

# Aprobación de ensayos clínicos en Europa

## ¿Qué es un ensayo clínico?

La investigación clínica es un factor importante para ampliar la información y los conocimientos sobre la salud y las enfermedades humanas, así como para desarrollar terapias nuevas y efectivas para tratarlas. Los ensayos clínicos representan un componente esencial de la investigación médica basada en la evidencia.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación con personas (voluntarios sanos o pacientes) que prueban la seguridad y eficacia de un nuevo tratamiento. En este contexto, “tratamiento” se entiende como:

- Un medicamento.
- Un dispositivo médico, como un audífono.
- Un procedimiento quirúrgico.
- Una prueba para diagnosticar una enfermedad.

Un ensayo clínico también puede comprobar si un nuevo tratamiento es mejor que las alternativas existentes. Con independencia de lo prometedor que pueda parecer un tratamiento nuevo durante las pruebas de laboratorio iniciales, los ensayos clínicos son necesarios para demostrar e identificar los beneficios y riesgos en humanos. En este contexto, “mejor” no significa necesariamente “más eficaz”, sino también “con menos efectos secundarios (reacciones adversas a fármacos, RAF)” o “que se puede manipular mejor, con menos carga”, etcétera. Esto a veces se refleja en diseños de ensayos clínicos que buscan la equivalencia, o la no inferioridad, con respecto a un tratamiento existente.

El diseño de los ensayos clínicos es responsabilidad de

doctores, científicos y otros especialistas. El diseño del ensayo suele basarse en un análisis exhaustivo de la investigación existente y en el reconocimiento de que algunas preguntas sobre el tratamiento, el control de los síntomas o los efectos secundarios necesitan una respuesta. En la confección del mejor diseño de ensayo posible participan médicos, enfermeras, pacientes, expertos en estadística y personal auxiliar, así como representantes de empresas u organismos de financiación. El material de referencia, el diseño y el plan de estudio se incluyen en un documento denominado **protocolo**.

## **¿Cómo se realizan los ensayos clínicos?**

Para la aprobación de un ensayo clínico, es preciso presentar una solicitud de ensayo clínico (CTA, por sus siglas en inglés) a los organismos reguladores, denominados autoridades competentes. Un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) también revisa el protocolo y da su opinión negativa o positiva. Su propósito es cerciorarse de que la investigación respeta la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes. A fin de garantizar la conformidad con las normas éticas, la mayoría de los protocolos de ensayos clínicos se desarrollan de acuerdo con la “Declaración de Helsinki”, un conjunto de normas éticas para la investigación con seres humanos, material humano o datos de identificación personal, desarrollado en 1964 por la Asociación Médica Mundial (AMM) y revisado en varias ocasiones.

Los ensayos clínicos con medicamentos en la Unión Europea (UE) se realizan conforme a normativas, directivas y directrices. La norma por la que se rigen los ensayos clínicos se conoce como Buenas Prácticas Clínicas (BPC), según define una directriz de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH-GCP). Se trata de una norma de calidad internacional de

obligada aplicación en todos los estados miembros de la UE que describe las responsabilidades y expectativas de todos los que participan en la realización de ensayos clínicos, incluidos investigadores, supervisores, promotores y comités éticos. Las BPC abarcan aspectos de la supervisión, la notificación y el archivado de los datos de ensayos clínicos, así como la incorporación de complementos de los documentos esenciales y del Manual del Investigador acordados previamente durante el proceso de ICH.

## ¿Quién realiza los ensayos clínicos y por qué?

Normalmente, en los ensayos clínicos participan distintos interesados. Es útil saber quién dirige la creación y realización de un ensayo, y los motivos por los que se hace:

- El **promotor** es el organismo (normalmente, una organización, una universidad o un hospital) responsable de organizar el ensayo, que a menudo lo financia.
- El **investigador (o los investigadores, si el ensayo es multicéntrico)** es el doctor responsable de la realización del ensayo.
- A veces, el promotor solicita los servicios de una **organización de investigación por contrato** (CRO, por sus siglas en inglés) para ayudar con la logística (organización) y la realización del ensayo.

