

Análisis de la normativa de los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano

Miguel Andrés Capó Martí, María Teresa Frejo Moya, Margarita Lobo Alonso

El desarrollo de nuevos fármacos, desde que se realizan los primeros estudios en animales hasta su comercialización, sigue una serie de etapas, en las que los ensayos clínicos juegan un papel muy importante. Todas estas etapas son necesarias para la autorización de comercialización de cualquier especialidad farmacéutica de uso en medicina humana.

La finalidad última de cualquier procedimiento diagnóstico, profiláctico o terapéutico debería ser su eficacia para la cual han sido destinados pero si esto no es así al menos ha de evitarse que estos procedimientos no sean dañinos o empeoren la salud de la población para la que han sido destinados. Es el antiguo dicho "peor el remedio que la enfermedad".

Así, y para confirmar su inocuidad o seguridad, se precisa de un ensayo clínico que es una herramienta metodológica estandarizada que permite la evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica, profiláctica o terapéutica, a través de su aplicación a seres humanos y que pretende valorar su eficacia y seguridad sobre la salud de la población.

Por experimentación clínica se entiende cualquier investigación en la que el ser humano (en los diferentes estadios de su existencia: embrión, feto, niño, adulto en sus diferentes etapas fisiológicas) es el objeto mediante el cual se pretende verificar un efecto hasta el momento desconocido o no bien conocido de un determinado tratamiento.

Esta sería una definición generalista de lo que sería un ensayo clínico que abarcaría no solo al medicamento entendido como una forma farmacéutica predestinado a ser aplicado a la población una vez acondicionado sino también los productos usados para la profilaxis el diagnóstico y las terapéuticas que no tienen por que ser medicamentosas.

Una definición más precisa de un ensayo clínico

Cátedra de Toxicología y Legislación Sanitaria.
Universidad Complutense de Madrid.

Medicina Balear 2004; 14-20

con medicamentos la encontramos en el recién aprobado R.D. 223/ 2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, según el cual, un ensayo clínico es toda investigación efectuada en seres humanos para 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 excreción de uno o varios medicamentos de investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

Un medicamento en investigación es una forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se autoricen o combinen (en la formulación o el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Cuando un medicamento en investigación se autorice para un ensayo clínico (PEI), se hará constar en la autorización del ensayo la calificación de dicho medicamento.

Pero surge el preguntarse ¿en qué casos procede calificarlo como producto en fase de investigación?. La normativa contempla dos situaciones:

a) En el caso de medicamentos de síntesis química, cuando el medicamento en investigación no se encuentre autorizado en ningún Estado miembro de la Comunidad, y contenga principios activos que no formen parte de especialidades farmacéuticas autorizadas en España.

b) En el caso de medicamentos de origen biológico o biotecnológico, cuando el medicamento en investigación no se encuentre autorizado en ningún Estado Miembro de la Comunidad Europea y contenga un principio activo que no forme parte de una especialidad farmacéutica autorizada en España.

c) Cuando el medicamento en investigación contenga un principio activo que forme parte de una especialidad farmacéutica autorizada en España y el fabricante sea diferente al de la especialidad autorizada, también se requerirá la calificación de PEI.

Principios bioéticos a lo largo de la historia. El primer ensayo clínico randomizado (aleatorizado) fue llevado a cabo por Sir Austin Hill en 1935 (BMJ.1948 (2): 849-55) mediante pruebas controladas para comprobar la eficacia de la estreptomycin en el tratamiento de la tuberculosis. El artículo sobre el resultado de sus investigaciones fue titulado "The British Streptomycin trial in tuberculosis".

Posteriormente la humanidad fue espectadora y conocedora de los ensayos clínicos sobre seres humanos indefensos llevados a cabo durante el tercer Reich en la II Guerra Mundial.

Después de reconocer las atrocidades llevadas a cabo en pos de una supuesta ciencia, se comenzaron a fijar los principios bioéticos que deben regir todo ensayo clínico.

Con la declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948 se sientan los preceptos de los derechos fundamentales de la persona. Le siguió el Código de Nuremberg de 1949 consecuencia de los horrores de la experimentación nazi durante la II guerra mundial.

Las bases de la filosofía ética en la investigación médica en humanos fueron fijadas por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y sus posteriores revisiones y que establece las recomendaciones para orientar a los médicos que realizan investigaciones biomédicas en seres humanos. Esta declaración ha sido enmendada en varias ocasiones:

1975: 29ª A.M.M., Tokio, octubre.

