, Antonio, AGUILAR AYANZ, Marina: «Investigación clínica...» ob. cit., pp. 59-60.

114. SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNÁNDEZ, Galo: «Introducción a la investigación clínica...» ob. cit., pp. 31-33.

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 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 abiertos¹¹⁵. 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 obtenidos en cada centro no se podrían evaluar de forma conjunta y global, y generarían datos poco fiables.

115. 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).

4.4.4. Ensayos de superioridad, no inferioridad, de bioequivalencia

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

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 placebo¹¹⁶.

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 secundarios¹¹⁷.

Los ensayos de bioequivalencia¹¹⁸ 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 semejantes¹¹⁹.

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

-
116. GONZÁLEZ-ANDRADE, Fabricio: «Consideraciones clínicas en la terapia con biológicos y biosimilares. Farmacovigilancia», 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.
117. WALKER, Jason: «Non-inferiority statistics and equivalence studies», *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 19, n° 8, 2019, p. 267.
118. 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, n° 6, 2015, pp. 742-744.
119. 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 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.

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 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 similar¹²⁰.

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 objetiva¹²¹.

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

120. SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNÁNDEZ, Galo: «Introducción a la investigación clínica...» ob. cit., pp. 31-33.

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

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 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 el simple ciego y el doble ciego. Según el nivel de enmascaramiento, podemos hablar de:

- a) *Ensayo ciego o simple ciego*: en el supuesto de 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 paciente¹²².

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

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

122. SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca, VEGA GIL, Noelia, PERALTA FERNÁNDEZ, Galo: «Introducción a la investigación clínica...» ob. cit., pp. 31-33.

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 período 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 el mayor coste, pues llevan aparejada 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 confusión¹²³.

123. SÁNCHEZ-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

SUMARIO: 1. ELEMENTOS SUBJETIVOS. 1.1. *La figura del contrato de ensayos clínicos*. 1.2. *Las partes del contrato*. 1.2.1. El promotor. 1.2.2. El centro sanitario. 1.2.3. La entidad de gestión. 1.3. *Otros sujetos*. 1.3.1. El investigador principal y otros investigadores. 1.3.2. Los participantes como sujetos de ensayo. 1.3.2.a) Planteamiento. 1.3.2.b) Reclutamiento y retención. 1.3.2.c) Monitorización de ensayos clínicos. 1.3.2.d) ¿Derecho de reembolso de gastos sanitarios? 2. ELEMENTOS OBJETIVOS. 2.1. *Ensayos clínicos con medicamentos*. 2.1.1. Planteamiento. 2.1.2. Fases del desarrollo de los fármacos. 2.1.2.a) Ensayos clínicos de fase 0. 2.1.2.b) Ensayos clínicos de fase I. 2.1.2.c) Ensayos clínicos de fase II. 2.1.2.d) Ensayos clínicos de fase III. 2.1.2.e) Ensayos clínicos de fase IV. 2.1.3. Finalización prematura de ensayos clínicos. 2.2. *Ensayos clínicos con productos sanitarios*. 3. ELEMENTOS PROCEDIMENTALES. 3.1. *El proceso de aprobación de ensayos clínicos*. 3.2. *La autorización del ensayo clínico*. 3.2.1. Marco jurídico de actuación de la AEMPS. 3.2.2. La función de autorización y control post-autorización: criterios jurisprudenciales. 3.2.2.a) Autorizaciones de comercialización: alcance jurídico ante usos diferentes de la inicial o en beneficio de medicamentos genéricos. 3.2.2.b) Suspensiones y anulaciones de la autorización de comercialización. 3.2.2.c) Acceso a informes por terceros. 3.3. *La evaluación ético-legal del ensayo*. 3.3.1. Planteamiento. 3.3.2. Caracterización de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. 3.3.2.a) Composición. 3.3.2.b) Acreditación. 3.3.2.c) Estructura. 3.3.2.d) Funcionamiento. 3.3.3. *Ámbito del dictamen*.

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»¹²⁴, pues si bien en su día el ya derogado RD 223/2004 contenía referencias muy someras a las 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.¹²⁵ 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

124. 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 actualizada», Cuadernos de Derecho Farmacéutico. Especial 40 aniversario, 2022.

125. 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)».

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 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 modelo¹²⁶. 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 centros¹²⁷. 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 negociaciones¹²⁸.

Así las cosas, y por lo general, los modelos de contratos de ensayos clínicos de nuestro país han de contemplar los siguientes aspectos¹²⁹: identificación del ensayo clínico en cuestión, objeto del contrato, duración del mismo, identificación de cuáles son las partes firmantes y las obligaciones

126. COCINA ARRIETA, Beatriz: «Cuestiones jurídicas...» ob. cit.

127. PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca: «Contrato de ensayos clínicos. Obligaciones y aspectos económicos», en SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca y PERALTA FERNÁNDEZ, 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, n.º extraordinario 1, 2016, pp. 40-47.