Los promotores pueden ser compañías, o bien instituciones o agencias con financiación estatal. Ambas pueden llevar a cabo ensayos con el objeto de usar los datos recopilados para respaldar solicitudes de promoción y comercialización de productos para las indicaciones aprobadas.

También pueden emprender estudios de interés para la comunidad a fin de promover el conocimiento de las enfermedades. Ocasionalmente, colaboran con otros socios para explorar un

problema concreto, quizás uno sin ánimo de lucro, pero de interés para los pacientes y el sistema sanitario.

## **Historia de la legislación de la investigación clínica en Europa**

Como sucede en EE. UU., los cambios en la legislación europea a veces surgen a raíz de algún desastre. La catástrofe de la talidomida propició la publicación, en 1965, de la primera Directiva Europea, conocida como 65/65/CEE, promulgada por el Consejo de la Comunidad Económica Europea. Esta declara que no se comercializará ningún medicamento en ningún estado miembro antes de haber recibido la autorización de la autoridad competente de ese estado miembro. En esencia, los fabricantes farmacéuticos debían obtener la aprobación de sus medicamentos en cada país para poder empezar a comercializarlos allí.

En 1995, se establecieron el Sistema europeo de autorización de comercialización de medicamentos y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEP) y el Comité de Medicamentos para Uso Veterinario (CVMP) asumieron la evaluación de solicitudes y la elaboración de directrices. El procedimiento centralizado evitaba así la revisión por cada estado miembro individual, ya que se otorgaba una única aprobación para todos los estados miembros.

Los medicamentos no autorizados por el procedimiento centralizado están sujetos al procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) y al procedimiento descentralizado (PDC). Estos son similares al antiguo procedimiento, según el cual el solicitante se dirigía directamente a un estado miembro concreto. Una vez que esa autoridad aprueba el medicamento, el solicitante busca el reconocimiento de dicha aprobación por parte de otros estados miembros, de modo que estos concedan su propia autorización de comercialización (PRM) o colaboren directamente en una solicitud presentada (PDC). En 2004, el

nombre completo de la agencia se acortó a Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). El CEF pasó a llamarse Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

La directriz ICH-GCP establece una norma de calidad armonizada internacional que protege los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes humanos. Reduce al mínimo la exposición humana a productos de investigación y mejora la calidad de los datos con el objetivo de agilizar el desarrollo de nuevos medicamentos y reducir los costes tanto para los promotores como para el público. El cumplimiento de esta directriz otorga la garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del ensayo están protegidos y se rigen por los principios de la Declaración de Helsinki. También garantiza que los datos del ensayo clínico son fiables.

ICH-GCP tiene 13 principios básicos, a saber:

1. Los ensayos clínicos se deben realizar de acuerdo con los principios éticos que promulga la Declaración de Helsinki, que son coherentes con las BPC y las disposiciones regulatorias aplicables.
2. Antes de comenzar un ensayo, se deben analizar los riesgos e inconvenientes previsibles frente a los beneficios previstos para cada participante del ensayo y la sociedad. Un ensayo solo debe comenzar y continuar si los beneficios previstos justifican los riesgos.
3. Los derechos, la seguridad y el bienestar del participante en el ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer por encima de intereses científicos y sociales.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.
5. Un ensayo clínico debe tener base científica y estar descrito en un protocolo claro y detallado.
6. Un ensayo se debe realizar de conformidad con el

protocolo que ha recibido la aprobación previa u opinión favorable del Comité de Revisión Institucional (CRI)/Comité de Ética Independiente (CEI).

