

---

# El principio de Justicia en la investigación con medicamentos

---

Trabajo Fin de Máster en Fundamentos y  
Principios del Sistema Jurídico.

---

Dirigido por: Ángel Pelayo González–Torre  
Autor: Gustavo Merino Gómez

---

## **INDICE:**

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1.1 El Código de Nuremberg	4
1.2. La Declaración de Helsinki	5
1.3. El Informe Belmont	7
<b>2. NORMAS JURÍDICAS INTERNACIONALES APLICABLES A LOS ENSAYOS CLÍNICOS</b>	<b>8</b>
2.1. El Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina	9
2.2. La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos	11
2.3. Derecho Comunitario Derivado aplicable a los Ensayos Clínicos	12
<b>3. RÉGIMEN JURÍDICO NACIONAL EN RELACIÓN CON LOS ENSAYOS CLÍNICOS</b>	<b>20</b>
<b>4. EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE BIOÉTICA</b>	<b>31</b>
<b>5. EL PRINCIPIO DE JUSTICIA EN LA PRÁCTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS</b>	<b>35</b>
5.1 La realización de ensayos clínicos en países subdesarrollados	37
5.2 Ensayos clínicos en menores y adultos incapacitados	41
5.3 El principio de gratuidad en los ensayos clínicos	44
5.4 Justicia y selección de los sujetos que se someten a los ensayos. Mujeres, ancianos y niños como sujetos de ensayos clínicos	47
5.5 El principio de Justicia en relación con las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. La Asistencia Sanitaria Transfronteriza	53
5.6 El Uso compasivo de medicamentos en investigación	69
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>73</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>77</b>

## 1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos tiempos se han sucedido avances científicos y tecnológicos que afectan cada vez más intensamente a la esfera de los derechos de los seres humanos.

La investigación en materia de medicina no ha sido una excepción. Los ensayos clínicos con medicamentos presentan una peculiaridad consistente en que la actividad investigadora en este campo es susceptible no sólo de afectar a los derechos de los individuos sino a su propia salud.

No cabe duda que los ensayos clínicos son indispensables para la investigación clínica y la evolución de fármacos, terapias y tratamientos. Sin embargo, cuando van acompañados de experimentación en seres humanos son susceptibles de generar en los sujetos que se someten voluntariamente a los mismos el riesgo de sufrir daños, molestias o inconvenientes derivados de su práctica. Por ello, han sido tradicionalmente fuente de cuestionamientos éticos.

Los ensayos clínicos son quizá la institución jurídica del Derecho Sanitario en la que se plasma de forma más radical la oposición entre las dos aristas de un mismo derecho, el derecho a la protección de la salud individual del sujeto que se somete al ensayo y el derecho a la salud de la sociedad que puede beneficiarse de sus resultados.

Si bien en la mayor parte de los casos el derecho individual cede ante el derecho colectivo a la protección de la salud<sup>1</sup> en el caso de los ensayos clínicos el principio general es, como veremos, el contrario, esto es, la primacía del derecho individual a la protección de la salud del sujeto que participa en el ensayo sobre cualesquiera otros derechos en juego, incluidos los derechos de la sociedad y el derecho a la investigación científica<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Vid. RUIZ SÁENZ, A., MERINO GÓMEZ, G.: “Intervenciones no voluntarias en materia de salud en el Derecho Español”. *Cuadernos Iberoamericanos de Derecho Sanitario*. Vol.1 n.2. Brasilia. 2012 Págs. 34-60. RUIZ SÁENZ, Ángela: “Intervenciones obligatorias por riesgo de transmisión de enfermedades contagiosas: interés público versus derechos individuales” *Derecho y salud*, Vol. 21, Núm. 2, 2011, págs.171-178. MERINO GÓMEZ, G. “Autonomía de la voluntad e internamiento psiquiátrico: Problemas legales y Tratamiento Jurisprudencial”. *Derecho y salud*, Vol. 21, Núm. 2, 2011, págs. 165-169.

<sup>2</sup> Reconocido en el artículo 20.1.c) de la Constitución Española.

Ello se ha traducido en la necesidad de abordar desde el punto de vista universal los problemas éticos que plantea la investigación, de manera que se sujete a normas éticas universales que preserven el respeto a todos los seres humanos y protejan su salud y sus derechos individuales. Desde esta premisa las Organizaciones Internacionales han promovido la aprobación de diversas iniciativas y normas que persiguen el establecimiento de requisitos jurídicos para la realización de ensayos clínicos como plasmación de esos principios éticos.

Dentro de los múltiples antecedentes de la actual regulación de la práctica de los ensayos clínicos destacan el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y el Informe Belmont.

### ***1.1 El Código de Núremberg.***

Los abusos cometidos en campos de concentración<sup>3</sup> durante la Segunda Guerra Mundial en los que se empleaba a prisioneros como sujetos forzosos en proyectos de investigación dieron lugar a la aprobación de Código de Núremberg<sup>4</sup> redactado como un conjunto de normas para juzgar<sup>5</sup> a los médicos responsables de los citados experimentos. El Tribunal Internacional de Núremberg constituido tras la Segunda Guerra Mundial aprobó en 1947 un decálogo de principios básicos acerca de los denominados “*experimentos médicos*”. El código se basa en los principios de consentimiento voluntario y libre del sujeto que participa en el ensayo, tanto al inicio como a lo largo del mismo, el principio de beneficencia del experimento para la sociedad, el principio de evaluación previa del proyecto de tal forma que los resultados previos justifiquen la realización del experimento, el principio de indemnidad del sujeto, evitando cualquier eventual daño, sufrimiento físico y mental innecesarios, el principio de minimización del riesgo, y el principio de competencia científica de los investigadores, entre otros.

---

<sup>3</sup> SPITZ, Vivien: *Doctores desde el Infierno*, Tempus Editorial, 2009.

<sup>4</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Internacional de Nuremberg, 1947. Disponible en <http://www.bioeticanet.info/documentos/Nuremberg.pdf> (acceso el 25 de febrero de 2013).

<sup>5</sup> En el llamado juicio contra los médicos o los doctores (oficialmente denominado USA vs. Karl Brandt, et al.) fueron juzgados veinte médicos y tres auxiliares por conspiración, crímenes de guerra, crímenes contra la Humanidad y pertenencia a una organización delictiva.

Con el tiempo, este código se convirtió en una referencia para la elaboración de los textos posteriores que tratan de asegurar que las investigaciones que incluyan ensayos sobre seres humanos se lleven a cabo de una manera ética.

### ***1.2. La Declaración de Helsinki.***

Adoptada en la 18ª Asamblea Médica Mundial celebrada en Helsinki<sup>6</sup> en junio 1964 la Declaración supone una propuesta de principios éticos para la investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

Dentro de los postulados de la Declaración cabe destacar<sup>7</sup>:

- a) Es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación.
- b) El bienestar de la persona que participa en la investigación debe primar siempre sobre todos los otros intereses en juego.
- c) La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
- d) Algunos sujetos sometidos a la investigación son particularmente vulnerables y requieren una especial protección. En estos grupos se incluyen los sujetos que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y los sujetos que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo estará justificada si la investigación responde a las

---

<sup>6</sup> Declaración de Helsinki, versión 2008. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Disponible en [http://www.ub.edu/recerca/Bioetica/doc/Declaracio\\_Helsinki\\_2008.pdf](http://www.ub.edu/recerca/Bioetica/doc/Declaracio_Helsinki_2008.pdf).

<sup>7</sup> El artículo 60.1 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios remite expresamente a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos contenidos en la Declaración de Helsinki.

necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, pueda beneficiarse de sus resultados.

- e) La investigación médica en seres humanos debe ser conforme con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
- f) Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
- g) El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación.
- h) El protocolo de investigación debe enviarse, para su consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio.
- i) La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y cualificación científica apropiada. Asimismo la investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y cualificado apropiadamente.
- j) La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
- k) La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos en términos de salud para la persona que participa en la investigación.
- l) Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación.
- m) Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio que derive del mismo.

### 1.3. *El Informe Belmont.*

El Informe Belmont<sup>8</sup> intenta resumir los principios éticos básicos identificados por la Comisión Nacional para la Protección de Investigación Biomédica y de Comportamiento Estadounidense<sup>9</sup>. Es el resultado de un intenso período de cuatro días de discusiones llevado a cabo en febrero de 1976 en el Centro de Conferencias Belmont en el Instituto Smithsonian, así como de las deliberaciones mensuales de la propia Comisión que se realizaron a lo largo de un período de casi cuatro años.

El informe es una declaración de principios éticos básicos y directrices que deberán ayudar a resolver los problemas éticos que acompañan la ejecución de investigaciones sobre seres humanos.

El informe se centra en los siguientes aspectos:

1. Realiza una distinción conceptual entre la investigación biomédica y la práctica médica y de comportamiento común y aceptada. La distinción se basa en que el propósito de la práctica médica o de comportamiento es proporcionar diagnóstico, tratamiento preventivo o terapia a individuos particulares. En contraste, el término “investigación” se refiere a una actividad diseñada para probar una hipótesis, lograr conclusiones y en consecuencia, desarrollar o complementar el conocimiento general.
2. Aprecia la existencia de diversos principios éticos básicos: Entre ellos tres son particularmente aplicables a la ética de investigaciones que incluyen sujetos humanos:
  - a) El principio de respeto a las personas: Implica que los individuos deberán ser tratados como agentes autónomos y que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas.
  - b) El principio de beneficencia: Implica tratar a las personas de una manera ética, no sólo respetando sus decisiones y protegiéndolos de

---

<sup>8</sup> Informe Belmont. Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento U.S.A. 1979 <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>.

<sup>9</sup> Tiene como antecedente el llamado “Experimento Tuskegee”, un estudio clínico acerca de la progresión de la sífilis llevado a cabo entre 1932 y 1972 en Tuskegee, Alabama, por los servicios públicos de salud americanos.

daños, sino también procurar su bienestar.

c) El principio de justicia: Implica que la selección de los sujetos que van a someterse al ensayo debe realizarse por razones directamente relacionadas con el problema objeto del estudio y no por estar disponibles fácilmente, por su posición comprometida o por su fácil manipulación (pacientes de beneficencia, minorías raciales o étnicas particulares o personas confinadas en instituciones). Otra manifestación de este principio es que, siempre que una investigación sea financiada con fondos públicos, los avances deberán proporcionar ventajas a todas las personas y no involucrar indebidamente a personas o grupos que no estén en posibilidades de contarse entre los beneficiarios de las aplicaciones subsecuentes de la investigación.

3. Deben emplearse criterios de evaluación riesgo/beneficio para determinar si la investigación que incluya a seres humanos es apropiada.
4. Deben fijarse directrices apropiadas para la selección de los seres humanos que habrán de participar en la investigación.
5. Debe recabarse el consentimiento informado en varias fases de la investigación. El respeto a las personas requiere que se dé a los sujetos, en la medida en que sean capaces, la oportunidad de elegir lo que les sucederá. Esta oportunidad se proporciona cuando se satisfacen las normas adecuadas para obtener un consentimiento informado.

## **2. NORMAS JURÍDICAS INTERNACIONALES APLICABLES A LOS ENSAYOS CLÍNICOS.**

En atención al incremento de ensayos clínicos y a la dimensión universal de los principios éticos comprometidos, las Organizaciones Internacionales han aprobado normas relativas a los principios jurídicos que deben informar su práctica<sup>10</sup>.

---

<sup>10</sup> Puede consultarse MERINO GÓMEZ, Gustavo: "Principios Jurídicos en materia de ensayos Clínicos en el Derecho Internacional". *Tempus Actas de Saúde Coletiva*. Vol. 7 n.1, 2013, págs. 249-261. Disponible en <http://www.tempus.unb.br/index.php/tempus/article/view/1292/1126>

### ***2.1. El Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina.***

El Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (conocido como Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997<sup>11</sup> persigue la protección del ser humano en su dignidad y su identidad y garantizar a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus restantes derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina.

Entre los principios que recoge el Convenio se citan expresamente:

- a) Principio de primacía del interés y el bienestar del ser humano sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia.
- b) Principio de acceso equitativo a una atención sanitaria de calidad apropiada.
- c) Principio de respeto a las normas y obligaciones profesionales, así como a las normas de conducta aplicables en cada caso.
- d) Principio de autonomía del paciente a través del libre e informado consentimiento de la persona afectada. En el caso de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento, sólo podrá efectuarse una intervención que afecte a su persona cuando redunde en su beneficio directo y previa autorización de su representante, de una autoridad o de una persona o institución designada por la ley y su opinión será tomada en consideración en función de su edad y su grado de madurez, en el caso de los menores.
- e) Principio de intimidad y derecho a la información. Toda persona tendrá derecho a que se respete su vida privada cuando se trate de informaciones relativas a su salud así como a conocer toda información obtenida al respecto.
- f) Principio de no discriminación a causa del patrimonio genético de los sujetos.
- g) Principio de libertad en la investigación científica a reserva de lo dispuesto en el Convenio y en otras disposiciones jurídicas que garanticen la protección del ser humano.
- h) Prohibición del lucro en relación con el cuerpo humano y sus partes, como tales.

---

<sup>11</sup> Publicado en el BOE núm. 251 del 20 octubre de 1997. Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf>.

Entre los requisitos previstos por el Convenio para realizar cualquier experimento cabe mencionar:

- a) Que no exista un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable.
- b) Que los riesgos en que pueda incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento.
- c) Que el proyecto de experimento haya sido aprobado por la autoridad competente después de haber efectuado un estudio independiente acerca de su pertinencia científica, que incluya una evaluación de la importancia del objeto del experimento, así como un estudio multidisciplinar de su aceptabilidad en el plano ético.
- d) Que la persona que participe en un experimento esté informada de sus derechos y las garantías que la ley prevé para su protección.
- e) Que el consentimiento se haya otorgado expresa y específicamente y esté consignado por escrito. Este consentimiento podrá ser libremente retirado en cualquier momento.

En el caso de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento, la exigencia de consentimiento del sujeto se sustituye por la autorización de su representante, de una autoridad o de una persona o institución designada por la ley. En estos casos, además de los anteriores serán preceptivos los siguientes requisitos:

- a) Que los resultados previstos del experimento supongan un beneficio real y directo para su salud. Cuando los resultados del experimento previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona se exigirá que el experimento tenga por objeto contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padezcan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características y que el experimento sólo represente para la persona un riesgo o un inconveniente mínimo.
- b) Que el experimento no pueda efectuarse con una eficacia comparable con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo.
- c) Que la persona no exprese su rechazo al mismo.

## ***2.2. La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos.***

En octubre de 2005, la Conferencia General de la UNESCO aprobó la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos<sup>12</sup>. La Declaración trata las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas aplicadas a los seres humanos, teniendo en cuenta sus dimensiones sociales, jurídicas y ambientales. Entre sus objetivos destacan:

- a) Proporcionar un marco universal de principios y procedimientos que sirvan de guía a los Estados en la formulación de legislaciones, políticas u otros instrumentos en el ámbito de la bioética.
- b) Orientar la acción de individuos, grupos, comunidades, instituciones y empresas, públicas y privadas.
- c) Promover el respeto de la dignidad humana y proteger los derechos humanos, velando por el respeto de la vida de los seres humanos y las libertades fundamentales, de conformidad con el derecho internacional relativo a los derechos humanos.
- d) Reconocer la importancia de la libertad de investigación científica y las repercusiones beneficiosas del desarrollo científico y tecnológico, destacando al mismo tiempo la necesidad de que esa investigación y los consiguientes adelantos se realicen en el marco de los principios éticos enunciados en la Declaración y respeten la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales.
- e) Fomentar un diálogo multidisciplinario y pluralista sobre las cuestiones de bioética entre todas las partes interesadas y dentro de la sociedad en su conjunto.
- f) Promover un acceso equitativo a los adelantos de la medicina, la ciencia y la tecnología, así como la más amplia circulación posible y un rápido aprovechamiento compartido de los conocimientos relativos a esos adelantos y de sus correspondientes beneficios, prestando una especial atención a las necesidades de los países en desarrollo.
- g) Salvaguardar y promover los intereses de las generaciones presentes y

---

<sup>12</sup> Declaración universal sobre bioética y derechos humanos. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Disponible en <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180S.pdf>.

venideras.

- h) Destacar la importancia de la biodiversidad y su conservación como preocupación común de la especie humana.

### ***2.3. Derecho Comunitario Derivado aplicable a los Ensayos Clínicos.***

El marco jurídico en la Unión Europea (UE) en relación con los ensayos clínicos viene determinado por la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, la Directiva de la Comisión 2005/28/CE de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos y con carácter parcial en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano<sup>13</sup> y la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.

En materia de protección de los datos obtenidos en los ensayos resulta aplicable la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Por lo que respecta a la Directiva de la Comisión 2005/28/CE de 8 de abril de 2005, recoge un catálogo de buenas prácticas que deberán aplicarse a los medicamentos en investigación de uso humano entre las que destacan:

---

<sup>13</sup> Modificada entre otras, mediante la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, así como en la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios y mediante la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2012 por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a la farmacovigilancia.