1983: 35ª A.M.M., Venecia, octubre.

1989: 41ª A.M.M. Hong Kong, septiembre.

1996: 48ª A.M.M. Somerset West, Sudáfrica, octubre.

2000: 52ª A.M.M. Edinburgo, Escocia, octubre.

La última revisión (Edimburgo, 2000) ha introducido algunas novedades sustanciales que hacen referencia a aspectos tales como la necesidad de que la población sobre la que se realiza la investigación clínica sea beneficiaria de sus resultados, consideraciones sobre el empleo del placebo, obligación de publicar los resultados negativos de la investigación y

transparencia e información sobre las fuentes de financiación.

Por último destacar el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y firmado en España el Instrumento de ratificación el 23 de julio de 1999 (BOE de 11 de noviembre).

Informe Belmont. 1978

La necesidad de proteger a las personas objeto de la experimentación y la complejidad de aplicar los códigos y normas anteriormente descritas a casos concretos, ha llevado al desarrollo de una serie de principios éticos y recomendaciones que teniendo un carácter general puedan ser de fácil aplicación en situaciones específicas. Esta es la finalidad de la declaración conocida como The Belmont Report que incluye una distinción entre investigación y práctica clínica, una explicación de los tres principios éticos básicos y algunas observaciones acerca de la aplicación práctica de esos principios. Es el resultado del trabajo de una Comisión del Congreso de los EE.UU. (1978) y su objetivo es proporcionar una estructura analítica que pueda servir de guía para la resolución de los problemas éticos planteados por la investigación con seres humanos.

La expresión "principios éticos básicos" más importantes en la ética de la investigación con seres humanos son: respeto por la persona, beneficencia y justicia.

Respeto por la persona.- Considera a las personas como entes autónomos, capaces de tomar sus propias decisiones. Especial protección a las personas con autonomía disminuida.

Beneficencia.- Trato a las personas respetando sus decisiones, protegiéndolas de daño y asegurando su bienestar. No maleficencia: "Primum non nocere"

Justicia.- Los beneficios obtenidos de la investigación se aplican a todos los grupos sociales.

Normativa actual de los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos deben respetar las disposiciones legales que tienen implicaciones directas para la investigación en ciencias de la salud. Las fuentes

legislativas que les afectan pueden ser específicas de los ensayos clínicos (nacionales o comunitarias) o relacionadas, como la legislación referente al registro de medicamentos o a la regulación de los datos de carácter personal.

La normativa actual sobre ensayos clínicos viene reflejada en Real Decreto 223/2004 y armoniza la normativa nacional con la europea (Directiva 2001/20/CE).

Esta normativa será de aplicación en los siguientes casos:

Los protocolos que inicien su tramitación tanto en los Comités éticos de investigación clínica (CEIE) como en la Agencia Española del Medicamentos (AGEMED) a partir de 1 de mayo de 2004.

Los protocolos ya autorizados que realicen modificaciones relevantes de fin/interrupción de ensayo les serán de aplicación la estructura y formato de los nuevos documentos.

En relación con el consentimiento informado necesario para llevar a cabo el ensayo clínico en cualquier sujeto del ensayo, es relevante destacar que de acuerdo a esta normativa existe una excepción a la necesidad de este consentimiento.

“En el caso excepcional” en que por urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, se informa al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que han dado lugar al mismo. Esta situación estará prevista en el protocolo del ensayo y sólo será posible cuando tenga interés terapéutico particular para el paciente. El sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse a ensayos clínicos con interés terapéutico particular para el paciente.

El sujeto del ensayo o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento del ensayo sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

Lo antes expuesto, se entenderá sin perjuicio de lo previsto en el apartado 2 del artículo 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, que establece que los

facultativos podrán llevar a cabo las intervenciones clínicas indispensables a favor de la salud del paciente, sin necesidad de contar con su consentimiento, en los siguientes casos:

a) Cuando existe riesgo para la salud pública a causa de razones sanitarias establecidas en la Ley.

b) Cuando existe riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del enfermo y no es posible conseguir su autorización, consultando, cuando las circunstancias lo permitan, a sus familiares o a las personas vinculadas de hecho a él.

Algunos de los artículos de este nuevo Real Decreto remiten a las “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos” o a las directrices de la Comisión Europea que serán publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, mientras tanto, todas ellas se pueden consultar en la web

<http://eudract.emea.eu.int/document.html>.