128. COCINA ARRIETA, Beatriz: «Cuestiones jurídicas...» ob. cit., y RODELLAR TORRAS, Eduard: «La nueva regulación...» ob. cit., pp. 40-47.

129. PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca: «Contrato de ensayos...» ob. cit., p. 96.

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 a 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 el 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 16¹³⁰.

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.

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 los 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.

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

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 impulsor¹³¹. En la mayoría de los casos (más del 75 por ciento)¹³², 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, organizaciones de sujetos u otros investigadores¹³³.

El promotor del ensayo clínico tendrá numerosas funciones en el marco del desarrollo del ensayo clínico, y en general no será el encargado directo

131. 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*, n.º 3, 2015, p. 501.

132. 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.

133. 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.

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 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 artículo¹³⁴, 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).

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).

134. 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.farmaceticos.com/wp-content/uploads/2022/05/Punto-Farmacologico-160-Investigacion-clinica.pdf>

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 (artículo 39-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:¹³⁵

- a) *Clinical Trial Assistant*: 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 la supervisión del cumplimiento del protocolo del ensayo, la comunicación directa con los investigadores y revisión de formularios

135. VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: «Responsabilidad del investigador...» ob. cit., pp. 500-501.

de recogida de datos e incidencias, auditoría 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 sujetos, y puede encargarse también de las funciones 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. A 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 de 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)¹³⁶.

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 —artículo 2.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 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.

136. CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS: «La investigación clínica en la obtención de nuevos medicamentos», 2022, pp. 18-19. Disponible en: <https://www.farmaceticos.com/wp-content/uploads/2022/05/Punto-Farmacologico-160-Investigacion-clinica.pdf>

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 impongan¹³⁷.

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 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*¹³⁸.

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.

137. Artículo 39.8 del RDEC.

138. 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.

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 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 información¹³⁹.

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 la preparación del contrato, gestión de firmas, facturación, pagos, ayuda en el diseño del protocolo del ensayo, administración de presupuestos y, en general, la gestión de los fondos provenientes de la ejecución del ensayo de acuerdo con las normas de la institución¹⁴⁰.

139. PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca: «Contrato de ensayos...» ob. cit., pp. 94-95.

140. PERALTA FERNÁNDEZ, Galo, SÁNCHEZ SANTIAGO, María Blanca: «Contrato de ensayos...» ob. cit., p. 100.

Entre sus objetivos también se encuentran impulsar la investigación, el desarrollo e innovación, garantizar el acceso de profesionales a las investigaciones, la 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 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 artículo 2.1., 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 de los 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 referencia¹⁴¹ 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 los costes del ensayo, que son inevitables, y el papel del investigador muestran el complejo equilibrio entre economía, ética y responsabilidad pública y científica.

Con carácter general, en el proceso de selección de un investigador o de un equipo de investigadores, el promotor suele tener un primer contacto

141. VIEITO VILLAR, Miguel, VIEITO VILLAR, María: «Responsabilidad del investigador...» ob. cit., pp. 502-504.



Papel + Digital

ESTUDIOS

Acceso online a Biblioteca Digital Legalteca:
consulte página inicial de esta obra

La presente monografía pretende ofrecer una conceptualización biojurídica de los ensayos clínicos como motor de la investigación clínica y del avance científico considerando que suponen una práctica compleja en la medida que implican experimentación con seres humanos. De ahí que el presente trabajo persiga examinar los contornos más complejos y críticos de la categoría para poder dibujar sus fronteras entendidas como los límites que permiten su caracterización en un contexto cambiante. Para ello, se adentra en el contexto histórico que ha experimentado una larga evolución desde el punto de vista ético y regulatorio. De igual modo se examina el régimen jurídico de los ensayos clínicos y cómo el impulso procedente de la Unión Europea ha contribuido a lograr un marco regulatorio más armonizado y favorable para su realización. Especialmente, se analiza el contrato atípico de ensayos clínicos, sus características fundamentales, partes implicadas y otros sujetos intervinientes donde cobran especial relevancia los participantes. De manera particular se abordan los aspectos más críticos de los ensayos clínicos como el grado y extensión de la autonomía del participante a través del consentimiento informado, con especial atención a la investigación con personas vulnerables. Se realiza un profundo estudio sobre el impacto de la inteligencia artificial en los ensayos clínicos y los incesantes desafíos que se plantean en el futuro. Finalmente, se efectúa un análisis relativo a la responsabilidad por daños y a la responsabilidad administrativa, repleta de múltiples matices. Para todo ello, se procura ampliar el abordaje analítico hacia el perímetro europeo e internacional, normativo y jurisprudencial, remarcando de manera especial la importancia de los postulados de bioética en la materia que nos ocupa.

ISBN: 978-84-1085-675-2



ER-02802005



GA-20050100