- a) Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- b) Cada persona que participe en la realización de un ensayo estará capacitada por su formación, educación y experiencia para ejecutar sus tareas.
- c) Los ensayos clínicos, en todos sus aspectos, deberán ser seguros desde el punto de vista científico y deberán regirse por principios éticos.
- d) Deberán adoptarse los procedimientos necesarios que aseguren la calidad de cada uno de los aspectos del ensayo.
- e) La información disponible, tanto clínica como no clínica, sobre un medicamento en investigación deberá ser adecuada para avalar el ensayo clínico propuesto.
- f) Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki.
- g) El investigador y el promotor tendrán en cuenta todas las directrices pertinentes relativas al inicio y realización del ensayo clínico.
- h) Toda la información sobre el ensayo clínico deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, interpretada y comprobada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo el carácter confidencial de los registros de los sujetos del ensayo.

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, establece disposiciones específicas relativas a la realización de los ensayos clínicos, incluidos los ensayos multicéntricos, efectuados en seres humanos. Partiendo del principio de protección de los sujetos del ensayo la Directiva señala una serie de requisitos para la realización de cualquier ensayo clínico, indicando que un ensayo clínico podrá iniciarse sólo si:

- a) Los riesgos e inconvenientes previsibles se han sopesado en función del beneficio personal que suponen para el sujeto del ensayo y para otros pacientes actuales o futuros.
- b) El sujeto del ensayo o su representante legal ha tenido la oportunidad, mediante una entrevista previa con el investigador o con un miembro del equipo de investigación, de entender los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y se le ha informado de su derecho a retirarse de los ensayos en cualquier momento.

- c) Se respeta el derecho del sujeto del ensayo a su integridad física y mental, así como su derecho a la intimidad, y a la protección de los datos que le afecten.
- d) El sujeto del ensayo o su representante legal ha dado su consentimiento por escrito tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico.
- e) El sujeto del ensayo puede abandonarlo en todo momento, retirando el consentimiento y sin sufrir por ello perjuicio alguno.
- f) Las disposiciones sobre los seguros o indemnizaciones cubren la responsabilidad del investigador y del promotor.

Si bien la Directiva 2001/20/CE ha aportado importantes mejoras a la seguridad y la ética de los ensayos clínicos en la UE y a la fiabilidad de los datos obtenidos en ensayos clínicos, es posiblemente el acto legislativo de la UE más criticado en el ámbito de los productos farmacéuticos. La directiva ha sido criticada desde todos los sectores interesados (los pacientes, la industria y los investigadores). En palabras de la propia Comisión las principales críticas que ha recibido la actual regulación se centran en los siguientes aspectos:

1. Se ha producido una disminución en el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos, que se cifra en torno a un 25 % entre 2007 y 2011.
2. Los costes de realización de ensayos clínicos han aumentado respecto a la situación previa a la aplicación de la Directiva 2001/20/CE así como las necesidades de personal de los promotores de la industria para gestionar el proceso de autorización de un ensayo.
3. Las obligaciones y restricciones establecidas en la Directiva 2001/20/CE se aplican, en gran medida, independientemente del riesgo para la seguridad del sujeto.

Según datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a diferencia de lo que ocurre en el resto de la UE, en España se ha producido un aumento en las autorizaciones para la práctica de ensayos clínicos en un promedio de un 3,8% anual.

Según la Comisión Europea, entre las causas de la disminución del número de solicitudes se encuentra la excesiva carga administrativa impuesta por la Directiva 2001/20/CE que ha conllevado un aumento en torno a un 98 % de los costes administrativos

necesarios para poner en práctica un ensayo clínico. La elevada carga administrativa se ha traducido en que el plazo medio para iniciar un ensayo clínico ha pasado a 152 días, lo que constituye un aumento del 90 % respecto de la situación anterior.

Sin embargo, la disminución de la actividad en materia de ensayos clínicos no puede atribuirse única y exclusivamente a la Directiva 2001/20/CE, ya que sí bien es cierto que ha influido directamente en el coste y la viabilidad de la realización de ensayos clínicos, además de la aplicación de la Directiva, en el descenso del número de solicitudes han influido otros factores como son el aumento en los costes por seguros de los promotores industriales en torno a un 800 %.

Es por ello que, con fundamento en los artículos 114 y 168.4.c) del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (en adelante TFUE), la Comisión aprobó el 17 de julio de 2012 una propuesta de Reglamento<sup>14</sup> que pretende armonizar el marco reglamentario de los ensayos clínicos, contribuir a armonizar las normas sobre los productos farmacéuticos comercializados, incluida la autorización de comercialización y establecer altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos.

El texto se basa en las directrices de buenas prácticas clínicas, internacionalmente aceptadas en la planificación, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos, coherentes con los principios derivados de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su versión de 2008.

El texto propuesto adopta la forma de Reglamento y supondrá la derogación de la Directiva 2001/20/CE. La Comisión pretende garantizar un procedimiento coherente de presentación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de sus modificaciones sustanciales y en aras de conseguir su simplificación. El empleo del Reglamento como instrumento jurídico sustituirá las medidas nacionales de transposición y permitirá a los implicados planificar y realizar los ensayos clínicos, también multinacionales, en un único marco reglamentario, y no en el actual “mosaico” de veintisiete marcos nacionales que constituyen las legislaciones de transposición de cada Estado miembro.

---

<sup>14</sup> Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Disponible en <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0369:FIN:ES:PDF>.

No obstante, pese a la adopción como forma jurídica del Reglamento, seguirán existiendo ámbitos donde el marco reglamentario de la UE será complementado por cada legislación nacional, como las normas para establecer quién es “representante legal” del sujeto de ensayo, o las normas fundamentales sobre la responsabilidad por daños y perjuicios o la autoridad nacional competente para autorizar el ensayo.

El ámbito de aplicación del Reglamento se centra en la investigación clínica de medicamentos en sentido amplio, pues solo excluye estudios clínicos que no impliquen intervención sobre seres humanos.

A pesar de que la propuesta introduce un nuevo procedimiento simplificado de autorización de ensayos clínicos, persigue el objetivo de establecer altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos de dos maneras:

1. Garantizando la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en ensayos clínicos, por lo que los tratamientos y medicamentos pretendidamente “más seguros” para el paciente se apoyan en datos clínicos fiables y consistentes. Estas disposiciones de garantía se refieren, en particular, al procedimiento de autorización y a las normas de realización de ensayos clínicos, incluidas las de seguimiento y supervisión por los Estados miembros.
2. Estableciendo elevadas normas de calidad y seguridad de los medicamentos que se administran a los sujetos de ensayo (aun reconociendo que esta garantía solo es posible dentro de los límites de aquello que se desconoce, inherentes a todo ensayo clínico): entre otras cosas, esto se garantiza mediante el procedimiento de autorización que establece la propuesta de Reglamento, y mediante las normas de fabricación de medicamentos utilizados en ensayos clínicos, informes de seguridad e inspecciones.

El Reglamento establece un procedimiento de autorización simplificado para los llamados “Ensayos clínico con intervenciones de poca intensidad” que son identificados de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Cuando los medicamentos en investigación están autorizados.
2. Cuando 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 alguno de

los Estados miembros afectados.

3. Cuando los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros afectados.

Asimismo, la propuesta introduce un nuevo procedimiento de autorización de ensayos clínicos basado en los siguientes conceptos:

- a) Un expediente de autorización armonizado, que codifica en parte las actuales orientaciones de la Comisión.
- b) Un “portal único” para presentar una solicitud de autorización de un ensayo clínico, enlazado a una base de datos de la UE, gestionado por la Comisión Europea y gratuito para los promotores.
- c) Un procedimiento de evaluación flexible y rápido sin crear una nueva burocracia central. Esta evaluación está controlada principalmente por los Estados miembros. Participan en la evaluación todos los Estados miembros en que el promotor tiene previsto efectuar el ensayo clínico.
- d) Un mecanismo claro para designar a un “Estado miembro declarante”; unos plazos claros con un concepto de aprobación tácita para garantizar el cumplimiento.
- e) Un foro de coordinación y asesoramiento para abordar las cuestiones que puedan surgir en el procedimiento de autorización, gestionado y presidido por la Comisión.
- f) Una distinción clara entre los aspectos en los cuales los Estados miembros cooperan en la evaluación y aspectos intrínsecos, de carácter ético, nacional o local, de cuya evaluación se ocupa cada Estado miembro.
- g) Cada Estado miembro define la estructura organizativa y las competencias internas para evaluar las autorizaciones de ensayos clínicos, respetando las directrices internacionales sobre la independencia de los evaluadores.
- h) Un procedimiento rápido para “ampliar” un ensayo clínico a otros Estados miembros.
- i) Si un ensayo clínico se modifica después de haber sido autorizado, tal modificación solo estará sujeta a autorización si tiene repercusiones importantes en la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o en la

fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

La propuesta no interfiere con la organización interna de cada Estado miembro en cuanto a qué organismos participan en el proceso de autorización de un ensayo clínico. Son los Estados miembros quienes determinan su sistema organizativo para dar cumplimiento a lo establecido en el procedimiento de autorización establecido por el presente Reglamento.

Por consiguiente, el Reglamento propuesto, a diferencia de la Directiva 2001/20/CE, no establece qué organismos de un Estado miembro aprueban las solicitudes de autorización de ensayos clínicos. El Reglamento propuesto, por lo tanto, no regula ni armoniza el funcionamiento preciso de los comités de ética, ni impone en la UE una cooperación operativa sistemática entre los comités de ética, ni restringe el ámbito de la evaluación por el comité de ética. Lo importante es que los Estados miembros garanticen una evaluación independiente y de calidad en los plazos establecidos en la legislación. Para ello se exige que toda solicitud de autorización de ensayo clínico tendrá que ser evaluada conjuntamente por un número razonable de personas independientes, profanos incluidos, que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias en todos los ámbitos pertinentes.

La comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Seguridad Alimentaria del Parlamento Europeo ha aprobado un Proyecto de Informe sobre la propuesta de Reglamento<sup>15</sup>. Dentro del citado informe se hace hincapié en que, debido a la forma jurídica que adoptó la Directiva sobre ensayos clínicos, se produjo la aplicación incoherente de legislación que se ha ejecutado de distintas formas en la UE ha convertido los ensayos transfronterizos en un proyecto que resulta complicado y caro.

Por ese motivo, la Comisión del Parlamento apoya firmemente la propuesta de Reglamento de la Comisión, que garantizará, a su juicio, coherencia en la aplicación en todo el territorio de la UE. Esto resultará especialmente positivo para aquellos que trabajan en la investigación de enfermedades poco comunes, para las cuales resulta imprescindible trabajar a escala transfronteriza dadas las reducidas poblaciones de pacientes.

---

<sup>15</sup> Puede consultarse el texto íntegro del Proyecto de Informe en [http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009\\_2014/documents/envi/pr/925/925718/925718es.pdf](http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/envi/pr/925/925718/925718es.pdf).

El informe realiza una serie de propuestas y enmiendas al texto inicial remitido por la Comisión sobre la base de las siguientes premisas:

1. Reducción de los prolongados períodos de aprobación de los ensayos, que encarecen aún más los ensayos en Europa.
2. Reducción de los trámites administrativos sin menoscabo de la seguridad y el bienestar de los pacientes.
3. Sustitución del concepto de “estudios clínicos”, por el de “estudio relativo a un medicamento”.
4. Creación de una Plataforma Europea de Comités éticos en la que los comités éticos de toda Europa puedan debatir cómo autorizan los ensayos clínicos, aprender a trabajar juntos e intercambiar las mejores prácticas.
5. Sistema nacional de indemnización que sustituya a los seguros privados.
6. Pertinencia de los ensayos. Actualmente muchos ensayos se llevan a cabo en poblaciones que no necesariamente reflejan al grupo de población en el que se utilizará el fármaco. Por ejemplo, a menudo las mujeres no están lo suficientemente representadas en los ensayos, lo que conlleva que existe menos información acerca de los efectos específicos de los medicamentos en las mujeres. Otro ejemplo serían los ensayos que excluyen a los ancianos, que tienden a padecer comorbilidades y complicaciones.
7. Participación del paciente. Los pacientes deben tener experiencia y estar bien informados y su participación no debe ser meramente simbólica.
8. Ensayos en países en desarrollo. Si un promotor desea utilizar datos de un ensayo efectuado fuera de la UE, dicho ensayo debe haber cumplido normas equivalentes a las de la legislación de la Unión, aunque esto debe ampliarse para incluir también las directrices éticas internacionales.
9. Transparencia. Sin perjuicio de alabar la creación de una base de datos de la UE sobre ensayos clínicos disponible al público, que recoja información sobre todos los ensayos, independientemente de su éxito o fracaso, se entiende que un simple resumen de los resultados aportado por el promotor no aporta suficiente información, ya que puede resultar sesgado o confuso. Se recomienda exigir a los promotores que publiquen un informe completo sobre el ensayo clínico en la base de datos de la UE. Se propone, además, que los Estados miembros impongan sanciones económicas a los promotores que no cumplen sus responsabilidades en cuando a la transparencia. Respalda la

propuesta de la Comisión de conceder a los promotores un año para enviar toda la información a la base de datos, un plazo más que suficiente para preparar la información necesaria. La Comisión ha propuesto que los promotores archiven el archivo clínico maestro durante al menos cinco años. Dicho plazo se estima insuficiente. Si se investiga a un promotor por mala conducta, el archivo clínico maestro puede resultar fundamental. Por consiguiente, sugiere que dicho archivo se conserve indefinidamente a menos que la legislación nacional disponga lo contrario. El archivo maestro puede almacenarse en la base de datos de la UE si es necesario.

### **3. RÉGIMEN JURÍDICO NACIONAL APLICABLE A LOS ENSAYOS CLÍNICOS.**

Junto con la obligada referencia al artículo 43 de la Constitución Española de 1978 (en adelante CE) que reconoce el derecho a la protección de la salud, el régimen jurídico constitucional en materia de ensayos clínicos se ve completado con lo señalado en el artículo 20.1.b) CE que recoge el derecho a la producción y creación literaria, artística, científica y técnica y en el artículo 44.2 CE en virtud del cual corresponde a los poderes públicos promover la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general.

El primer rasgo que caracteriza el marco normativo de los ensayos clínicos es la elevada dispersión normativa. Efectivamente, la práctica totalidad de las normas fundamentales en el ámbito del Derecho Sanitario han regulado, en muchos casos de forma parcial, aspectos relativos a la realización de ensayos clínicos. Así pues, la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad dedicó dos capítulos de su Título VI al fomento de la investigación.

Posteriormente la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento dedicó su Título III a los ensayos clínicos y su norma de desarrollo, el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, estableció los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Ambos textos fueron derogados por la vigente Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante Ley

29/2006, que prevé en su Título III la normativa en materia de ensayos clínicos, y por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (al que nos referiremos como RD 223/2004), respectivamente. Estas dos normas junto con la Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica, constituyen el núcleo fundamental de la regulación en la materia<sup>16</sup>.

El Título I de la Ley 14/2007<sup>17</sup>, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en lo sucesivo LIB) recoge un elenco de principios y garantías que presiden la realización de cualquier actividad de investigación biomédica que pueden sistematizarse en el siguiente listado:

- a) Protección de la dignidad e identidad del ser humano.
- b) Principio de no discriminación. Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas. Tampoco podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda. Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético, cuando esté indicado, o en el caso del estudio de las diferencias inter-individuales en la respuesta a los fármacos y las interacciones genético-ambientales o para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades.

---

<sup>16</sup> Cabe destacar también la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

<sup>17</sup> A pesar de que la exposición de motivos de la Ley indica que garantiza la libertad de investigación y de producción científica en los términos del artículo 20 de la Constitución la disposición Final Primera de la Ley únicamente invoca como títulos competenciales el artículo 149.1.15 y 149.1.16 CE, que atribuyen al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica y en materia de bases y coordinación general de la sanidad omitiendo la referencia al desarrollo del régimen jurídico relativo al ejercicio de los derechos y el cumplimiento de los deberes constitucionales. Quizá la norma merezca idéntico reproche que el recibido por la regulación del internamiento no voluntario por trastorno psíquico contenida en la Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil expresado por el Tribunal Constitucional en la Sentencia 132/2010, de 2 de diciembre de 2010, puesto que si la LIB garantiza la libertad de investigación contenida en el artículo 20.1.c) la ley ordinaria no es el instrumento normativo adecuado para su desarrollo, siendo relevante a este efecto la doctrina establecida en la STC 129/1999, FJ 2, puesto que esta materia se encuentra reservada a la Ley Orgánica de tal modo que resultaría vulnerado el artículo 81 CE.

- c) Principio de integridad y respeto de los restantes derechos y libertades fundamentales. Se asegurará la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito sanitario. Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad.
- d) Primacía de la salud, el interés y el bienestar del ser humano por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.
- e) Principio de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.
- f) Libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas. La promoción de la investigación biomédica se atenderá a criterios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades. Cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado y deberá ser evaluada a su finalización.
- g) Principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.
- h) Principio de evaluación y autorización por el Comité de Ética de la Investigación.
- i) Principio de gratuidad. La donación y la utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, cualquiera que sea su origen específico, sin que en ningún caso las compensaciones que se prevén en la Ley puedan comportar un carácter lucrativo o comercial. La donación implica, asimismo, la renuncia por parte de los donantes a cualquier derecho de naturaleza económica o de otro tipo sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas.
- j) Principio de autonomía de las personas a través del consentimiento informado y derecho a la información. La prestación del consentimiento por representación será proporcional con la investigación a desarrollar y se efectuará con respeto a la dignidad de la persona y en beneficio de su salud. En el caso de personas incapacitadas y menores participarán en la medida de

lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación. Las personas que participen en una investigación biomédica podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de las limitaciones que establece la Ley. Las personas o entidades que hayan recibido dicho consentimiento dispondrán las medidas que sean necesarias para el efectivo ejercicio de este derecho. La falta de consentimiento o la revocación del previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria del sujeto.