Guías detalladas referentes a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes:

Formato de solicitud.

Documentación.

Dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos.

Guía detallada: Recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

El nuevo Real Decreto consta de 12 capítulos, 1a disposición adicional única, 2 disposiciones transitorias, 1 disposición derogatoria y 3 disposiciones finales.

En el Capítulo I desarrollado en dos artículos especificando en el primero el ámbito de aplicación y excluye del término ensayo clínico la práctica médica, por cierto bastante frecuente, del uso compasivo de medicamentos, sería el caso de la utilización fuera de las indicaciones de uso autorizado y vía de administración autorizados de muchas especialidades la aplicación vaginal de comprimidos orales de misoprostol, o el tratamiento de dismenorreas con metformina.

También son excluidos los estudios observacionales en lo que los medicamentos se prescriben de forma habitual de acuerdo con la práctica clínica y establecida en las condiciones de autorización.

Se prohíbe claramente el ensayo clínico con medicamentos de terapia génica que puedan producir modificaciones en la identidad génica de la línea germinal del sujeto dado que para esa finalidad son los ensayos toxicológicos en animales de experimentación.

El Artículo 2. Define elementos y organismos que participan en un ensayo clínico así como las definiciones de lo problema de seguridad que pueden presentarse en los ensayos clínicos en forma de Acontecimiento adverso, Reacción adversa, acontecimiento adverso o reacción adversa grave así como reacción adversa inesperada. Se hecha de menos la calificación como problema de seguridad de una ausencia de eficacia o una eficacia superior en un grupo de tratamiento frente a un grupo control cuando se obtenga en el sujeto un beneficio directo para el sujeto del ensayo. Este fue el caso de los ensayos con atorvastatina en los que era tal la eficacia de prevención de infarto de miocardio en personas tratadas frente a las no tratadas que llevo a la suspensión del ensayo por parte de los investigadores.

Se define también al el sujeto del ensayo es la persona sana o enferma que participa en el mismo, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado. En los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes, el riesgo que estos sujetos asumen está justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad. ¿Se podría entender por sujeto de ensayo clínico los embriones humanos procedentes de un embrión de preimplantación, o el feto del que se obtienen las células germinales primordiales para aislar células germinales embrionarias?

Es importante destacar alguna diferencia en la normativa española en relación con la Directiva tras puesta en este Artículo de definiciones: Lo que en la directiva se denomina ensayo no intervencional pasa a llamare estudio observacional.

Incorpora, la normativa española la figura de un elemento de ensayo no presente en la Directiva, el Monitor del ensayo definido como profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre

el promotor y el investigador principal, cuando estos no concurren en la misma persona. Si concurren en la misma persona también debe existir esta figura. La coincidencia en la misma persona de investigador principal y promotor podría ser contradictoria con el principio de libertad de investigación e independencia del investigador principal.

Otra figura presente en la normativa española es la de Investigador coordinador esta figura no es definida por la Directiva comunitaria y es el responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en el ensayo. ¿Podría coincidir esta figura igualmente con la del promotor del ensayo, como en el caso anterior? Al respecto no especifica nada la normativa.

En nuestra normativa se contempla la creación del Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia encargado de emitir el dictamen en caso de ensayos multicéntricos sobre:

- Protocolo del ensayo.
- Idoneidad de los investigadores.
- Adecuación de las instalaciones.

Métodos y documentos utilizados para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado

En el caso de llevarse a cabo el ensayo en diferentes países de la Comunidad se emitirá un dictamen para cada uno de lo Estado miembro en los que se lleve a cabo el ensayo.

Incompatibilidades de los miembros de Comités Éticos de Investigación Clínica.

En relación con la mención de incompatibilidad de los miembros del Comité ético de investigación Clínica de acuerdo con el artículo 4 de la Ley del Medicamento con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y producto sanitarios, la legislación debería contemplar esta misma incompatibilidad para los familiares de primer grado de los miembros de los Comité éticos dado que estas posibles coincidencias en el caso de los familiares de primer grado también podrían afectar a la independencia de la decisiones de los miembros de los Comités éticos de investigación.

Disposiciones españolas

Constitución Española de 27 de diciembre de 1978, BOE de 29 de diciembre: Art. 18.1 y 18.4

(derecho a la intimidad personal), art. 43 (derecho a la protección de la salud), art. 149.1 (competencias exclusivas del Estado).