7. La atención médica que se ofrece y las decisiones médicas que se toman en nombre de un participante en el ensayo deben ser siempre responsabilidad de un médico cualificado o, según corresponda, un dentista cualificado.
8. Cada individuo involucrado en la realización de un ensayo debe contar con la educación, formación y experiencia necesarias para realizar sus tareas.
9. Cada individuo debe dar libremente consentimiento informado antes de su participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información del ensayo clínico se debe registrar, manipular y almacenar de forma que permita su correcta notificación, interpretación y verificación.
11. Se debe proteger la confidencialidad de los registros que puedan identificar al individuo, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad según las disposiciones regulatorias aplicables.
12. Los medicamentos en investigación se deben fabricar, manipular y almacenar de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Su uso se debe regir por el protocolo aprobado.
13. Se deben implementar sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del ensayo.

## **Situación de la legislación europea actual**

Antes de 2001, cada estado miembro de la Unión Europea tenía normativas y sistemas de aprobación de ensayos clínicos nacionales (por ejemplo, la ley Clinical Trials Act de 1987 y 1990 de Irlanda). Esto aumentaba la complejidad de la investigación clínica multinacional en Europa, debido sobre

todo a los distintos requisitos y mecanismos de aprobación de los países. En un intento de normalizar y armonizar las aprobaciones de ensayos clínicos entre los estados miembro, la Comisión Europea introdujo la primera Directiva europea de ensayos clínicos. En Europa, la aprobación de los ensayos clínicos se concede a través de una autoridad reguladora y requiere la opinión favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). La directiva CT sobre ensayos clínicos dispuso los requisitos mínimos para los ensayos clínicos con una subcategoría concreta de medicamentos denominada “medicamentos en investigación” (MI). Cada país europeo debía implantarla en su propia legislación antes de mayo de 2004.

Estos eran los requisitos en cuestión:

- Protección de los participantes del ensayo según lo dispuesto en la Declaración de Helsinki.
- Aprobación de la autoridad reguladora de cada estado miembro, dentro del plazo estipulado.
- Una única opinión del CEIC, por cada estado miembro, dentro del plazo estipulado.
- Norma de calidad común de BPC (ICH-GCP).

[glossary\_exclude]Para conocer los requisitos de países individuales, visite el sitio de la EMA, donde encontrará una lista de las Autoridades nacionales competentes (ANC) de los estados miembros de la UE: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human>[/glossary\_exclude]

La directiva sobre ensayos clínicos se ha sustituido por el reglamento sobre ensayos clínicos (Reglamento (UE) No 536/2014) y su fecha de entrada en vigor es el 28 de mayo de 2016. El nuevo reglamento garantiza que las reglas para realizar ensayos clínicos son idénticas en toda la UE.

Las principales características del nuevo reglamento son:

- Un procedimiento de solicitud simplificado a través de un único punto de entrada, el portal de la UE.
- Un único conjunto de documentos que preparar y presentar para la solicitud.
- Un procedimiento armonizado para la evaluación de las solicitudes de ensayos clínicos.
- Definición de plazos estrictos para la evaluación de las solicitudes de ensayos clínicos.
- La participación de los comités de ética en el procedimiento de evaluación de acuerdo con la ley nacional del estado miembro en cuestión pero dentro de los plazos generales definidos por el reglamento.
- Ampliación del principio de acuerdo tácito a todo el proceso de autorización que, sin comprometer la seguridad, dará a los promotores, especialmente a las PYMEs e instituciones académicas, una mayor seguridad jurídica.
- Procedimientos de informes simplificados, que evitarán que los promotores deban presentar información prácticamente idéntica por separado a distintos organismos y diferentes estados miembro.
- Mayor transparencia para los ensayos clínicos y sus resultados.
- Control dentro de los estados miembro y en otros países para garantizar que las reglas de los ensayos clínicos se están supervisando y aplicando correctamente.

Los ensayos clínicos realizados fuera de la UE pero referidos en una solicitud de ensayo clínico de la UE deben cumplir disposiciones reglamentarias que sean, como mínimo, equivalentes a las vigentes en la UE.