- k) Principio de seguridad: Deberá garantizarse la trazabilidad de las células, tejidos y cualquier material biológico de origen humano, para asegurar las normas de calidad y seguridad, respetando el deber de confidencialidad. En el caso de la investigación con células y tejidos destinados a su aplicación en el ser humano, los datos para garantizar la trazabilidad deben conservarse durante al menos treinta años.

Sin perjuicio de la regulación contenida en la LIB, el régimen jurídico vigente en materia de ensayos clínicos viene determinado por lo previsto en la Ley 29/2006 y el RD 223/2004.

El artículo 58 de la Ley 29/2006 define el ensayo clínico como toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

Como desarrollo de lo previsto en el artículo 44.2 CE se impone a las autoridades sanitarias el deber de facilitar la realización de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud, tanto en el ámbito de la atención primaria como de la hospitalaria.

La Ley excluye de la aplicación régimen previsto para los ensayos clínicos a los estudios observacionales en virtud de los que no se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y con respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, que prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan los requisitos siguientes:

- a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales<sup>18</sup>, que garanticen que los riesgos que implica para la persona en que se realiza son admisibles.
- b) Que el estudio se base en los conocimientos disponibles, y que suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él.
- c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes.

---

<sup>18</sup> Resulta de aplicación en esta materia el reciente Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. El Real Decreto supone la transposición al ordenamiento español de la Directiva 2010/63/UE y tiene como antecedentes la Recomendación 2007/526/CE, de 18 de junio de 2007, en la que la Comisión Europea estableció las líneas directrices relativas al alojamiento y al cuidado de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos que, por otra parte, se había adoptado en el ámbito del Consejo de Europa como Apéndice A del Convenio Europeo sobre la protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales u otros fines científicos (ETS 123). La directiva ha supuesto un importante avance en materia de bienestar animal, no solo porque adapta los requisitos generales mínimos a los avances científicos, sino también porque amplía el ámbito de aplicación de las normas de protección a los cefalópodos y a determinadas formas fetales de los mamíferos, y porque establece como principio general la promoción e implementación del “principio de las tres erres”, es decir el reemplazo, la reducción y el refinamiento de los procedimientos, fomentando el uso de métodos alternativos a la experimentación con animales vivos. En efecto solo se podrán utilizar animales cuando su uso esté justificado por la finalidad que se persigue, valorando su oportunidad siempre en términos de sus potenciales beneficios. Se marca como objetivo último el total reemplazo de los animales en los procedimientos y se fijan normas específicas para la utilización de determinados tipos de animales, especialmente estrictos en el caso de los primates no humanos.

Cabe destacar, aunque en un ámbito de investigación ajeno al de los medicamentos la Directiva 2003/15/CE que introdujo disposiciones relativas a los ensayos con animales en la Directiva 76/768/CEE sobre cosméticos. En consecuencia, la experimentación con animales en la Unión ya está prohibida desde 2004 para los productos cosméticos y desde 2009 para los ingredientes cosméticos, si bien en lo que se refiere a las consecuencias más complejas para la salud humana (toxicidad por administración repetida, incluidas la sensibilización cutánea y la carcinogenicidad, así como la toxicidad para la función reproductora y toxicocinética) la fecha de la prohibición de comercialización concluyó el pasado 11 de marzo de 2013.

- d) No se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.
- e) El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social.
- f) El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno. El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto.
- g) El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y constará expresamente en el consentimiento informado.
- h) La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un médico o de un odontólogo debidamente cualificado.
- i) Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para su salud recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica será calculada teniendo en cuenta las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente según la participación del sujeto en la

experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo. En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo.

- j) Los sujetos que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo.
- k) Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto de información sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto.
- l) La realización de un ensayo clínico exigirá que, mediante la contratación de un seguro o la constitución de otra garantía financiera, se garantice previamente la cobertura de los daños y perjuicios que, para la persona en la que se lleva a efecto, pudieran derivarse de aquél. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor del ensayo, el investigador responsable del mismo y el hospital o centro en que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica les eximirán de responsabilidad. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta al ensayo, durante la realización del mismo y durante el plazo de un año contado desde su finalización, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez transcurrido el plazo de un año, recae en el sujeto la carga de probar el daño y nexo entre el ensayo y el daño producido.
- m) Los resultados favorables o desfavorables de cada ensayo clínico, tanto si éste llega a su fin como si se abandona la investigación, deberán ser comunicados a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante AEMPS), sin perjuicio de su comunicación a las Comunidades Autónomas en las que se hayan realizado dichos ensayos clínicos. Los ensayos clínicos

autorizados por la AEMPS formarán parte de un registro nacional de ensayos clínicos público y libre que será accesible en las condiciones que reglamentariamente se determine. El promotor está obligado a publicar los resultados del ensayo clínico, sean positivos o no. La publicación se realizará, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial, preferentemente en revistas científicas y, de no ser ello posible, a través de los medios y en los plazos máximos que se establezcan reglamentariamente. En la publicación se mencionará el Comité Ético de Investigación Clínica que los informó. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación. En caso de no publicarse los resultados de los ensayos clínicos y cuando los mismos permitan concluir que el medicamento presenta modificaciones de su perfil de eficacia o seguridad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hará públicos los resultados.

Asimismo, resultan de aplicación otras normas como la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, en relación con la confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación, declara las normas relativas a la información asistencial, la información para el ejercicio de la libertad de elección de médico y de centro, el consentimiento informado del paciente y la documentación clínica, de aplicación supletoria, entre otros, en los proyectos de investigación médica, en virtud de su Disposición Adicional Segunda.

Cabe destacar por último, la tramitación de un proyecto de Real Decreto<sup>19</sup> 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.

---

<sup>19</sup> Puede consultarse en <http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>.

Siguiendo los postulados de la Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha anunciado, con motivo de la celebración el 20 de mayo de 2013 del Día Internacional del Ensayo Clínico la tramitación de un Real Decreto que derogando el vigente RD 223/2004 permitirá, según su Preámbulo, agilizar la investigación clínica con medicamentos al tiempo que se refuerzan las garantías para los participantes. Sus objetivos son los siguientes:

1. En primer lugar, adaptar la legislación española a aquellos cambios e interpretaciones que se han introducido a nivel europeo en el proceso de armonización de la autorización de ensayos clínicos en un texto consolidado.
2. En segundo lugar, mejorar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos con una orientación adaptada al riesgo y de forma que pueda obtenerse una posición común sobre cada ensayo clínico a partir de las evaluaciones llevadas a cabo por el Comité de Ética de la Investigación y la AEMPS facilitando así la coordinación con otras autoridades competentes europeas en el caso de los ensayos multiestado.
3. En tercer lugar, establecer un marco que simplifique el intercambio de información entre todas las autoridades y agentes implicados en el ensayo clínico, haciendo de éste el centro del sistema de información. Por último, promover la transparencia de los estudios clínicos con medicamentos y la disponibilidad de información completa y exacta sobre los mismos en beneficio de los pacientes, los profesionales sanitarios y los ciudadanos en general, afianzando la confianza de la sociedad en la investigación, y así favorecer su progreso.

El proyecto busca la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes en un ensayo clínico. En este sentido, identifica los aspectos del ensayo que requieren una posición común por parte de todos los países participantes y cuales requieren solo una evaluación nacional, introduce el concepto de Estado miembro declarante que es quien debe hacer el informe de evaluación y la necesidad de un solo punto de contacto que transmita la posición del Estado respecto a la participación en el ensayo, con independencia de quienes sean los encargados de realizar la evaluación, a través de un único dictamen. Además fija unos plazos de evaluación cortos con la intención de fomentar la investigación clínica en la UE.

Asimismo, se introducen mejoras en el procedimiento de autorización de los ensayos clínicos en España, en línea con las que se proponen para toda la UE. Se pretende incrementar la eficiencia en los procesos de notificación y evaluación, o delimitar las responsabilidades de todos los agentes implicados y, en general, adaptar la evaluación de los ensayos clínicos por los Comités de Ética de la Investigación y por la AEMPS de forma que pueda existir una posición única respecto al ensayo en los aspectos que inciden en la ponderación de los riesgos y beneficios del ensayo. Todo ello, sin merma en las garantías sobre la protección de la seguridad y los derechos de los sujetos que participan en la investigación y en la consistencia y fiabilidad de los datos obtenidos en la misma.

Por otra parte, el proyecto pretende desarrollar el contenido de la disposición transitoria tercera de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica que determina que los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir en el momento en que se constituyan los Comités de Ética de la investigación. El proyecto establece los requisitos adicionales que deberán cumplir los Comités de Ética de la Investigación para poder ser acreditados como Comités de Ética de la investigación con medicamentos, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios y tomando como referencia los criterios de acreditación que se determinen en el desarrollo de la citada Ley.

Sin perjuicio de su inmediata puesta en marcha, el proyecto de Real Decreto regula el Registro español de ensayos clínicos desarrolla, un órgano que la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, ya preveía en su artículo 62.1 cuando señalaba como garantía de transparencia que *“los ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios formarán parte de un registro nacional de ensayos clínicos público y libre que será accesible en las condiciones que reglamentariamente se determine.”*

Para ello establece que la AEMPS debe poner a disposición de los ciudadanos en su página web cierta información sobre los ensayos clínicos autorizados. El proyecto regula el registro desde una perspectiva más amplia para permitir también el registro de los estudios observacionales con medicamentos. Además se ha tenido en cuenta la utilidad pública que se plantea en la Ley 29/2006, de 26 de julio, para los ensayos clínicos con medicamentos, extendiéndola, de hecho, a todos los estudios clínicos prospectivos fuera del ámbito de los

medicamentos. Así, el registro será obligatorio y completo en lo que se refiere a estudios clínicos con medicamentos, pero queda abierto a su utilización como registro voluntario para cualquier otro tipo de estudio clínico cuando sus promotores deseen utilizarlo con los fines establecidos en la Plataforma de Registros Primarios de la Organización Mundial de la Salud<sup>20</sup> (ICTPR).

La ICTRP creada por la Organización Mundial de la Salud una iniciativa para unificar las múltiples bases de datos sobre los estudios científicos en los que participan seres humanos y facilitar así el acceso a esta información. Tiene como origen la Cumbre Ministerial sobre Investigación en Salud que tuvo lugar en la ciudad de México en noviembre de 2004<sup>21</sup>, concluyó solicitar de la Organización Mundial de la Salud, (OMS) el establecimiento de “una red de registros internacionales de ensayos clínicos a fin de facilitar un único punto de acceso a los ensayos y su identificación inequívoca”.

Esta solicitud se vio reforzada en la quincuagésimo octava Asamblea Mundial de la Salud en la que la misma se hizo extensiva a la comunidad científica mundial, los socios internacionales, el sector privado, la sociedad civil y otros interesados directos pertinentes emplazándoles “a que establezcan, con carácter voluntario, una plataforma de enlace entre registros de ensayos clínicos a fin de establecer un único punto de acceso a los ensayos y asegurar su identificación inequívoca para que los pacientes, incluidos los grupos de pacientes, las familias y otros interesados tengan un mejor acceso a la información”<sup>22</sup>

Su objetivo principal es posibilitar el registro prospectivo de todos los ensayos clínicos en el conjunto de datos del registro de ensayos clínicos de la OMS que esté al alcance del público.

La ICTRP parte del hecho de que actualmente, conviven multitud de bases de datos de ensayos clínicos en todo el mundo, pero no existen mecanismos que permitan coordinar su contenido. La plataforma de registros pretende unirlos en una red mundial que proporcione un único punto de acceso a la información que almacenan. Además de tipificar

---

<sup>20</sup> La Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos. Organización Mundial de la Salud (ICTRP). Disponible en <http://www.who.int/ictrp/es/>.

<sup>21</sup> Disponible en [http://www.who.int/rpc/summit/agenda/Mexico\\_Statement-Spanish.pdf](http://www.who.int/rpc/summit/agenda/Mexico_Statement-Spanish.pdf).

<sup>22</sup> Disponible en [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/WHA58\\_34-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_34-sp.pdf).

la información que debe darse al registrar un ensayo, crea un sistema internacional de identificación de estudios que otorgará un número de referencia único a cada ensayo cualificado. Con ello se posibilita satisfacer la creciente demanda por parte del público de transparencia en los estudios que aplican intervenciones a pacientes humanos. Se trata de crear un portal en Internet accesible a pacientes, voluntarios, médicos e investigadores de todo el mundo, cuyo objetivo es recoger todos los ensayos clínicos que se estén realizando a través de la publicación de un conjunto de datos consensuados internacionalmente sobre el diseño, la conducción y la administración de ensayos clínicos.

Si bien, debe partirse de la premisa de que la ICTRP no es un registro de ensayos clínicos, proporciona una serie de estándares para todas las bases de datos. Para registrar un ensayo, se deben presentar los detalles directamente a cualquier miembro de los Registros primarios de la OMS o de un registro aprobado del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

#### **4. EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE BIOÉTICA.**

El inicio de cualquier ensayo clínico con medicamentos en investigación debe ir precedido de un juicio de idoneidad por parte de la AEMPS. Así, en virtud de lo señalado en el artículo 59 de la Ley 29/2006 la AEMPS podrá interrumpir en cualquier momento la realización de un ensayo clínico o exigir la introducción de modificaciones en su protocolo, en los casos siguientes:

- a) Si se viola la Ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley.
- d) Para proteger la salud de los sujetos del ensayo, o
- e) En defensa de la salud pública.

Sin perjuicio de lo señalado anteriormente, ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) que resulte competente en función de las características del ensayo. El artículo 3 del RD 223/2004 señala que *“sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del*

*ensayo y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.”*

Los comités son definidos en el artículo 5 del RD 223/2004<sup>23</sup> como los organismos independientes, constituidos por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargados de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el CEIC encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.

La actuación de los CEIC será imparcial y por ello gozarán de independencia respecto de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias. Su independencia será asegurada por la acreditación por el órgano competente de la Comunidad Autónoma que corresponda, el cual la comunicará a la AEMPS y al Centro Coordinador de CEIC. La acreditación se referirá a un ámbito geográfico e institucional concreto.

Por lo que respecta a su composición, deberá estar constituido por al menos nueve miembros, de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria. La pertenencia a un CEIC será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios. Entre

---

<sup>23</sup> El 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, define a los Comités (en adelante CEIm) como aquellos órganos independientes y de composición multidisciplinar, que incluyen profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuya finalidad es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen respecto a la documentación correspondiente del proyecto de investigación. Además de las funciones que pudieran tener encomendadas en su calidad de CEI, desempeñarán en relación con la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios las siguientes: a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y emitir el dictamen correspondiente, b) Evaluar las modificaciones relevantes de los estudios clínicos autorizados y emitir el dictamen correspondiente y c) Realizar un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería. Al menos un miembro deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité. Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.

Las principales funciones de los CEIC son:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos.
- b) Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- c) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Para el desarrollo de sus funciones los CEIC podrán requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos en, entre otros, los siguientes apartados: reembolso de gastos a los pacientes, pagos por análisis especiales o asistencia técnica, compra de aparatos, equipos y materiales, pagos debidos a los hospitales o a los centros en que se desarrolla la investigación por el empleo de sus recursos y compensación a los investigadores.

Por lo que respecta al funcionamiento de los CEIC el artículo 14 del RD 223/2004<sup>24</sup> establece las siguientes normas:

1. Ni el CEIC ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.
2. Los CEIC deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que como mínimo se referirán a:

---

<sup>24</sup> En cuanto al funcionamiento el artículo 15 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 determina que ni el CEIm en su conjunto ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del estudio. La composición del CEIm debe asegurar la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria. La pertenencia a un CEIm será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios. Cuando el CEIm no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado estudio clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad.

- a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
  - b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.
  - c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
  - d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.
  - e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.
  - f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los ensayos.
  - g) Los mecanismos de toma de decisiones.
  - h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
  - i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los ensayos clínicos evaluados.
3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas.
  4. Cuando el CEIC no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. De esta manera:
    - a) Cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.
    - b) Cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.
  5. El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité.

El artículo 9 del RD 223/2004 regula el Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica como la unidad técnica operativa que tiene como objetivo facilitar

que los CEIC acreditados por las comunidades autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único. Entre sus funciones cabe destacar las siguientes:

- a) Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos.
- b) Coordinar con las comunidades autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre CEIC.
- c) Gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de CEIC.
- d) Promover criterios de evaluación comunes en los CEIC.
- e) Promover la formación de los miembros de los CEIC.
- f) Promover foros de debate entre CEIC.
- g) Actuar como punto de contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de CEIC.
- h) Proporcionar asesoramiento a los CEIC en cuestiones de procedimiento.

Por último, previsto en el artículo 77 de la LIB, el Comité de Bioética de España es el órgano colegiado, independiente y de carácter consultivo, sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud. Entre otras, son funciones del Comité de Bioética de España:

- a) Emitir informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos de ámbito estatal y autonómico en asuntos con implicaciones bioéticas relevantes.
- b) Emitir informes, propuestas y recomendaciones sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud que el Comité considere relevantes.
- c) Representar a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la Bioética.