Ley Orgánica 1/82, de 5 de mayo, BOE del 14, sobre derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen. Protección civil. Artículos 2 y 3.

Artículo 2.

1. La protección civil del honor, de la intimidad y de la propia imagen quedará delimitada por las leyes y por los usos sociales atendiendo al ámbito que, por sus propios actos, mantenga cada persona reservado para sí misma o su familia.

2. No se apreciará la existencia de intromisión ilegítima en el ámbito protegido cuando estuviere expresamente autorizada por ley o cuando el titular del derecho hubiese otorgado al efecto su consentimiento expreso.

3. El consentimiento a que se refiere el párrafo anterior será revocable en cualquier momento, pero habrán de indemnizarse, en su caso, los daños y perjuicios causados, incluyendo en ellos las expectativas justificadas.

Artículo 3.

1. El consentimiento de los menores e incapaces deberá presentarse por ellos mismos si sus condiciones de madurez lo permiten, de acuerdo con la legislación civil.

2. En los restantes casos, el consentimiento habrá de otorgarse mediante escrito por su representante legal, quien estará obligado a poner en conocimiento previo del Ministerio Fiscal el consentimiento proyectado. Si en el plazo de ocho días el Ministerio Fiscal se opusiere, resolverá el Juez.

Ley 26/1984, de 19 de julio, BOE del 24 de julio, General para la defensa de los consumidores y usuarios: Artículos tercero, quinto y decimotercero 1e).

Artículo 5.

k) La obligación de que las especialidades farmacéuticas se presenten envasadas y cerradas con sistemas apropiados aportando en sus envases o prospectos información sobre composición, indicaciones y efectos adversos, modo de empleo y caducidad, de suerte que los profesionales sanitarios sean convenientemente informados y se garantice la seguridad, especialmente de la infancia, y se promueva la salud

de los ciudadanos.

Ley 14/1986 de 25 de abril, BOE del 29, general de sanidad. Arts. 10.2, 61 y 95.4

Artículo 10.

Todos tienen los siguientes derechos con respecto a las distintas administraciones públicas sanitarias:

2. A la información sobre los servicios sanitarios a que puede acceder y sobre los requisitos necesarios para su uso.

14. A obtener los medicamentos y productos sanitarios que se consideren necesarios para promover, conservar o restablecer su salud, en los términos que reglamentariamente se establezcan por la Administración del Estado.

Artículo 61.

En cada Área de Salud debe procurarse la máxima integración de la información relativa a cada paciente, por lo que el principio de historia clínico-sanitaria única por cada uno deberá mantenerse, al menos, dentro de los límites de cada institución asistencial. Estará a disposición de los enfermos y de los facultativos que directamente estén implicados en el diagnóstico y el tratamiento del enfermo, así como a efectos de inspección médica o para fines científicos, debiendo quedar plenamente garantizados el derecho del enfermo a su intimidad personal y familiar y el deber de guardar el secreto por quien, en virtud de sus competencias, tenga acceso a la historia clínica. Los poderes públicos adoptarán las medidas precisas para garantizar dichos derechos y deberes.

Artículo 95.4.

El procedimiento de autorización asegurará que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza, estabilidad e información que marquen la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones que sean de aplicación. En especial se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados.

Artículo 98.

1. El gobierno codificará las normas de calidad de los medicamentos obligatorias en España.

2. El Formulario Nacional contendrá las directrices según las cuales se prepararán, siempre con sustancias de acción e indicación reconocidas, las fórmulas magistrales por los farmacéuticos en sus oficinas de farmacia

Artículo 99

Los importadores, fabricantes y profesionales sanitarios tienen la obligación de comunicar los efectos adversos causados por medicamentos y otros productos sanitarios, cuando de ellos pueda derivarse un peligro para la vida o salud de los pacientes

Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento. Art 8.11, 59 a 69, modificada por Leyes 22/93, de 29 de diciembre, 13/96, de 30 de diciembre, 66/97, de 30 de diciembre, 55/99 de 29 de diciembre, 14/2000 de 29 de diciembre, 39/2002, de 28 de octubre, 53/2002, de 30 de diciembre de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, BOE N° 313 de 31 de diciembre de 2002. y 62/2003, de 30 de diciembre.