## **5. EL PRINCIPIO DE JUSTICIA EN LA PRÁCTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS.**

Justiniano caracterizó la justicia como el deseo constante y perenne de entregarle a cada uno lo que le es debido. Una de las múltiples manifestaciones del principio de justicia se ha identificado con la equidad. La equidad puede ser considerada en un primer acercamiento como sinónimo de igualdad de manera que cada individuo tiene el derecho a recibir un trato igualitario al del resto de ciudadanos. Sin embargo, la equidad implica que

la distribución justa de un bien entre todos los individuos, no se realice en porciones iguales, sino que dicha distribución deba ser asimétrica, en función de las circunstancias de cada sujeto.

Centrándonos en la atención sanitaria, debe partirse de la premisa que contamos con recursos limitados mientras que la demanda es ilimitada. Por tanto, a menudo no es posible cubrir las demandas en su totalidad. Así pues, es inevitable que exista cierto grado de injusticia, porque no se cubrirán las necesidades de algunas personas y sí se cubrirán las de otras. El principio de justicia exige el uso racional de recursos disponibles que permita el ejercicio pleno del derecho a la salud, no sólo por parte de las autoridades sanitarias sino por los propios ciudadanos. El principio de justicia exige una distribución equitativa de los recursos del bien salud. La gestión sanitaria debe procurar la justicia social dando cumplimiento al menos a unos mínimos universales de justicia sanitaria a los que no puede renunciar una sociedad que pretenda calificarse como justa. Así pues, el nacimiento del llamado estado de bienestar ha propiciado que la asistencia sanitaria se convierta en un asunto de justicia social, un asunto público y de prioridad del Estado y no una cuestión privada, debido a que la salud es un bien jurídico tan básico que la atención sanitaria no puede quedar al arbitrio del mercado y, que en los ordenamientos en los que se ha optado por un sistema privado de sanidad se han detectado mayores desigualdades. John Rawls sostiene que, en términos generales, la idea básica de la justicia es la ausencia de desigualdades arbitrarias y que el principio de igualdad de oportunidades permite la eliminación de esas desigualdades. En materia de salud, Norman Daniels ha afirmado que, la igualdad de oportunidades también debe predicarse del derecho a la asistencia sanitaria. En este caso podría hablarse de un derecho a la justicia sanitaria, entendiendo por tal una asistencia médica justa.

Desde el punto de vista de la investigación médica la vigencia del principio de justicia permite abarcar una problemática compleja en la que se debe poner el acento en:

1. La selección ética y no discriminatoria de los sujetos que se someten al ensayo, en este punto se plantea el análisis de los ensayos en países del tercer mundo o en determinados colectivos especialmente desfavorecidos socialmente.
2. La especial protección que debe dispensarse a sujetos especialmente vulnerables como los menores e incapaces.

3. El principio de gratuidad como garantía de equidad social en el sometimiento voluntario a los ensayos.
4. Igualdad de acceso a los ensayos por parte de determinados colectivos (niños, mujeres y ancianos principalmente) excluidos de los ensayos y que posteriormente no pueden acceder, en condiciones de igualdad a medicamentos válidamente testados sobre su grupo de población.
5. Igualdad en el acceso a tratamientos por parte de aquellos pacientes de enfermedades raras carentes de tratamientos eficaces para su patología que convierten en “huérfanos” aquellos medicamentos que, por su escasa rentabilidad económica, no son atractivos para la industria farmacéutica.
6. Igualdad en el acceso a tratamientos y fármacos aun en el caso de que se encuentren en fase de investigación a través del llamado “uso compasivo de medicamentos”.

### ***5.1 La realización de ensayos clínicos en países subdesarrollados.***

Dentro de los criterios que deben presidir la selección de la población que va a someterse a los ensayos clínicos destacan algunos postulados de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial entre los que podemos destacar, brevemente resumidos, los que se citan a continuación.

8. Las poblaciones vulnerables requieren protección especial.
11. La investigación debe estar basada en conocimiento de laboratorio y de experimentación animal.
13. El protocolo para un ensayo clínico debe ser revisado por un comité de revisión ética independiente. Los investigadores deben reportar cualquier evento adverso a éste comité.
16. El diseño de todos los estudios debe estar disponible públicamente.
17. Las investigaciones deben cesar si los riesgos sobrepasan los potenciales beneficios.
19. La investigación esta justificada solo si existe probabilidad razonable que las poblaciones en las cuales se realiza la misma se beneficiarán de los resultados de la investigación.
20. La participación en un ensayo debe ser voluntaria y los participantes deben estar informados de los posibles efectos sobre su salud.

22. Los médicos deben obtener el consentimiento libre informado de cada participante.
24. Los sujetos que no pueden dar su consentimiento informado por si mismos solo deben ser incluidos en la investigación si esta no puede realizarse en otros sujetos.
29. Los beneficios, riesgos, molestias y efectividad de una nueva terapia deben ser experimentados frente a la mejor terapia disponible en la actualidad. Los ensayos con placebos controlados son permitidos solo si no existe terapia eficaz probada o bajo circunstancias especiales.
30. A la conclusión del estudio, todos los participantes del ensayo deben tener acceso garantizado a la mejor terapia probada identificada por el estudio. Los arreglos de acceso post-ensayo deben estar descritos en el protocolo del ensayo.
31. Cuando la investigación médica se combine con atención médica, el médico debe informar al paciente que aspectos de la atención están relacionados con la investigación.

Al margen de los tristemente célebres ensayos practicados durante la segunda Guerra Mundial tanto por el ejército nazi en campos de concentración como por Escuadrón 731 del Ejército Imperial japonés, lo cierto es que son abundantes los ejemplos de ensayos clínicos realizados durante buena parte del siglo XX y en la actualidad en los que no se han cumplido los requerimientos descritos anteriormente.

En la década de los setenta del siglo pasado fue hecho público el caso Tuskegee, una investigación que duró décadas y en la cual centenares de pacientes de sífilis, principalmente ciudadanos afroamericanos permanecieron sin tratamiento después de descubrir que la penicilina se había demostrado eficaz para combatir la sífilis, con el fin de no interrumpir las investigaciones. Ello provocó cambios fundamentales, como el nacimiento de los comités éticos de investigación y la publicación del informe Belmont, cuya definición de los principios de respeto a las personas, beneficencia y justicia, es hoy un pilar fundamental de la evaluación ética de protocolos.

Es por ello que partir de la década de los años sesenta del siglo pasado los requisitos que imponen las diversas agencias para obtener la autorización de comercialización de un fármaco se hacen progresivamente más amplios y complejos.

La carga burocrática y los controles establecidos por la normativa aplicable a los ensayos clínicos en los países desarrollados han originado la deslocalización de la práctica de ensayos clínicos en países en vías de desarrollo, cuyas regulaciones o controles administrativos son menos rigurosos.<sup>25</sup>

En muchos casos porque las legislaciones nacionales no han implementado los principios éticos aplicables a los ensayos clínicos en sus ordenamientos jurídicos y en otros casos porque pese a que sí existen tales normas, las autoridades encargadas de verificar su cumplimiento no tienen la preparación adecuada.

Si bien, debe admitirse que algunas patologías (por ejemplo, la malaria) son propias de ciertas regiones del mundo, bien porque algunas enfermedades sólo aparecen en estos países debido a su clima o a que las políticas de salud pública y los hábitos higiénicos son deficientes, lo cierto es que actualmente existe una tendencia a realizar los ensayos clínicos con seres humanos en países en vías de desarrollo. Las principales compañías farmacéuticas prueban fuera de Europa y EEUU alrededor de la mitad de sus medicamentos. Los habitantes de los países más pobres en muchos casos carecen de la atención sanitaria más básica y acuden al hospital para, a cambio de experimentar con nuevas medicinas, asegurarse una atención de la que carecerían de otro modo. Otro de los factores que inciden en el alto número de voluntarios reclutados en el tercer mundo reside en que en los países desarrollados, la participación de voluntarios en ensayos clínicos no persigue un interés económico. Así en la totalidad de Estados Miembros de la UE, la remuneración a los pacientes por su participación es muy limitada mientras que los controles de las autoridades de los países del tercer mundo sobre la gratuidad de los ensayos no son tan rigurosos y la necesidad de recursos económicos de la población es acuciante.

---

<sup>25</sup> En esta materia resulta interesante la lectura del “*Documento informativo sobre ética en los ensayos clínicos*” elaborado por la organización neerlandesa SOMO Disponible en [http://somo.nl/publications-en/Publication\\_2534/at\\_multi\\_download/files?name=Spanish](http://somo.nl/publications-en/Publication_2534/at_multi_download/files?name=Spanish) y el documento “*The Clinical Trials Industry in South Africa: Ethics, Rules and Realities*” elaborado por la Wemos Foundation Disponible en [http://www.wemos.nl/files/Documenten%20Informatief/Bestanden%20voor%20%27Medicijnen%27/Clinical\\_Trials\\_Industry\\_South\\_Africa\\_2013\\_v3.pdf](http://www.wemos.nl/files/Documenten%20Informatief/Bestanden%20voor%20%27Medicijnen%27/Clinical_Trials_Industry_South_Africa_2013_v3.pdf)

Las motivaciones que llevan a los laboratorios a investigar en países del tercer mundo, además de la facilidad para encontrar participantes, se centran en que la realización de los ensayos clínicos es menos costosa y que en muchos casos el cuadro clínico-patológico de los pacientes (en parte debido precisamente a la ausencia de medicamentos) es seguramente peor con respecto a los pacientes del mundo desarrollado.

Afortunadamente, las agencias encargadas de autorizar los medicamentos exigen que la obtención de resultados en ensayos realizados en países subdesarrollados se ajuste a los estándares exigidos en los países más desarrollados. En muchos casos se exige además que todos los ensayos con independencia del lugar de realización se sujeten a determinadas reglas de Buena Práctica Clínica (BPC) acordes con los principios de la Declaración de Helsinki. El cumplimiento de esas reglas debe asegurar que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos y de que los datos clínicos del estudio son fiables. En este sentido la Propuesta de reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE, prevé incluso inspecciones por parte de personal de la Comisión Europea para verificar el cumplimiento de las disposiciones específicas del Reglamento y de la Directiva 2001/83/CE en cuanto a los ensayos clínicos realizados en terceros países.

La realización de ensayos clínicos en el tercer mundo al margen de los requerimientos éticos universalmente aceptados supone una quiebra manifiesta del principio de justicia en la medida en que en numerosas ocasiones la vulnerabilidad de la población no les dispensa, como debiera, una especial protección sino que se emplea precisamente como instrumento para lograr que los sujetos se sometan al ensayo. Por otro lado, en ocasiones la investigación no responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y de antemano se conoce que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, no va a poder beneficiarse de sus resultados. A ello se une que, en algunas ocasiones, la persona que participa en la investigación no obtiene ningún beneficio derivado de su sometimiento al ensayo clínico y sin embargo asume riesgos para su salud. Por último, al final de la investigación los pacientes que participan en el estudio no comparten ningún beneficio que derive del mismo, pues en muchas ocasiones los pacientes que han participado en el ensayo de determinados fármacos no pueden acceder al mismo cuando, una vez autorizado, el mismo se comercializa.

### 5.2 Ensayos clínicos en menores y adultos incapacitados.

Sin perjuicio de la problemática que plantea la reticencia de las familias a autorizar la participación de niños en ensayos clínicos, que trataremos más adelante, no cabe duda que menores y adultos incapacitados representan dos colectivos que requieren de una especial protección ya que su participación en ensayos exige que su consentimiento sea expresado por medio de su representante legal y no por el propio sujeto<sup>26</sup>. Ello sin duda obedece a la necesidad de garantizar que las especiales circunstancias en las que se encuentran esta población y su falta de capacidad para consentir libremente no se traduzcan en una mayor disponibilidad para someterse a ensayos clínicos si no se cumplen estrictas reglas en relación con los beneficios potenciales para la propia salud del sujeto

En este sentido, la Directiva 2001/20/CE determina que sólo podrá realizarse un ensayo clínico en menores y adultos incapacitados que no están en condiciones de prestar consentimiento informado jurídicamente válido cuando, además de asegurarse la vigencia de los mismos requisitos existentes para el resto de las personas, se exige que:

- a) El paciente ha recibido una información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios.
- b) El investigador tiene en cuenta el deseo explícito del paciente capaz de formarse una opinión y de apreciar estas informaciones, de negarse a participar o de retirarse en todo momento del ensayo clínico
- c) No se proporciona ningún incentivo o estímulo económico aparte de una compensación.
- d) Los intereses del paciente siempre prevalecen sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, existe la esperanza fundada de que la administración del medicamento en investigación reporte algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo, se obtiene del ensayo clínico algún tipo de beneficio directo para el grupo de pacientes. Además, la investigación deberá bien guardar relación directa con algún estado clínico que

---

<sup>26</sup> Vid. PELAYO GONZÁLEZ-TORRE, A. "Investigación con seres humanos: límites bioéticos y jurídicos" en PALOMAR OMEDA, A. y CANTERO MARTÍNEZ, J. (Dir.) *Tratado de Derecho Sanitario*. Volumen II, Ed. Aranzadi, 2013, págs. 825-865.

padezca el sujeto o bien ser de naturaleza tal que sólo pueda efectuarse con menores o adultos incapaces.

- e) Los ensayos clínicos han sido diseñados para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo además, el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse específicamente y comprobarse constantemente.
- f) El Protocolo ha sido aprobado por un Comité ético que cuente con expertos en pediatría o en la enfermedad en cuestión y en el grupo de pacientes afectado o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría o la enfermedad en cuestión y del grupo de pacientes afectado.
- g) Los intereses del paciente siempre prevalecen sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Por lo que respecta a la legislación nacional el artículo 4 del RD 223/2004 determina que sólo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además de las reglas aplicables a cualquier sujeto, las siguientes condiciones especiales:

- a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores.
- b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.
- c) Que se ha prestado consentimiento informado de forma correcta.
- d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

- e) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

En el caso de adultos incapacitados el artículo 5 del RD 223/2004 determina que solo se podrán realizar ensayos clínicos en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado con anterioridad al comienzo de su incapacidad, cuando se cumplan las siguientes condiciones especiales:

- a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el adulto incapaz, y que ésta le debilite o ponga en peligro su vida.
- b) Que el bienestar del sujeto prevalezca sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que reporta algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo.
- c) Que se ha prestado consentimiento informado de forma correcta. En todo caso, los sujetos no deben haberse negado a dar su consentimiento informado con anterioridad al comienzo de su incapacidad.
- d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.

En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5 resumidos anteriormente, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:

- a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
- b) Que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.

- c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
- e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado.

### ***5.3. El principio de gratuidad de los ensayos clínicos.***

De acuerdo con la LIB los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para su salud recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica será calculada teniendo en cuenta las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo. En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo.

Cuando del ensayo pudiera derivarse un beneficio directo para su salud los sujetos que participen en ensayos únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo

Asimismo, la donación y la utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, cualquiera que sea su origen específico, sin que en ningún caso las compensaciones que se prevén en la Ley puedan comportar un carácter lucrativo o comercial. La donación implica, asimismo, la renuncia por parte de los donantes a cualquier derecho de naturaleza económica o de otro tipo sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas.

Dentro del contenido del contrato para la realización de ensayos clínicos, el RD 223/2004 se refiere únicamente a las cuestiones que deben incluirse en el mismo, pero en ningún caso delimita el contenido de las obligaciones de cada una de las partes<sup>27</sup>. Ciertamente, tan sólo existen algunas referencias a las compensaciones que deben recibir los particulares que se someten al ensayo contrato para la realización de ensayos clínicos contenidas a lo largo del RD 223/2004 y la Ley 29/2006. Así pues el artículo 58.2 de la Ley 29/2006 señala que *“Las condiciones de desarrollo de los ensayos clínicos en los servicios sanitarios del Sistema Nacional de Salud se establecerán en virtud de los acuerdos que se establezcan entre el promotor y los servicios de salud de las Comunidades Autónomas con criterios de transparencia, y según lo establecido en esta Ley. Dichos acuerdos incluirán todos los aspectos necesarios para la correcta realización del ensayo, incluidos los profesionales participantes, los recursos implicados y las compensaciones que se establezcan.”*

No obstante, dicha previsión no se ve desarrollada de forma adecuada por la norma reglamentaria que regula la realización de ensayos clínicos. Así en virtud del artículo 30 del RD 223/2004:

1. *Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Esta documentación se pondrá a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.*
2. *Las Administraciones sanitarias competentes para cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.*
3. *En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración*

---

<sup>27</sup> PAZ-ARES, T. y DARNA, P. “Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos. Disponible en <http://www.uria.com/documentos/publicaciones/1518/documento/023ensayos.pdf?id=1905>.

*de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.”*

El Tribunal de Cuentas en el Informe núm. 620 de Fiscalización sobre la contratación celebrada o en vigor en 1999 y 2000 de las actividades y servicios susceptibles de generar ingresos en una muestra de hospitales de titularidad pública del Sistema Nacional de Salud, con especial referencia a los contratos que tienen por objeto la realización de ensayos clínicos<sup>28</sup> ha analizado los aspectos de la gestión de los ensayos clínicos que, articulados mediante contratos, han sido realizados en diversos hospitales. Una de las cuestiones que pone de manifiesto el informe es el incumplimiento por las Administraciones Sanitarias Autonómicas de sus deberes respectivos en la fijación de requisitos comunes y condiciones de financiación (de los ensayos) y del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud por no acordar los principios generales de coordinación que le compete fijar de conformidad con lo señalado en el artículo 30.2 del RD 223/2004, de manera que existe, a juicio del Tribunal, *“una absoluta falta de homogeneidad en el tratamiento dado por cada uno de los hospitales y por la falta de coordinación en la definición de los aspectos jurídicos, administrativos, económicos y financieros de los contratos.”*

Desde la doctrina<sup>29</sup> se apunta a la posible matización del carácter absoluto del principio de gratuidad<sup>30</sup> sobre la base de su interpretación de conformidad con otros

---

<sup>28</sup> Informe de Fiscalización sobre la contratación celebrada o en vigor en 1999 y 2000 de las actividades y servicios susceptibles de generar ingresos en una muestra de hospitales de titularidad pública del Sistema Nacional de Salud, con especial referencia a los contratos que tienen por objeto la realización de ensayos clínicos. Disponible en <http://www.tcu.es/uploads/620%20Hospitales.pdf>.

<sup>29</sup> GÓMEZ SANCHEZ Y. “La libertad de creación y Producción Científica en la Ley de Investigación biomédica”. SÁNCHEZ-CARO, J. y ABELLÁN, F. *Investigación Biomédica en España Aspectos Bioéticos, Jurídicos y Científicos*. Editorial Comares, Granada, 2007, págs. 1-52.

<sup>30</sup> Previsto también en materia de trasplantes por la Directiva 2010/53/UE, de 7 de julio de 2010, sobre normas de calidad y seguridad de los órganos humanos destinados al trasplante, y su trasposición en España mediante Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad cuyo artículo 7 señala que *“no se podrá percibir gratificación alguna por la donación de órganos humanos por el donante, ni por cualquier otra persona física o jurídica. Tampoco se podrán ofrecer o entregar beneficios pecuniarios o de cualquier otro tipo en relación con la asignación de uno o varios órganos para trasplante, así como solicitarlos o aceptarlos.”*

La protección del principio de gratuidad se ver reforzada por la previsión contenida en el artículo 156 bis del Código Penal aprobado mediante Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, que sanciona a los que promuevan, favorezcan, faciliten o publiciten la obtención o el tráfico ilegal de órganos humanos

derechos y libertades, considerando que los beneficios económicos derivados de la comercialización de los resultados de una investigación reviertan en aquellos sin cuya participación los mismos no se hubieran obtenido. Sin embargo, lo cierto es que la existencia de una contraprestación económica (aun siendo eventual) podría inducir a determinados grupos de población carentes de recursos económicos a someterse a ensayos clínicos sin un efecto directo para su salud con fines estrictamente económicos, lo que supondría una contravención mayor del principio de justicia que la renuncia de éstos a los eventuales beneficios económicos derivados del ensayo para la empresa o institución que lleva a cabo o financia la investigación.

#### ***5.4 Justicia y selección de los sujetos que se someten a los ensayos. Mujeres, ancianos y niños como sujetos de ensayos clínicos.***

Mujeres, ancianos y niños son poblaciones habitualmente excluidas de los ensayos clínicos. Se entiende que, debido a sus peculiaridades fisiológicas, pueden distorsionar los resultados o corren mayor riesgo para su salud por el mero hecho de someterse a los ensayos clínicos.

Sin embargo, su no inclusión en la población de un ensayo clínico puede resultar aun más peligrosa que su participación, debido a que en el caso de administrársele un fármaco no probado en esa población concreta su organismo puede metabolizarlo de forma diferente a la de otro sujeto y sus efectos pueden ser insospechados.

La tendencia actual es la de incluir de manera progresiva a estas poblaciones, si bien únicamente existe regulación en la UE a favor de la inclusión de niños mientras que en el caso de las mujeres y los ancianos no existe regulación aún, de manera que su escasa participación impide que las conclusiones de los ensayos sean universales.

#### ***Mujeres***

En el caso de las mujeres quedó demostrado que la talidomida, un fármaco comercializado a finales de los años 50 y principios de los sesenta por sus propiedades

---

ajenos o el trasplante de los mismos y al receptor del órgano que consintiera la realización del trasplante conociendo su origen ilícito.

como sedante y como calmante que cumplía su función en los hombres, pero que empleado en mujeres embarazadas para tratar de las náuseas durante el embarazo, originó la denominada “catástrofe de la talidomida”, en la que miles de bebés nacieron en todo el mundo con severas malformaciones irreversibles. La falta de pruebas previas fehacientes en mujeres no impidió que el fármaco se comercializara bajo una intensa campaña publicitaria que ponía énfasis en la ausencia de efectos secundarios del producto.

La regulación de la Food and Drug Administration (en adelante FDA) del año 1977 prohibía incluso la participación de las mujeres en ensayos clínicos por su propia seguridad, y no fue hasta el año 1993 cuando el Gobierno de EE.UU. aprobó una normativa<sup>31</sup> en virtud de la cual los estudios clínicos financiados por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) incluyan en las poblaciones de estudio tanto a hombres como a mujeres, al darse cuenta que la no inclusión de las mismas era más perjudicial en términos de eficacia farmacológica y también a personas de las diversas minorías étnicas. Recientemente se amplió ese requisito, que ahora regula toda la investigación sanitaria financiada por los NIH. En la práctica, estas normas recogen el derecho de todo ciudadano a participar en investigaciones y tanto a recibir los beneficios como a asumir los riesgos que acarrear.

En el caso de España, la única limitación normativa existente en relación con los ensayos clínicos en mujeres gestantes o en período de lactancia, es la contenida en el artículo 6.3 del RD 223/2004, en virtud del cual sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Los últimos datos hechos públicos por la FDA, en el 2000, hablan de que en un 20% de los ensayos clínicos no habían participado mujeres y que en el resto su participación es minoritaria.

Desde ámbitos científicos se alega que las características de la grasa corporal, el peso y las hormonas femeninas influyen en la forma de metabolizar los fármacos y puede influir en su eficacia. Además, la existencia de características distintivas ligadas al sexo,

---

<sup>31</sup> La NIH Revitalization Act of 1993. Disponible en <http://history.nih.gov/research/downloads/PL103-43.pdf>

como ciclos hormonales, menopausia, embarazo y lactancia, pueden afectar a la eficacia de algunos fármacos.

Otro de los riesgos que inciden en no participación de las mujeres en los ensayos clínicos, derivan de la posibilidad de que la mujer quede embarazada durante el estudio. El embarazo constituye una de las etapas más delicadas para la mujer en relación a la ingesta de fármacos, ya que la vida de su hijo puede verse comprometida o sufrir alteraciones en su desarrollo. Esto influye directamente también en la relación de las mujeres con los ensayos clínicos y posibilita bien que se administren fármacos en un grupo de población en el que no se ha estudiado ni su eficacia ni su toxicidad de manera que se desconozcan las repercusiones que pueden tener sobre su salud o sobre la del feto o bien que se deje a las mujeres sin apenas tratamientos durante el embarazo. Así pues, se aboga porque se exija incluir a mujeres no embarazadas en proyectos de investigación clínica de fármacos antes de su administración a una mujer potencialmente gestante, con el fin de anticipar, al menos, posibles efectos adversos o contraindicaciones sobre su salud.

En cuanto a la participación de las mujeres en ensayos, en caso de duda sobre el posible embarazo, debe realizarse un test antes de la administración del fármaco, informar de la necesidad de evitar el embarazo durante el periodo del estudio e informar de manera explícita sobre este tema a la mujer antes de requerir su consentimiento. De este modo, al igual que sucede con los niños, debería excluirse a las mujeres de los ensayos de fase I en los que se prueba la seguridad de los fármacos, para no alterar su capacidad reproductiva, pero una vez que se conoce razonablemente su seguridad no hay razón para no incluirlas en fases II y III, en las que se prueba su eficacia.

Por estos motivos, diversos expertos proponen, además de la inclusión de más mujeres en los ensayos, evaluar de forma separada los datos obtenidos en hombres y en mujeres, así como la modificación de la regulación actual de manera que se asegure la participación de las mujeres en ensayos clínicos y tender a la paridad.

Pese a que la situación en España no es tan preocupante como en otros países, desde el Observatorio de la Salud de la Mujer, del Ministerio de Sanidad, se vienen llevando a cabo iniciativas para conseguir la paridad de género desde 2005.

La representación de las mujeres en las poblaciones de los ensayos clínicos realizados en Europa sigue siendo insuficiente y cada vez son más los indicios de que esa circunstancia perjudica la atención sanitaria que reciben. Durante mucho tiempo, los estudios clínicos sobre enfermedades y trastornos que afectan tanto a hombres como a mujeres se hacían casi exclusivamente con poblaciones de hombres.

En la UE, por un lado la Comisión está promoviendo el equilibrio entre los sexos en la investigación y, por otro, en el apartado de ética se alude a la Declaración de Helsinki, que manifiesta la necesidad de proteger a quienes participan en las investigaciones.<sup>32</sup>

Según datos publicados por el Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo<sup>33</sup>, los estudios realizados sobre si los comités de ética en la investigación de cinco Estados miembros de la UE respetaban la igualdad de los sexos a la hora de evaluar los protocolos de ensayos clínicos concluyeron que ninguno de los comités estudiados seguían requisitos formales para incluir a expertos en cuestiones de género en dichos comités. También encontraron que la normativa y los mecanismos que apoyan los procedimientos de evaluación ética no exigen la inclusión equitativa de hombres y mujeres en los estudios; ni se analizan los riesgos y los beneficios específicos para cada sexo que implica la participación en un estudio. No obstante, no basta con incluir a más mujeres en las investigaciones, sino que los resultados de los ensayos deben permitir analizar específicamente las diferencias que hay entre hombres y mujeres. El principio de justicia impone que todos los individuos tienen derecho a recibir atención sanitaria de calidad y para eso es necesario hacer investigaciones que contemplen ambos sexos.

### *Niños*

En lo que respecta a ensayos clínicos en niños, la posibilidad de que un fármaco prescrito provoque una reacción adversa en un menor es tres veces mayor que en los adultos, y por ello resulta indispensable conocer cómo el cuerpo de los niños reacciona ante las medicinas para que se pueda mejorar la salud de todos los niños.

---

<sup>32</sup> En relación con las diferencias de género que se produce en la investigación con medicamentos puede consultarse el Manual “El género en la investigación”. Disponible en [http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/El\\_genero\\_en\\_la\\_investigacion.pdf](http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/El_genero_en_la_investigacion.pdf)

<sup>33</sup> Disponibles en [http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=NEWSLINK\\_ES\\_C&RCN=27270&ACTION=D](http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=NEWSLINK_ES_C&RCN=27270&ACTION=D)

Sin embargo, los estudios en niños han sido considerados en la historia como poco éticos, pues siempre se ha hablado de proteger a los niños pero sin investigar con ellos. Sin embargo, la investigación no sólo es riesgo, sino también beneficio, y si no se incluye a los niños en los ensayos, se les niega el derecho de ser tratados farmacológicamente de manera idónea. Hoy se sabe que es más beneficioso incluir a un niño en un ensayo que administrarle un fármaco para adultos que no se ha probado en la población pediátrica.

Uno de los escollos que los investigadores encuentran a la hora de reclutar niños para los ensayos clínicos son las propias familias que raramente permiten experimentar con sus hijos fármacos nuevos que no siempre han demostrado su seguridad.

El Reglamento 1901/2006, de 12 de diciembre<sup>34</sup>, pretende estimular la investigación y desarrollo de fármacos para niños y asegurarse de que las medicinas empleadas en esta población se hayan evaluado y autorizado adecuadamente; y, por último, mejorar la información sobre el uso de los fármacos pediátricos.

El Reglamento admite las reservas que suscita la realización de ensayos en la población pediátrica pero afirma que deben sopesarse a la luz del problema ético de administrar medicamentos a una población en la cual no se han puesto a prueba de forma adecuada. Una forma segura de afrontar la amenaza que representa para la salud pública el uso de medicamentos no sometidos a ensayo en la población pediátrica es el estudio de los medicamentos para uso pediátrico, de forma cuidadosamente controlada y vigilada mediante los requisitos específicos destinados a proteger a la población pediátrica que participan en ensayos clínicos en la Comunidad, recogidos en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001.

Entre los problemas debidos a la ausencia de medicamentos convenientemente adaptados para la población pediátrica pueden destacarse la información inadecuada sobre la dosis a administrar lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas incluso mortales, la ineficacia de ciertos tratamientos por suministrar dosis menores de las recomendables, la

---

<sup>34</sup> Reglamento 1901/2006, de 12 de diciembre del Parlamento Europeo y del Consejo de de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:ES:PDF>

imposibilidad de disponer de determinados avances terapéuticos para el ámbito pediátrico y de fórmulas y vías de administración apropiadas, así como el recurso en pediatría a fórmulas magistrales, a veces de baja calidad.

El Reglamento CE 1901/2006, de 12 de diciembre, pretende facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico, velar por que dichos medicamentos sean fruto de una investigación ética y de calidad y estén específicamente autorizados para su administración a la población pediátrica, y mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en las distintas poblaciones pediátricas. Estos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad de la población.

Para alcanzar los mencionados objetivos resulta necesario establecer un sistema tanto de obligaciones como de recompensas e incentivos. La naturaleza exacta de tales obligaciones, recompensas e incentivos debe tener en cuenta la situación de cada medicamento concreto. El Reglamento debe aplicarse a todos los medicamentos para uso pediátrico, es decir, los medicamentos en fase de desarrollo que aún no hayan sido autorizados, los autorizados todavía protegidos por los derechos de propiedad intelectual y los autorizados que no gocen ya de dicha protección.

### *Ancianos*

El tercer grupo de población que está infrarepresentado en los ensayos clínicos es la de los ancianos. Su participación en los ensayos es casi anecdótica, pese a que es la población cada vez es más longeva gracias a los avances médicos y que son los mayores consumidores de medicamentos. En esta población la eficacia farmacológica de determinados medicamentos puede verse alterada por las propias características biológicas de este segmento poblacional.

Los factores diferenciales de los ancianos que influyen en la falta de acceso a ensayos clínicos son esencialmente tres:

1. Uno de ellos reside en que los ancianos a menudo sufren varias patologías a la vez y siguen también varios tratamientos a la vez.

2. Por otra parte, la especial susceptibilidad del anciano a los efectos adversos, en cuanto a incidencia y gravedad.
3. La tercera característica del anciano son las alteraciones corporales que puede sufrir por razón de su edad y que afectan a la farmacocinética, es decir, que modifican la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Los especialistas alegan asimismo la reticencia del anciano a participar en ensayos y también de sus familias.

La realidad es que, a excepción de los medicamentos para el Alzheimer u otras patologías estrictamente vinculados a la senectud, no existen medicamentos específicos para esta población. Al igual que ocurre en el caso de las mujeres los expertos coinciden en señalar que si bien los ensayos diseñados específicamente para la población anciana serían muy complicados, deben ser incluidos en los ensayos ordinarios que se practiquen a fin de conocer las peculiaridades que producen en su organismo determinados fármacos.

### ***5.5 El principio de Justicia en relación con las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. La Asistencia Sanitaria Transfronteriza.***

No cabe duda que ante un escenario en el que los recursos que se pueden destinar a la investigación son limitados el principio de justicia se ve afectado por la disponibilidad de recursos económicos. Así pues en muchos casos debe optarse por asignar recursos a la investigación que procure tratamiento eficaz a un elevado número de posibles pacientes o concentrar los esfuerzos económicos en promover la investigación de aquellas enfermedades poco comunes o raras que pese a afectar de forma individual a un escaso volumen de población tienen sobre los que los padecen efectos muy graves.

A pesar de que el concepto de enfermedad rara debiera tener alcance universal, no existe en la actualidad una definición común que permita calificar como rara a una enfermedad<sup>35</sup>. Ello ha sido puesto de manifiesto por la Comisión Europea en un

---

<sup>35</sup> A modo de ejemplo Estados Unidos considera rara aquella enfermedad con menos de 200.000 pacientes/año, correspondiente a una prevalencia de 7,5 pacientes por cada 10.000 habitantes. Por su parte Japón fija la barrera en menos de 50.000 pacientes/año, correspondiente a 4 pacientes por cada 10.000 habitantes. Australia: menos de 2.000 pacientes/año, correspondiente a 1,1 pacientes por cada 10.000 habitantes.

Comunicado<sup>36</sup> emitido a finales de 2007, en el cual recomienda entre otras muchas acciones, utilizar una única definición para toda la UE, evitando así desigualdades en la actuación de los servicios sanitarios de los Estados Miembros.

El Programa de Acción Comunitaria sobre las enfermedades poco comunes 1999-2003<sup>37</sup> definió estas enfermedades como aquellas que presentan peligro de muerte o de invalidez crónica, con una prevalencia tan baja que es necesario aunar esfuerzos de modo especial para velar por evitar una morbilidad o mortalidad perinatal o precoz importante, o una disminución considerable de la calidad de vida o del potencial socioeconómico del individuo. A modo de indicación, considera como prevalencia baja una prevalencia generalmente reconocida de menos del 5 por 10.000 en la UE.

Según las estimaciones de la UE, cada enfermedad rara podría afectar a 246.000 personas en los 27 países miembros. Sin embargo, la mayor parte de los afectados padece enfermedades cuya prevalencia es de menos de 1 paciente de cada 100.000 habitantes.