La última modificación Ley 53/2002 ha sido necesaria con el fin de trasponer a nuestra legislación la Directiva comunitaria sobre ensayos clínicos y ha sido traspuesta en forma de Real Decreto

RD 561/1993 de 16 de abril, BOE de 13 de mayo, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

RD 767/1993, de 21 de mayo, BOE de 2 de julio, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (Modificado por RD 2000/1995, de 7 de diciembre, BOE de 12 de enero de 1996): Anexo 2, cuarta parte, documentación clínica, apartado G (documentos para solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales).

REAL DECRETO 223/2004 de 6 de febrero (BOE del 7) por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, BOE del 14, de protección de datos de carácter personal.

Real Decreto 520/1999 que aprueba los Estatutos de la Agencia Española del Medicamento.

CIRCULARES

Circular 15/2001, de la Agencia Española del Medicamento, sobre aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Circular 12/92, de 20 de julio, de la Dirección

General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre Bases de datos de Ensayos Clínicos (el anexo 1 de la Circular establece las normas a seguir para la asignación del Código del Protocolo (CP).

Circular 12/93, de 28 de julio de "1992" (así lo indica la Circular) de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces.

Circular 29/94, de 15 de diciembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, con instrucciones para el cumplimiento del RD 2236/1993. En el Anexo III da relación de excipientes de declaración obligatoria en el material de embalaje con la norma que lo establece. (Es necesario tenerla en cuenta para la cumplimentación del protocolo y el etiquetado de muestras).

Circular 8/94, de 2 de marzo, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos. Parte 1ª: Producto en Fase de Investigación Clínica. Parte 2ª: Ensayos Clínicos.

Circular 18/96, de 25 de septiembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre procedimiento de tramitación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos (RD.561/1993). Aclaración: Cuando la Circular dice podrá ser presentada a la DGFP, actualmente es Agencia Española del Medicamento.

DISPOSICIONES UNIÓN EUROPEA

Directiva 2001/83/CEE de 6 de noviembre de 2001, DOCE del 28, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, DOCE del 30 de abril, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano

Directiva 75/318/CEE, del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas. El anexo fue modificado por Directiva 91/507/CEE de la

Comisión: Cuarta parte (Documentación clínica) apartado G (documentación para solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales). Coincide con el RD767/1993.

Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001, DOCE L 121, de 1 de mayo, relativa a las disposiciones legales, reglamentarias, administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre, DOCE L262, de 14 de octubre, 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

Directiva 95/46/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre, DOCE L 281, de 23 de noviembre, 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.

Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999, DOCE L 18, de 22 de enero del 2000, sobre medicamentos huérfanos: Artículos 6 y 9.

Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril, DOCE L 103, de 28 de abril del 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": Artículo 2.4.

Documentos

1. CPMP/ICH/2711/99, Note for guidance on clinical investigation of medical products in the pediatric population. ICH Topic E11. Clinical Investigation for Medicinal Products in the pediatric population.
2. CPMP/ICH/291/95. Note for guidance on general considerations for clinical trials. ICH Topic E8, 17 de julio de 1997, General considerations for clinical trials.
3. CPMP/ICH/135/95, Note for Guidance on Good Clinical Practice.
4. CPMP/ICH/137/95. Note for guidance on structure and content of clinical study reports. ICH Topic E3, 30 de noviembre de 95. Structure and content of clinical study reports.
5. CPMP/ICH/363/96. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. ICH Topic E9, de 5 de 1998. Statistical Principles for Clinical Trials.
6. CPMP/EWP/462/95. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Londres 17 de marzo de 1997.

Bibliografía

1. CALDWELL, H.Y. Clinical trials in children. *The Lancet* 2004; 364 :803-811.
2. IDOATE, A.; IDOPE A. Investigación y ensayos clínicos. Farmacia Hospitalaria. Tomo I 3ª Ed. SCM. Doyma. Madrid. 2002: 325-344
3. LAPORTE. JR PRINCIPIOS BÁSICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA. (Diponible 1 de Enero de 2005) <http://www.icf.uab.es/l libre/Cap-5.htm>
4. MURO BRUSSI, M. Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real Decreto, viejos conceptos. *An Pediatric (Barc)* 2004; 61 (5): 387-389
5. TOLLMAN, S.M. What are the effects of the fifth revision of the Declaration of Helsinki? *BMJ.* 2001; 323:1417-1423
6. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión 15 de julio 2004). Ministerio de Sanidad y Consumo:
7. Agencia Española del Medicamento. Disponible (12 de agosto de 2004) <http://www.msc.es>
8. Ensayos clínicos. Diponible (1 de Enero de 2005) <http://www.ub.es/legmh/ereensay.htm>