Si bien en la actualidad se está avanzado en el registro de las enfermedades raras, aún no existen datos sobre su número total. Así en la UE, se estima que el número total de enfermedades raras diferenciadas está entre 5.000 y 8.000. Estas enfermedades afectan a entre un 6% y un 8% de la población, aplicando esos porcentajes al conjunto de la población de la UE, puede estimarse que entre 27 y 36 millones de personas padecen una enfermedad rara en el conjunto de los 27 Estados Miembros. Extrapolando esos porcentajes a la población de España, se estima que alrededor de 3 millones de personas padecen algún tipo de ER.

Pese a que la dimensión demográfica de las enfermedades raras ayuda a comprender la magnitud del problema, para comprender la realidad de las enfermedades raras se hace necesario incidir en los elementos cualitativos que las caracterizan. Estos elementos cualitativos nos permiten apreciar una serie de notas diferenciadoras con respecto a las enfermedades comunes. En primer lugar, plantean numerosas dificultades en su

---

<sup>36</sup> Consulta Pública las Enfermedades Raras: Un Desafío para Europa de la Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores de la Comisión Europea. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/raredis\\_comm\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf)

<sup>37</sup> Esta misma definición es utilizada también por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la declaración de medicamentos huérfanos, así como por la gran mayoría de los Estados Miembros.

investigación debido a la falta de un registro adecuado de los casos, la falta de disponibilidad e interés por parte de investigadores clínicos, la falta de financiación de los ensayos clínicos y, sobre todo, las dificultades en el reclutamiento de pacientes con un diagnóstico correcto y en número adecuado. Ello se traduce en que su diagnóstico, identificación y seguimiento son extremadamente complejos ya que no se dispone de suficientes datos epidemiológicos.

En la mayor parte de los casos, el origen de estas enfermedades es genético o hereditario, o bien tienen origen desconocido, habitualmente se inician en la edad pediátrica y tienen carácter crónico, en muchas ocasiones progresivo, contando con una elevada morbi-mortalidad y alto grado de discapacidad al afectar a las facultades motoras, sensoriales y cognitivas del sujeto. Ello plantea múltiples problemas sanitarios, sociales, psicológicos, educativos y laborales, y por ello, requieren un tratamiento y seguimiento multidisciplinar. Por último, y quizá sea ésta una de las pocas notas positivas que caracterizan a las enfermedades raras es que paulatinamente van adquiriendo mayor relevancia social.<sup>38</sup>

A todas estas dificultades se une la problemática derivada de la falta de tratamientos efectivos debido a los elevados costes de investigación y desarrollo de medicamentos para las enfermedades raras. La industria farmacéutica es reticente a desarrollar medicamentos para el tratamiento de enfermedades poco frecuentes así como los llamados “medicamentos huérfanos”.

En los orígenes de la actual Estrategia Europea se encuentran una serie de iniciativas desarrolladas en el seno de la UE y que tienen como punto de partida el Programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades poco comunes, incluidas las genéticas (1999-2003)<sup>39</sup>, sentó las bases de la acción de la UE en materia de enfermedades raras. Asimismo el Quinto Programa Marco de Investigación en la UE (1998-2002) fue el primero en hacer referencia a las enfermedades raras. Desde entonces, tanto el Sexto como el Séptimo

---

<sup>38</sup> En este sentido destaca la iniciativa comunitaria ORPHANET, un portal gratuito y multilingüe dedicado a las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://ec.europa.eu/eahc/projects/database.html?prjno=20102206>

<sup>39</sup> Aprobado por Decisión nº 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31999D1295:ES:HTML>

Programa Marco de Investigación, vigente hasta 2013, han considerado este ámbito una prioridad. En esta materia, también destacan el Programa de Acción Comunitario en el ámbito de la salud pública 2003-2008 y el Libro Blanco de la Comisión “Juntos por la Salud: un planteamiento estratégico para la UE 2008-2013”<sup>40</sup> que incluyen entre sus prioridades las enfermedades raras. Asimismo, desde 2008, está en marcha el Proyecto Europeo de los Planes de Desarrollo Nacionales para las enfermedades raras (EUROPLAN), que pretende elaborar recomendaciones sobre cómo elaborar planes estratégicos nacionales para las ER.

Sin perjuicio de los textos señalados anteriormente, los antecedentes directos de la Estrategia Europea para mejorar el tratamiento de las enfermedades raras se encuentran en dos importantes documentos elaborados en 2008:

- a) La Comunicación de la Comisión, ER: un reto para Europa [COM (2008) 679 final].<sup>41</sup>
- b) La propuesta de Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras [COM (2008) 726 final].<sup>42</sup>

La Comunicación de la Comisión se articula en torno a tres grandes ejes de acción:

- a) Mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las ER.
- b) Apoyar planes nacionales destinados a enfermedades raras en los Estados Miembros.
- c) Reforzar la cooperación y la coordinación relativa a las enfermedades raras en la UE.

Para lograr esos objetivos se proponen una serie de acciones operativas para desarrollar la cooperación europea y mejorar el acceso a una atención sanitaria de alta calidad para las enfermedades raras que pretende:

---

<sup>40</sup> Disponible en: [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/es/com/2007/com2007\\_0630es01.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/es/com/2007/com2007_0630es01.pdf)

<sup>41</sup> Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa. Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas. 2008. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf)

<sup>42</sup> Propuesta de Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras. Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas; 11.11.2008. COM (2008) 726 final. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_rec\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_rec_es.pdf)

- a) Mejorar el acceso universal a una atención sanitaria de alta calidad para las enfermedades raras, particularmente con el desarrollo de centros especializados nacionales y regionales y la creación de redes de referencia en la UE.
- b) Acceso a servicios sociales especializados capaces de mejorar la calidad de vida de los pacientes de una ER.
- c) Acceso a los medicamentos huérfanos reforzando la colaboración a nivel europeo para la evaluación científica de su valor terapéutico.
- d) Programas de uso compasivo de medicamentos a pacientes con enfermedades raras que los necesitan, aun antes de que estén autorizados o puedan ser reembolsados.
- e) Fomentar el acceso a productos sanitarios no incluidos dentro del concepto de medicamentos huérfanos.
- f) Incentivos para reforzar la investigación sobre enfermedades raras y el desarrollo de medicamentos huérfanos, así como la concienciación de los Estados miembros en relación con estos productos.
- g) Implantación de la Salud en línea a través de servicios electrónicos, la prestación de servicios de salud a distancia y la investigación en el ámbito de la modelización asistida por ordenador.
- h) Prácticas de cribado. El desarrollo tecnológico permite hoy en día hacer muchos análisis a bajo coste, también automatizados, de muy diversas enfermedades raras, especialmente trastornos metabólicos y afecciones genéticas en general. Se recomienda fomentar la cooperación en este campo para obtener datos fácticos en los que puedan basarse las decisiones de los Estados miembros.
- i) Gestión de la calidad de los laboratorios de diagnóstico. Los análisis biológicos, principalmente genéticos son un elemento importante de la buena gestión del paciente, ya que permiten un diagnóstico precoz, y a veces un cribado en cascada familiar o una prueba prenatal. Es importante fomentar la creación de redes europeas de referencia con los laboratorios de diagnóstico especializados.
- j) Prevención primaria: Deben establecerse las enfermedades raras susceptibles de ser combatidas a través medidas de prevención primaria.

- k) Registros y bases de datos: Los registros y las bases de datos son instrumentos clave para enriquecer los conocimientos sobre las enfermedades raras y desarrollar la investigación clínica.
- l) Investigación y desarrollo: Debe fomentarse la investigación en este campo debido al elevado coste y el escaso rendimiento previsible de las inversiones en relación al reducido número de pacientes.

Para el seguimiento de las acciones operativas prevé la creación de un Comité Consultivo de la UE sobre enfermedades raras así como un Comité de Expertos de la UE<sup>43</sup> en el ámbito de las enfermedades raras. El Comité se encarga de:

- a) Poner en marcha programas de acción comunitaria;
- b) Preparar informes para la Comisión;
- c) Emitir dictámenes y recomendaciones;
- d) Ayudar a la Comisión a difundir las medidas adoptadas a nivel comunitario, así como a elaborar las directrices.

Asimismo, se destaca como prioridad la necesidad de que los 27 Estados Miembros elaboren Planes o Estrategias nacionales antes de 2011 y la importancia de colaborar con organismos internacionales, especialmente con la Organización Mundial de la Salud.

La Recomendación del Consejo relativa a una Acción Europea en el ámbito de las Enfermedades Raras fue adoptada por el Consejo el 9 de junio de 2009. Contiene una serie de propuestas en torno a estos elementos:

- a) Elaboración de planes nacionales para garantizar a los afectados por tales enfermedades el acceso universal a una asistencia sanitaria, que incluya diagnóstico, tratamiento y medicamentos huérfanos, de elevada calidad en todo el territorio nacional de manera justa y solidaria en toda la UE.
- b) Medidas de fomento para la investigación, en particular sanitaria y social, en materia de ER.
- c) Crear centros especializados y redes europeas de referencia para enfermedades raras.

---

<sup>43</sup> Mediante Decisión (CE) n° 2009/872 de la Comisión, de 30 de noviembre de 2009, por la que se establece un Comité de expertos de la Unión Europea en enfermedades raras. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:315:0018:0021:ES:PDF>

- d) Recabar conocimientos especializados sobre enfermedades raras y ponerlos en común como herramientas para la elaboración de protocolos y recomendaciones, tales como dictámenes europeos de referencia sobre herramientas de diagnóstico, asistencia médica, educación y asistencia social.
- e) Incentivar a la industria para que desarrolle medicamentos destinados a tratar estas dolencias.
- f) Empoderar a las organizaciones de pacientes adoptando medidas para garantizar que se consulte debidamente a los pacientes y a sus representantes en todas las fases de los procesos de elaboración de políticas y de toma de decisiones en el ámbito de las enfermedades raras, en particular sobre la creación y gestión de centros especializados y de redes europeas de referencia y sobre la elaboración de planes nacionales.
- g) Garantizar, mediante mecanismos de financiación adecuados, la sostenibilidad a largo plazo de las infraestructuras de investigación.

Aunque no es vinculante para los Estados Miembros, la Estrategia constituye un instrumento muy útil de orientación de comportamientos para los sistemas sanitarios y de acercamiento de las legislaciones nacionales.

En España, como consecuencia directa de la aprobación de la Estrategia Europea, el 9 de junio de 2009 se aprobó la “Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud“. En la elaboración del documento se contó con la participación activa de todos los agentes implicados (instituciones nacionales y autonómicas, sociedades científicas, expertos y federaciones y asociaciones de pacientes) y recoge gran parte de las líneas introducidas en la Recomendación del Consejo.

El documento recoge las siete líneas estratégicas que se han considerado prioritarias:

1. Información sobre enfermedades raras.
2. Prevención y detección precoz.
3. Atención sanitaria.
4. Terapias.
5. Atención sociosanitaria.
6. Investigación.
7. Formación.

Dentro de la línea quinta de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud fue creado mediante Orden SAS/2007/2009<sup>44</sup>, de 20 de julio el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con enfermedades raras y sus Familias. El Centro se configura como un centro avanzado en la promoción, desarrollo y difusión de conocimientos, experiencias innovadoras y métodos de atención a personas con enfermedades raras, y como centro de alta especialización en servicios de atención y apoyo a familias y cuidadores en la prevención, la promoción de la autonomía personal y la participación social de las personas con dichas enfermedades.

Entre sus fines destacan:

- a) Promover el desarrollo, la innovación y la mejora y optimización de los recursos para las personas con enfermedades raras y la cualificación de los profesionales que trabajan con estos colectivos.
- b) Prestar apoyos y servicios de alta especialización que sirvan de referencia a los demás recursos del sector y facilitar información y asistencia técnica a las administraciones públicas, instituciones, entidades públicas y privadas, profesionales y otras personas interesadas en la atención sociosanitaria a las personas con enfermedades raras y a sus familias y en su participación social.
- c) Poner a disposición de las familias y cuidadores de personas con enfermedades raras y de estas personas servicios de orientación y apoyo que faciliten el mejor conocimiento en la materia, el intercambio de información y la aplicación de metodologías para alcanzar el máximo nivel de desarrollo, de autonomía personal y de participación social, así como períodos de descanso a las familias y a los cuidadores.

Asimismo, otra de las iniciativas que debe destacarse se refiere a la creación del Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (en lo sucesivo CIBERER) mediante convenio de colaboración suscrito el 27 de noviembre de 2006 entre el Instituto de Salud Carlos III, la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas, determinados centros de investigación de las comunidades autónomas de Andalucía, Aragón, Cataluña, Comunidad Valenciana,

---

<sup>44</sup> Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/25/pdfs/BOE-A-2009-12309.pdf>

Galicia, Madrid, y Región de Murcia y otros centros o instituciones no adscritas a las Administraciones Públicas. Según sus estatutos<sup>45</sup> los fines específicos del Consorcio son:

- a) La realización de programas conjuntos de investigación, desarrollo e innovación en la línea de ER.
- b) Contribuir a la resolución de los problemas de asistencia sanitaria relacionados con dicho área.
- c) Promover la participación en actividades de investigación de carácter nacional y especialmente de las incluidas en los Programas Marco Europeos de I+D+i.
- d) Promover la transferencia de resultados de los procesos de investigación hacia la sociedad y en especial al sector productivo.
- e) Promover la difusión de sus actividades y la formación de investigadores competitivos en el ámbito de ER.

Por lo que respecta a los registros de enfermedades raras, en 2005 fue creado el Registro de Enfermedades raras (RER) dependiente del entonces Ministerio de Sanidad y Consumo mediante Orden SCO/1730/2005<sup>46</sup>, de 31 de mayo, por la que se crean y suprimen ficheros de datos de carácter personal, en el seno del Instituto de Investigación en enfermedades raras, centro perteneciente al Instituto de Salud Carlos III y que también forma parte del CIBERER.

El RER se articula como un instrumento de información propio que permita la devolución de datos a los pacientes sobre recursos sanitarios, recursos de investigación e información general sobre las enfermedades raras, mejorando el conocimiento sobre los determinantes y la distribución de las enfermedades raras, promoviendo y colaborando en la investigación en la materia, analizando el coste-efectividad de los medicamentos huérfanos, sirviendo como mecanismo de vigilancia de posibles efectos secundarios de estos tratamientos. Finalmente, podrá aportar un mayor conocimiento para la toma de decisiones sobre medidas sociales, sanitarias y de política científica.

---

<sup>45</sup> Aprobados mediante resolución de 27 de diciembre de 2010, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se publican los nuevos estatutos que forman parte del Convenio de colaboración para la creación del Consorcio CIBER para el área temática de enfermedades raras. Disponible en: <http://www.ciberer.es/documentos/ESTATUTOS%20CIBERER.pdf>

<sup>46</sup> Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2005/06/10/pdfs/A19987-19989.pdf>

Con posterioridad a la creación del RER, se han creado otros Registros Autonómicos de enfermedades raras como son el de Andalucía, Castilla la Mancha, Murcia, Castilla y León y recientemente la Comunidad Autónoma de Cantabria mediante Orden SAN/25/2012<sup>47</sup>, de 4 de julio, creó el sistema de información sobre Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Cantabria (SIER).

Como hemos visto, a todas las dificultades que plantean las enfermedades raras se une la problemática derivada de la falta de tratamientos efectivos debido a los elevados costes de investigación y desarrollo de medicamentos para las enfermedades raras. La industria farmacéutica es reticente a desarrollar medicamentos para el tratamiento de enfermedades poco frecuentes así como los llamados “medicamentos huérfanos”.

En el ámbito de la UE, dos son los caracteres que permiten considerar un medicamento como huérfano.

1. En primer lugar, debe destinarse a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en el ámbito de la UE
2. En segundo lugar, debe destinarse al tratamiento de una enfermedad grave o incapacitante, cuando sea improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria siempre que no exista ningún método satisfactorio autorizado en la UE, tanto de diagnóstico, de prevención como de tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.

Como consecuencia de la falta de atractivos para la industria que la investigación en materia de medicamentos huérfanos representa, se han promovido desde la UE diversas normas que pretenden fomentar que se investigue en esta materia. Entre estas normas destacan:

- a) El Reglamento 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos.<sup>48</sup>

---

<sup>47</sup> Disponible en: <http://boc.cantabria.es/boces/verAnuncioAction.do?idAnuBlob=231971>

<sup>48</sup> Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:ES:PDF>

- b) El Reglamento 847/2000 de la Comisión de 27 de abril de 2000 por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de “medicamento similar” y “superioridad clínica”.<sup>49</sup>

En el caso de España, la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, considera huérfanos aquellos medicamentos de cualquier índole - fármacos, terapia génica, terapia celular - orientados expresamente a tratar las enfermedades raras. El desarrollo de medicamentos huérfanos presenta aspectos y complicaciones propios que conviene destacar, siendo el mayor desafío la obtención de evidencia suficiente sobre la efectividad y la seguridad de estos fármacos”.

Los principales incentivos que se ofrecen a los investigadores pasan por la concesión de un derecho de exclusividad comercial de diez años. Si bien ese plazo puede reducirse a seis años siempre que un Estado miembro acredite que el medicamento ya no satisface los requisitos para ser declarado huérfano o si el precio del mismo resulta excesivamente elevado. Junto a este incentivo se prevé la posibilidad de que los Estados Miembros implementen, informando a la Comisión, otras medidas de apoyo a la investigación en favor de pequeñas y medianas empresas.

Asimismo, en materia de medicamentos huérfanos, conviene recordar que la Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios ya prevé en su artículo 2.3 que *“el Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación. En el caso de los “medicamentos huérfanos” según lo dispuesto en el Reglamento (CE) núm. 141/2000 y de los “medicamentos sin interés comercial”, el Gobierno podrá adoptar, además de las medidas señaladas, las relativas al régimen económico y fiscal de dichos medicamentos. A estos efectos así como a los previstos en el artículo 109.1 de esta Ley, se entiende por “medicamentos sin interés comercial” aquellos de los que existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías.”*

---

<sup>49</sup>

Disponible

en:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:103:0005:0008:ES:PDF>

Además, entre los criterios que el artículo 89 de la Ley plantea para la inclusión de los medicamentos y productos sanitarios en la prestación farmacéutica destacan los siguientes:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
- f) Grado de innovación del medicamento.

Según el artículo 89 *bis* para la decisión de financiación de nuevos medicamentos, además del correspondiente análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario, se tendrá en cuenta el componente de innovación, los avances terapéuticos indiscutibles que suponga por modificar el curso de la enfermedad o mejorar el curso de la misma, el pronóstico y el resultado terapéutico de la intervención y su contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Desde el punto de vista del fomento de la iniciativa privada, la Orden SAS/2039/2009<sup>50</sup>, de 20 de julio, establece las bases reguladoras de la concesión de ayudas para el fomento de la traslación, avances de la investigación y dinamización del entorno del Sistema Nacional de Salud centrándose en diversas áreas temáticas prioritarias:

- a) Acciones de investigación clínica con medicamentos de uso humano especialmente en terapias avanzadas incluyendo la terapia celular y la terapia génica, la ingeniería de tejidos, y los biomateriales aplicados a estas terapias.
- b) Medicamentos huérfanos y medicamentos de uso humano utilizados en ER.
- c) Vacunas.
- d) Acciones de innovación y desarrollo de tecnologías sanitarias para el Sistema Nacional de Salud.

---

<sup>50</sup> Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/28/pdfs/BOE-A-2009-12509.pdf>

Pese a los avances que se han producido en la visibilidad de la problemática que plantean las enfermedades raras, tradicionalmente no han recibido por parte de las instituciones sanitarias la atención merecida. Estos avances no se han visto acompañados de cambios normativos que hayan contribuido a alcanzar el firme compromiso de los poderes públicos nacionales en el fomento de la investigación en nuevos fármacos, tratamientos o terapias en la materia ni en medidas que permitan satisfacer las necesidades de todo orden que presentan los pacientes de dichas enfermedades. Como muestra de ello, es destacable que la “Estrategia en enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud” no fuera aprobada hasta el año 2009, diez años después de que se aprobara el Programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades poco comunes en 1999.

A pesar de que a menudo, se piense que las enfermedades raras afecten a pequeños colectivos de pacientes lo cierto es que, en su conjunto, su prevalencia exige que, de forma urgente, se adopten medidas legislativas concretas y vinculantes para los poderes públicos para afrontar con carácter global la problemática planteada por este tipo de enfermedades.

Estas medidas pasan por comprometer fondos suficientes para el fomento de la investigación por el sector privado o crear el marco adecuado para que sea el propio sector público el que investigue en la materia bien contando con la eventual participación del sector privado, o bien sustituyendo a la iniciativa privada allí donde sea inexistente, establecer mecanismos eficaces para implantar en el Sistema Nacional de Salud los avances producidos en otros países o fomentando la asistencia sanitaria transfronteriza<sup>51</sup>, en el plano sociosanitario deben atenderse las necesidades tanto de los pacientes como de los familiares que asumen, en la gran mayoría de los casos, el cuidado de los enfermos.

Muchas esperanzas se han puesto por parte de los pacientes de enfermedades raras en la Directiva 2011/24/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los Derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria adoptada con fundamento en el artículo 168.1 TFUE, relativo a la protección de la salud pública y el artículo 114 TFUE, relativa a las medidas de armonización en materia de salud.

---

<sup>51</sup> En los términos previstos en la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 9 de marzo de 2011 relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:ES:PDF>

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 1 de la Directiva, ésta es aplicable a la prestación de asistencia sanitaria, con independencia de cómo se organice, se preste y se financie. No obstante, y a pesar de la amplitud del ámbito objetivo de aplicación, el apartado tercero de la misma norma establece una serie de exclusiones. Así, quedan fuera del ámbito de aplicación de la Directiva:

- a) Los servicios en el ámbito de los cuidados de larga duración cuya finalidad sea ayudar a personas que requieren asistencia a la hora de realizar tareas rutinarias y diarias.
- b) La asignación de órganos y el acceso a los mismos con fines de trasplante de órganos.
- c) Los programas de vacunación pública, con excepción de las destinadas a luchar contra las enfermedades infecciosas, que tengan por finalidad exclusiva la protección de la salud de la población en el territorio de un Estado miembro y que estén sujetas a medidas específicas de planificación y ejecución.

Por su parte, la Directiva no afecta a las disposiciones legales y reglamentarias de los Estados miembros relativas a la organización y financiación de la asistencia sanitaria en situaciones que no guardan relación con la asistencia sanitaria transfronteriza. En particular, la Directiva señala que nada de lo dispuesto en ésta obligará a un Estado miembro a reembolsar los gastos de la asistencia sanitaria prestada por prestadores establecidos en su propio territorio, si dichos prestadores no forman parte del sistema de seguridad social o de sanidad pública de dicho Estado miembro.

En cuanto al ámbito subjetivo de aplicación, la Directiva define la noción de paciente, de acuerdo con la cual por tal se entiende “*toda persona física que reciba o desee recibir asistencia sanitaria en un Estado miembro*”, si bien además el paciente debe reunir la condición de asegurado en el sentido de este texto. Así, asegurados serían las personas, incluidos los familiares y sus supérstites, contemplados en el artículo 2 del Reglamento (CE) n.º 883/2004, que sean aseguradas en la acepción del artículo 1.c) de dicho Reglamento, así como los nacionales de un tercer país que estén contemplados en el Reglamento (CE) n.º 859/2003 o en el Reglamento (UE) n.º 1231/2010, o que reúnan las condiciones de la legislación del Estado miembro de afiliación para tener derecho a las prestaciones.

El capítulo III de la Directiva (artículos 7 y 8) se dedica ampliamente a la regulación del reembolso de gastos sanitarios ocasionados a propósito de los tratamientos efectuados en Estados miembros distintos a los de afiliación. En este sentido, el artículo 7.1 parte de un reconocimiento general de garantía frente a los gastos contraídos por un asegurado que haya recibido asistencia sanitaria transfronteriza, siempre que la misma figure entre las prestaciones a que el asegurado tiene derecho en el Estado miembro de afiliación.

El Estado miembro de afiliación no supeditará el reembolso de gastos de asistencia sanitaria transfronteriza a autorización previa. No obstante, se ha de tener en cuenta que el Estado miembro de afiliación puede limitar la aplicación de las normas de reembolso de la asistencia sanitaria transfronteriza por razones imperiosas de interés general, como necesidades de planificación relacionadas con el objeto de garantizar un acceso suficiente y permanente a una gama equilibrada de tratamientos de elevada calidad en el Estado miembro de que se trate, o la voluntad de controlar los costes y evitar el aumento de gasto en recursos financieros, técnicos y humanos.

La Directiva únicamente permite limitar el reembolso de gastos médicos de acuerdo con el principio de proporcionalidad, no pudiendo, por tanto, constituir un medio de discriminación arbitraria, ni un obstáculo a la libre circulación de personas, bienes y servicios.

En cualquier caso, corresponde a los Estados miembros determinar la asistencia sanitaria que puede requerir autorización previa, limitándose a los siguientes supuestos:

- a) Asistencia sanitaria que requiera de necesidades de planificación y que o bien suponga que el paciente tenga que pernoctar en el hospital al menos una noche, o que exija el uso de infraestructuras o equipos médicos sumamente especializados y costosos.
- b) Asistencia sanitaria que entrañe tratamientos que presenten un riesgo particular para el paciente o la población.
- c) Asistencia sanitaria que sea proporcionada por un prestador de asistencia sanitaria que, en función de las circunstancias concretas de cada caso pueda suscitar motivos graves y específicos de inquietud en relación con la a calidad o seguridad de los cuidados, a excepción de la asistencia sanitaria sujeta a la

legislación de la Unión que garantiza un nivel mínimo de seguridad y calidad en toda la Unión.

En los supuestos de autorización previa de desplazamiento solicitada por un paciente con una enfermedad rara, se establece la realización de una evaluación clínica por expertos en ese ámbito y, en el caso de no existir en el Estado de afiliación o no ser concluyente, se podrá recabar asesoramiento científico a tal fin. Finalmente se establece que no cabe la denegación de la autorización previa, cuando el paciente tiene derecho a la asistencia sanitaria de que se trate con arreglo a la Directiva. Tampoco se podrá denegar la autorización cuando esa asistencia sanitaria no pueda prestarse en su territorio en un plazo que esté médicamente justificado.

En la actualidad se está tramitando por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, un proyecto de Real Decreto por el que se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza<sup>52</sup>, cuyo artículo 22 prevé en materia de enfermedades raras que, con el fin de desarrollar las capacidades de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras así como facilitar el conocimiento de las mismas, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, ofrecerá:

- a) A los profesionales sanitarios: la información disponible para concienciarles de las herramientas existentes en España y en la Unión Europea para facilitar la práctica clínica en las enfermedades raras, tales como los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud de España (CSUR) y las Redes Europeas de Referencia relacionadas con estas enfermedades.
- b) A los pacientes: la información sobre las herramientas existentes, tales como los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud de España (CSUR) y las Redes Europeas de Referencia relacionada con estas enfermedades.

Se facilitará también información a los pacientes, profesionales sanitarios y los financiadores de la asistencia sanitaria sobre las posibilidades que ofrece el Reglamento (CE) nº 883/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004, sobre la

---

<sup>52</sup> Disponible en <http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdasistenciaintransfronteriza.pdf>

coordinación de los sistemas de seguridad social, para la remisión de los pacientes con enfermedades raras a otros Estados miembros, incluso para el diagnóstico y tratamientos de probada eficacia que no estén disponibles en España.

Con ello se persigue establecer los cauces para que los pacientes de este tipo de enfermedades puedan optar, dentro de las limitaciones que fija la normativa, a fármacos y tratamientos que se han mostrado eficaces en otros estados miembros de la UE para combatir las enfermedades raras. No obstante, cabe objetar que a menudo deberá ser el paciente el que sufrague su tratamiento y deba esperar de la Administración competente (en este caso la Comunidad Autónoma) la que le reembolse los gastos que le ha ocasionado su desplazamiento.

### ***5.6 Uso compasivo de medicamentos en investigación***

Cualquier medicamento comercializado legalmente ha debido ser objeto de autorización para una serie de usos, fuera de los cuales su empleo no es lícito, salvo en determinados supuestos excepcionales. Uno de estos supuestos excepcionales es el denominado “uso compasivo de medicamentos”.

El uso compasivo de medicamentos está orientado a la atención de necesidades especiales de tratamiento de situaciones clínicas de pacientes concretos.

En este sentido, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, establece en su artículo 24 que la prescripción y la aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender como uso compasivo necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos se regulará reglamentariamente, con pleno respeto a lo establecido en la legislación vigente en materia de autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Y se señala que el Ministro de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional.

Dentro del mismo artículo, el apartado 7<sup>53</sup> del artículo 24 determina que la AEMPS podrá establecer modalidades de autorización especiales para medicamentos que, de acuerdo con una resolución expresa de la misma, se consideren necesarios para atender requerimientos especiales, siempre y cuando sean destinados para uso de un paciente individual bajo prescripción de un facultativo acreditado y bajo su responsabilidad directa.

Según lo previsto en el Reglamento (CE) n.º 726/2004<sup>54</sup> del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, sería de aplicación en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado.

El citado Reglamento (CE) n.º 726/2004 establece la conveniencia de un enfoque común en los Estados miembros en materia de criterios y condiciones para el uso compasivo e nuevos medicamentos antes de su autorización, y contempla un procedimiento de consulta al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos estableciendo la posibilidad de elaborar protocolos de utilización con el objetivo de garantizar la equidad en el acceso a estos medicamentos en la UE.

Así pues, el uso compasivo del medicamento, en sentido amplio y general, puede entenderse como la utilización de un medicamento para fines no autorizados todavía, bien porque dicho medicamento se encuentre en las fases de ensayo clínico y éstas no hayan sido completadas, bien porque sea necesario prescribir fármacos comercializados, pero que van a ser utilizados en condiciones distintas a las autorizadas. Estas dos circunstancias reseñadas tienen siempre un carácter excepcional y circunscrito a casos muy determinados. A ello se

---

<sup>53</sup> El número 7 del artículo 24 introducido por el apartado quince del artículo único de la Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

<sup>54</sup> Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20090706:ES:PDF>

une la posibilidad de acceder a medicamentos no autorizados en España, pero que se encuentren legalmente comercializados en otros estados.

A los efectos del presente trabajo nos ceñiremos a la primera de las acepciones del concepto de uso compasivo de medicamentos en fase de investigación. El artículo 2.1 del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales<sup>55</sup> define este tipo de uso compasivo como la *“utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.*

Con carácter previo debe señalarse que el propio Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, excluye de su ámbito de aplicación la utilización de un medicamento cuando su objetivo sea la investigación. Dicha práctica deberá considerarse como un ensayo clínico y seguir la normativa al respecto. Del mismo modo que el artículo 1 del RD 223/2004 señala que no tendrá la consideración de ensayo clínico la administración de un medicamento en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, que se registrará por lo dispuesto sobre uso compasivo<sup>56</sup>.

Según el artículo 7 del RD 1015/2009, de 19 de junio, el acceso al uso compasivo de medicamentos en investigación debe ser autorizada por la AEMPS mediante uno de los

---

<sup>55</sup> Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>

<sup>56</sup> El RD 223/2004 dedicaba 2 artículos el 28 y 29 al uso compasivo de medicamentos y a la continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo, derogados por la letra j) de la disposición derogatoria única del R.D. 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Si bien, de nuevo el 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, que se encuentra en tramitación señala en su artículo 31 que *“Toda continuación en la administración de un medicamento en investigación sin autorización de comercialización en España a los sujetos que han finalizado su participación en un ensayo clínico, en tanto no se comercialice de forma efectiva el medicamento en España para esas condiciones de uso, se registrará por las normas establecidas para el uso compasivo en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio.”*

siguientes procedimientos el de autorización de acceso individualizado y las autorizaciones temporales de utilización.

En el caso del acceso individualizado, el centro hospitalario solicitará el acceso a medicamentos en investigación de forma individualizada a la Agencia, previo visto bueno de la Dirección del centro. La solicitud se acompañará de la siguiente documentación<sup>57</sup>:

- a) El informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente. El informe deberá adjuntar la documentación que apoye la necesidad de administrar el medicamento al paciente (motivo por el que no puede tratarse de forma satisfactoria con las alternativas terapéuticas autorizadas, datos que apoyan el uso del medicamento para el paciente y razones por las cuales el paciente no puede ser incluido en un ensayo clínico). Deberá indicarse la duración prevista del tratamiento.
- b) La conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.
- c) El número de envases requeridos.

Por lo que respecta a la autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico se reduce a los en los casos de medicamentos que estén en una fase avanzada de la investigación clínica encaminada a sustentar una autorización de comercialización, o para los que se haya solicitado la autorización de comercialización, y siempre que se prevea su utilización para un grupo significativo de pacientes. La autorización temporal de utilización incluirá los requisitos y las condiciones en las cuales puede utilizarse el medicamento en investigación fuera del marco de un ensayo clínico sin necesidad de solicitar una autorización de acceso individualizado para cada paciente, y se pondrá a disposición de los interesados.

El mal llamado uso compasivo de medicamentos permite a determinados pacientes acceder a tratamientos que, aun en fase de investigación, pueden mostrarse eficaces para el tratamiento de su patología. No cabe duda que las especiales circunstancias de un paciente

---

<sup>57</sup> Si bien el consentimiento informado del paciente o de su representante será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la AEMPS.

para el que no hay un tratamiento eficaz disponible podrían inducirle, aun a riesgo de su propia salud, a someterse a un ensayo con la esperanza de que el fármaco en investigación pueda suponer la cura de su enfermedad. Es por ello que, el uso de medicamentos en estas circunstancias, debe someterse a rigurosos controles de manera que se asegure que no se identifique al paciente con un eventual sujeto sometido a un ensayo clínico. La administración de este tipo de medicamentos se inserta en la relación medico-asistencial y no en la práctica de un ensayo clínico por lo que su único propósito debe ser el de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, y no recabar datos con fines científicos al margen de los especiales requerimientos que impone la legislación aplicable, (v.g. en materia de información previa al otorgamiento del consentimiento informado o del sometimiento al dictamen de un Comité de Ética de la Investigación) a los ensayos clínicos.

## **6. CONCLUSIONES**

Como hemos visto, la práctica de ensayos clínicos puede poner en riesgo la salud de los sujetos que intervienen en su realización y está sujeta a múltiples y en ocasiones contrapuestos intereses que provienen de todos los sectores implicados, la industria farmacéutica, los investigadores, las asociaciones de pacientes. En este contexto resulta sorprendente que el principio de Justicia sea uno de los grandes olvidados por las grandes Declaraciones Internacionales que regulan los ensayos clínicos.

El Informe Belmont contiene una referencia al principio de justicia cuando señala que la selección de los sujetos que van a someterse al ensayo debe realizarse por razones directamente relacionadas con el problema objeto del estudio y no por estar disponibles fácilmente, por su posición comprometida o por su fácil manipulación (pacientes de beneficencia, minorías raciales o étnicas particulares o personas confinadas en instituciones). Según el referido informe, siempre que una investigación sea financiada con fondos públicos, los avances deberán proporcionar ventajas a todas las personas y no involucrar indebidamente a personas o grupos que no estén en posibilidades de contarse entre los beneficiarios de los resultados obtenidos en la investigación.

En España los principios y garantías previstos en el artículo 2 de la LIB tampoco contienen referencia a la equidad entre sus postulados<sup>58</sup>. Únicamente se cita en su artículo 6 el principio no discriminación en virtud del cual “*nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas. Tampoco podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda.*”

No faltan ejemplos de ensayos en determinados países del tercer mundo en los que las normas éticas han sido incumplidas por sus promotores, gracias a la falta de controles administrativos eficaces por las autoridades sanitarias y a que, en muchos casos, la población se encuentra en una situación extremadamente vulnerable tanto desde el punto de vista económico y social como desde el punto de vista sanitario, lo que lleva a la población a someterse a ensayos clínicos con el fin de acceder a un tratamiento que de otra manera no podría costearse. Asimismo se quiebra este principio cuando ni siquiera los sujetos que se someten al ensayo podrían acceder al tratamiento una vez que éste ha sido ya comercializado por la industria farmacéutica. No cabe duda que la normativa mira cada vez con más recelo los resultados obtenidos por la industria en países del tercer mundo por las dudas que plantea desde el punto de vista de la equidad en la práctica del ensayo, de manera que se exige que los mismos se hayan llevado a cabo con idénticas exigencias a las que se someten en los países en los que pretenden hacerse valer sus resultados para obtener la preceptiva autorización previa a la comercialización de sus medicamentos.

Uno de los colectivos que debe recibir especial protección por parte de la legislación vigente es aquel que incluye a menores e incapaces. El fundamento del especial trato dispensado se basa en que en éstos sujetos no concurre la capacidad necesaria para otorgar un consentimiento válido, pese a que participen en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación<sup>59</sup>, por lo que son sus representantes los que deben prestarlo en su lugar, siempre teniendo en

---

<sup>58</sup> GÓMEZ SANCHEZ Y. “La libertad de creación y Producción Científica en la Ley de Investigación biomédica”. SÁNCHEZ-CARO, J. y ABELLÁN, F. *Investigación Biomédica en España Aspectos Bioéticos, Jurídicos y Científicos*. Editorial Comares, Granada, 2007, págs. 1-52.

<sup>59</sup> En virtud del artículo 3.a).1º del RD 223/2004 cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

cuenta el carácter proporcionado de la investigación a desarrollar, el respeto a la dignidad de la persona y la obligatoriedad de actuar en beneficio de su salud. Es por ello que el ordenamiento jurídico impone una serie de cautelas cuando se trata de que el ensayo clínico sobre personas incapacitadas legalmente o menores de edad, de manera que este tipo de ensayos sólo pueden practicarse cuando no existan otras alternativas para la investigación y sea indispensable realizar ensayos sobre ese grupo de población. Cuando no exista un beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo al igual que sucede en los ensayos sobre sujetos con plena capacidad.

En el caso de los menores, como sucede con otros colectivos como las mujeres y ancianos, al margen de las cuestiones expuestas existe una problemática añadida derivada de las reticencias planteadas por las propias familias y los promotores a ser incluidos en los ensayos clínicos por diversas cuestiones (especiales características fisiológicas que pueden incidir en los resultados, riesgo de embarazo durante el ensayo, lactancia, posible interacción con otros tratamientos que siga el sujeto, mayor riesgo de experimentar molestias o daños en la salud del sujeto). Aparece aquí otra vertiente del principio de Justicia que puede verse comprometido en el momento de selección de los sujetos que participan al ensayo. Surge así una problemática derivada de la exclusión de algunos grupos de población de la realización de ensayos, lo que les impide posteriormente acceder a fármacos y tratamientos cuya eficacia ha sido demostrada en su grupo de edad, en el caso de menores y ancianos, o en su género, en el caso de las mujeres. El principio de Justicia impone que los criterios la selección de sujetos sea igualitario de manera que las cohortes representen al conjunto de la sociedad. En la actualidad, sólo en el caso de los menores existe una norma<sup>60</sup> que facilita su inclusión en los ensayos clínicos mientras que en el caso de las mujeres y ancianos no existe previsión normativa alguna que fomente su participación.

Íntimamente ligado al principio de justicia está el principio de gratuidad en la participación en los ensayos y en la aportación de muestras biológicas. Pese a que algunos

---

<sup>60</sup> El Reglamento Europeo 1901/2006, de 12 de diciembre<sup>60</sup>, pretende estimular la investigación y desarrollo de fármacos para niños

sectores de la doctrina apuntan una cierta asimetría en la asignación de los eventuales beneficios entre la industria farmacéutica que obtiene los rendimientos económicos por la comercialización de los medicamentos y el sujeto que únicamente se ve compensado por las molestias sufridas, lo cierto es que esta gratuidad impuesta trata de asegurar que los sujetos no persigan un ánimo lucrativo, si quiera potencial, con su participación en la investigación. De este modo las condiciones socioeconómicas del sujeto no deben condicionar su decisión de intervenir en un ensayo. Con ello se pretende garantizar la indemnidad de determinados colectivos especialmente vulnerables ante las ofertas económicas de los promotores de ensayos clínicos.

Otra de las cuestiones que surgen cuando se aborda la incidencia del principio de Justicia en la investigación con medicamentos es la relativa a la selección no ya de los sujetos sino del objeto del estudio. A menudo la sostenibilidad de la actividad investigadora está ligada a la rentabilidad económica de los fármacos de manera que se persigue que los tratamientos puedan tener como destinatarios a un elevado número de pacientes, ello implica que los esfuerzos económicos de la industria farmacéutica no se destinan a la investigación de aquellas enfermedades poco comunes o raras, caracterizadas por su escasa tasa de prevalencia. Estrechamente ligado al concepto de enfermedad rara está el concepto de medicamento huérfano destinado al tratamiento de una enfermedad poco común, grave o incapacitante, cuando sea improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria. Pese a las medidas de fomento introducidas en la legislación del UE lo cierto es que la iniciativa privada se ha mostrado poco sensible a ésta problemática lo que debe conllevar necesariamente que los esfuerzos de las autoridades sanitarias se centren en establecer mecanismos eficaces para asumir directamente los costes derivados de la investigación en medicamentos huérfanos allí donde el sector privado no concurre o para implantar los avances producidos en otros países o incluso fomentando la asistencia sanitaria transfronteriza<sup>61</sup> que permita a los pacientes desplazarse a otros estados miembros de la UE con el fin de recibir tratamiento para su patología siéndoles reembolsados los gastos que le ocasione su desplazamiento por el Sistema Nacional de Salud.

---

<sup>61</sup> En los términos previstos en la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 9 de marzo de 2011 relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:ES:PDF>

Por último y pese a que, con buen criterio, está excluido de la normativa aplicable a los ensayos clínicos por tratarse de un aspecto relacionado con la relación asistencial médico-paciente, el uso compasivo de medicamentos permite a algunos pacientes beneficiarse de la eficacia de tratamientos que, aunque carecen de la preceptiva autorización de comercialización por encontrarse en fase de investigación, pueden coadyuvar a su curación. En este caso el principio de Justicia impone cautelas de manera que la única finalidad de su administración sea la de conseguir la curación o mejora del paciente y no llevar a cabo experimentos en pacientes con fines estrictamente científicos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA:

ABAJO IGLESIAS F.J., FEITO GRANDE L., JÚDEZ GUTIÉRREZ F.J., MARTÍN ARRIBAS M.C., TERRACINI B., PÀMPOLS ROS T., CAMPOS CASTELLÓ J., MARTÍN URANGA A., ABASCAL ALONSO M., HERRERA CARRANZA J., SÁNCHEZ MARTÍNEZ M.J., “Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica”. *Rev. Esp. Salud Publica*, vol.82, n.1. 2008, págs. 21-42.

ALLUÉ MARTÍNEZ X., “Los problemas psicosociales en las enfermedades de baja prevalencia” *Agathos: Atención sociosanitaria y bienestar*, Año 2, Nº. 4, 2002 págs. 48-54.

AVELLANEDA FERNÁNDEZ A., IZQUIERDO MARTÍNEZ M., TORRENT-FARNELL J., RAMÓN RAMÓN J., “Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario”. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, Vol. 30, Nº. 2, 2007, págs. 177-190.

BALDELLOU VÁZQUEZ A. “Medicamentos huérfanos en el tratamiento de las enfermedades raras” *Monografías de pediatría*, Nº. 145, 2004 págs. 24-35.

BANDRÉS MOYA, F., DELGADO BUENO, S. y GÓMEZ GALLEGO, F. “Problemas éticos y jurídicos derivados de las investigaciones en el sujeto vivo. La ley de Investigación Biomédica. Normas Comunitarias Biotecnología y desarrollo de la medicina. Situación actual y conflictos médico-legales. Nuevos retos en Biomedicina y Nanotecnología. Los biobancos. Bancos de Cordón”. DELGADO BUENO, Santiago (Dir.). *Tratado de Medicina Legal y Ciencias Forenses*. Editorial Bosch, Barcelona, 2011.

BAÑÓN HERNÁNDEZ A.M., “Las enfermedades raras y su representación discursiva: Propuestas para un análisis crítico” *Discurso & Sociedad*, Vol. 1, Nº. 2, 2007, págs. 188-229.

BEL PRIETO E., BONET CLOLS F., POSADA DE LA PAZ M. “Las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos en España: el Grupo de Investigación Terapéutica de Enfermedades Raras (GITER) de la Red Epidemiológica para la Investigación de Enfermedades Raras (REpIER)” *Ciencia y tecnología farmacéutica: Revista española del medicamento y del producto sanitario*, Vol. 15, Nº. 1, 2005 págs. 33-42.

CASTANEDO CÓRDOBA I.M. “El futuro para mí es mañana mismo. Relato de un joven afectado de enfermedad rara” *Archivos de la Memoria*, Nº. 8, 4, 2011

GAITE PINDADO L., GARCÍA FUENTES M., GONZÁLEZ-LAMUÑO LEGUINA D., ALVAREZ J.L. “Necesidades en las enfermedades raras durante la edad pediátrica” *Anales del sistema sanitario de Navarra*, Vol. 31, Nº. Extra 2, 2008, págs. 165-175.

GARCÍA AMEZ, J. “La protección del paciente en los ensayos clínicos” TOMILLO URBINA, J. y CAYÓN DE LAS CUEVAS, J. (Dir.), *Estudios sobre Derecho de la Salud*, Editorial Thomson Aranzadi, Cizur Menor, 2011 págs. 307-332.

IZQUIERDO MARTÍNEZ M., AVELLANEDA FERNÁNDEZ A. “Enfoque interdisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo”. *Medicina clínica*, Vol. 121, Nº. 8, 2003, págs. 299-303.

MARTÍN MATEO, R. “El Avance Científico: Nuevos retos para el derecho Sanitario”. *Revista Derecho y Salud*. Vol. 9, Núm. 1, enero-junio 2001.

MARTINEZ-GARCÍA C. “Registros de enfermedades. Metodología y funcionamiento”. *Haematologica*, 87 (Supl.6). 2003 págs. 204-207.

MERINO GÓMEZ, G. “Principios Jurídicos en materia de ensayos clínicos en el derecho internacional”. *Tempus Actas de Saúde Colectiva*. Vol. 7 n.1, 2013, págs. 249-261.

MERINO GÓMEZ G. “Investigación con Medicamentos: Régimen Jurídico De los Ensayos Clínicos” en PALOMAR OMEDA, A. y CANTERO MARTÍNEZ, J. (Dir.) *Tratado de Derecho Sanitario*. Volumen II, Ed. Aranzadi, 2013, págs. 471-497.

PAMPOLS ROS, T. “Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras”. *Revista Española de Salud Publica*, vol.84, n.2, 2011, págs. 121-136.

PAZ-ARES, T. y DARNA, P. “Cuestiones Jurídicas Relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos” Disponible en <http://www.uria.com/documentos/publicaciones/1518/documento/023ensayos.pdf?id=1905> (acceso el 25 de febrero de 2013).

PELAYO GONZÁLEZ-TORRE, A. *Bioética y experimentación con seres humanos*, Editorial Comares, Granada, 2002.

PELAYO GONZÁLEZ-TORRE, A. “El consentimiento en la experimentación con seres humanos. El caso de los ensayos clínicos”, *Anuario da Facultade de Dereito da Universidade da Coruña*, núm. 11, 2007, págs. 681-696.

PELAYO GONZÁLEZ-TORRE, A. “Investigación con seres humanos: límites bioéticos y jurídicos” en PALOMAR OMEDA, A. y CANTERO MARTÍNEZ, J. (Dir.) *Tratado de Derecho Sanitario*. Volumen II, Ed. Aranzadi, 2013, págs. 825-865.

POSADA DE LA PAZ M. “Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud” *Revista de administración sanitaria siglo XXI*, Vol. 6, Nº. 1, 2008 págs. 157-178.

POSADA DE LA PAZ M. “Programas Europeos de Investigación sobre Enfermedades Raras: un marco de trabajo para los investigadores especialistas en pediatría” *Monografías de pediatría*, Nº. 144, 2003, págs. 61-74.

POSADA DE LA PAZ M., MARTÍN ARRIBAS M.C.RAMÍREZ A., VILLAVERDE HUESO A., ABAITUA BORDA I. “Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España”. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, Vol. 31, Nº. Extra 2, 2008, págs. 9-20.

PUENTE FERRERAS A., BARAHONA GOMARIZ M.J., Fernández Lozano M.P. “Las Enfermedades raras: naturaleza, características e intervención biopsicosocial” *Portularia: Revista de Trabajo Social*, Vol. 11, 1, 2011, págs. 11-23.

PUNZÓN MORALEDA, J. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, F. “Regulación Jurídica y Administrativa de la donación y trasplante de órganos” en PALOMAR OMEDA, A. y CANTERO MARTÍNEZ, J. (Dir.) *Tratado de Derecho Sanitario*. Volumen II, Ed. Aranzadi, 2013, págs. 825-865.

ROMEO CASABONA, C.M. *El Derecho y la Bioética ante los límites de la vida humana*, Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, Madrid, 1994.

ROMEO CASABONA, C.M. (Dir.) *Ensayos clínicos en España: Aspectos Científicos, Bioéticos y Jurídicos*. Editorial Comares, Granada, 2006.

RUIZ SÁENZ, A. “Intervenciones obligatorias por riesgo de transmisión de enfermedades contagiosas: interés público versus derechos individuales”. *Revista Derecho y Salud*, Vol. 21, Núm. 2, 2011, págs. 171-178.

RUIZ SÁENZ, A., MERINO GÓMEZ, G. “Intervenciones no voluntarias en materia de salud en el Derecho Español”. *Cuadernos Iberoamericanos de Derecho Sanitario*. Vol. 1.nº 2. Brasilia, 2012 págs. 34-60.

SÁNCHEZ CARO J. “Derechos específicos de los pacientes con enfermedades raras (I)”. *Actualidad del derecho sanitario*, Nº. 183, 2011, págs. 421-425.

SÁNCHEZ CARO J. “Derechos específicos de los pacientes con enfermedades raras (II)”. *Actualidad del derecho sanitario*, Nº. 184, 2011, págs. 515-518.

SÁNCHEZ-CARO, J. y ABELLÁN, F. *Investigación Biomédica en España Aspectos Bioéticos, Jurídicos y Científicos*. Editorial Comares, Granada, 2007.

SÁNCHEZ-CARO, J. “La protección de datos personales de salud en materia de ensayos clínicos”. *Protección de datos e investigación médica*. Editorial Aranzadi-Thomson-Reuters, Cizur Menor, 2009.

SÁNCHEZ-CARO, J. y ABELLÁN, F. *Datos de salud y datos genéticos*. Editorial Comares, Albolote, 2004.

SÁNCHEZ CASTILLO S. “Representación social de las enfermedades raras en la prensa española”. *Aposta: Revista de ciencias sociales*, Nº. 54. 2012

SÁNCHEZ-VALVERDE VISUS F. GARCÍA FUENTES M. “Enfermedades raras: el reto de la medicina en el siglo XXI” *Anales del sistema sanitario de Navarra*, Vol. 31, Nº. Extra 2, 2008, págs. 5-8.

SPITZ, V. *Doctores desde el infierno*, Tempus Editorial, 2009.

ZURRIAGA LLORENS O., SÁNCHEZ PÉREZ M.J., RAMOS ACEITERO J.M., PERESTELO PÉREZ L., RAMALLE-GÓMARA E., GARCÍA-BLASCO M.J., FERRARI ARROYO M.J., MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS M.L., POSADA DE LA PAZ M., MARTÍNEZ GARCÍA C., ARIZO LUQUE V. “Los registros de enfermedades de investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España”. *Revista española de salud pública*, Vol. 80, Nº. 3, 2006, págs. 249-257.