



Universidad
de Alcalá

La cuestión del seguro en los ensayos clínicos

Prof. Dr. Miguel A. Ramiro Avilés

Facultad de Derecho

CEI Universidad de Alcalá

CEIC-R Comunidad de Madrid

CEIC Hospital Universitario de Getafe

miguelangel.ramiro@uah.es

<https://uah.academia.edu/MiguelAngelRamiro>

Introducción

- * Cuestiones que han de analizarse cuando se plantea de qué manera debe regularse (por la Ética o por el Derecho) la compensación de los daños producidos a las personas que participan en la IBC
 - * singularidad del objetivo de la IBC frente a la PCH;
 - * daños que sin mediar negligencia pueden producirse;
 - * delimitación del principio de autonomía: ¿cuánto riesgo puede consentir una persona?
 - * equilibrio entre el principio de autonomía y el principio de justicia;
 - * elementos que integran la escala de valoración del riesgo y cómo deben ponderarse;
 - * la obligación moral de la sociedad de compensar a aquellas personas que son dañadas por participar en una actividad que va a redundar en un hipotético futuro beneficio para la sociedad reduciendo las tasas de mortalidad, morbilidad, discapacidad y dependencia de determinadas enfermedades.

1. La regulación vigente en España

- * Art 61 Ley 29/2006, Garantía y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios
- * Art 18 Ley 14/2007, Investigación Biomédica
- * Art 8 RD 223/2004, Ensayos Clínicos
 - * Todos establecen una CLÁUSULA GENERAL: antes de comenzar la IB se debe proceder al aseguramiento de los daños y perjuicios que pudieran derivarse.
 - * La regulación más pormenorizada está en el RD 223/2004

2. El aseguramiento del daño en el RD 223/2004

- * RD 223/2004 – Aseguramiento del daño
 - * Cláusula general: art. 8.1, primer inciso
 - * Cláusula de excepción: art. 8.1, segundo inciso, y art 8.7
 - * Cláusula de exclusión: art. 8.5

2.1 Cláusula General

- * Art 8.1, primer inciso: *sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse*
 - * No tiene en cuenta si los participantes de investigación son sujetos sanos o son pacientes.
 - * No tiene en cuenta la fase clínica del ensayo
 - * No contempla una buena evaluación del riesgo (*risk-based evaluation*)
 - * sponsor type and experience (commercial, non-commercial, established, start-up), product class (ATMP, biotech products, blood products, vaccines, antigens, chemically synthesized MP, herbal medicinal products, radiopharmaceuticals, agents for diagnostic use), development stage (phase 1-3, phase 4), scientific novelty (mechanism of action, galenic formulation, route of administration), disease and population characteristics (vulnerable patient populations, seriousness of disease), trial methodology (retrospective, prospective, randomization, blinding, size, nature of endpoints) (Hartmann, Hartmann-Vareilles, *Drug Inf J* 2012)

- * El aseguramiento del daño tiene un control indirecto (AEMPS, art. 20.2 RD 223/2004) y un control directo (CEIC, arts. 16.2.g y 17.1.j RD 223/2004)
 - * Antes de emitir un dictamen, el CEIC deberá considerar
 - * Existe una póliza de seguro
 - * La póliza cubre los riesgos del ECM
 - * Proporciona una compensación adecuada
 - * La Hoja de Información al Participante detalla correctamente esos aspectos
 - * Si se incumple esa tarea, entonces estamos ante un caso de *bioethical malpractice* (Freedman, Glass, *L. Med. & Health Care* 1990)
 - * Incremento litigiosidad, posibilidad de demandar al CEIC (Mello *et al.*, *Ann Intern Med* 2003; Morreim, *J Law Med Ethics* 2004)
 - * Casos *Robertson et al. vs McGee et al.* y *Grimes vs. Kennedy-Krieger Foundation* (Shaul, Birenbaum, Evan, *BMC Medical Ethics* 2005)

2.2 Cláusula de Excepción

- * Art. 8.1, inciso segundo: *salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica médica habitual.*
 - * Si se cumplen acumulativamente los tres requisitos, se puede excepcionar la cláusula general

- 
- * *Art. 8.7: cuando el promotor e investigador sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.*
 - * Una de las críticas más recurrentes a la Directiva 2001/20/EC ha sido no haber incluido una cláusula de excepción para salvaguardar la investigación biomédica clínica independiente

- * No obstante, aunque se haya autorizado la realización del ensayo clínico sin la contratación de un seguro, si se produjesen daños o se derivasen perjuicios económicos, el art. 8.3 dispone, con el fin de proteger los derechos e intereses legítimos de las personas afectadas, que el promotor, el investigador principal y el hospital o centro en que se hubiera realizado la investigación serán responsables solidarios, sin necesidad de que medie culpa.
- * No se podrá utilizar como eximente de responsabilidad el hecho de que haya sido autorizado por la Administración o que haya sido emitido un dictamen favorable por parte del CEIC.

2.3 Cláusula de Exclusión

- * *Art. 8.5: serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o el estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evaluación propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento*
- * *La variable más importante (incluso en término de equidad/ justicia) es cómo se define daño indemnizable (Resnik, *J Legal Med* 2006)*

- * La cláusula de exclusión define los daños y perjuicios indemnizables y el origen que deben tener.
- * Debe haberse producido un menoscabo en la salud o estado físico
 - * Desde daños relativamente pequeños (una herida se infecta) hasta daños más serios (discapacidad temporal) y daños catastróficos (muerte)
 - * Deja fuera los daños morales
- * El menoscabo debe ser atribuible al ECM
 - * Daños antijurídicos: el sujeto no tiene el deber de soportarlos.

- * El art. 8.5 acertadamente excluye de la indemnización los menoscabos que no tienen su origen o no están causados por el ECM
- * Dificultad de determinar el origen, especialmente si se trata de ECM en enfermedades graves, con alta tasa de mortalidad en el corto plazo o con complicaciones graves (Scott, *J Law Med Ethics* 2003)
- * Presunción del origen del daño – Inversión de la carga de la prueba (art 8, apartados 3 y 4)

- * El camino a la compensación se topa con un problema debido a la redacción del art. 8.5
 - * ¿qué se entiende por medicación prescrita para dicha patología? (De Abajo *et al.*, *Med Clin-Barcelona* 2012)
 - * La medicación prescrita es la medicación de base
 - * La medicación prescrita es el medicamento en investigación
 - * Optar por una u otra interpretación tiene consecuencias muy distintas para el sujeto de investigación que ha sufrido un daño en el ECM cuando tiene que reclamar la indemnización.

2.3.1 La medicación prescrita es la medicación de base

- * Se tratará de un medicamento autorizado, que incluso puede formar parte de uno de los brazos de investigación como comparador.
- * El medicamento en investigación no puede prescribirse ya que sus efectos terapéuticos no están probados, la asignación a una determinada pauta está aleatorizada y no se busca un efecto terapéutico.
- * Dependiendo de la fase en que se encuentre el ensayo, se desconocen sus reacciones adversas.
- * Distinta antijuridicidad de los daños producidos por medicamentos en investigación y por medicamentos autorizados.

2.3.2 La medicación prescrita es el medicamento en investigación

- * Art 8.5 hace referencia a ‘reacción adversa’
 - * Art 2.p, *toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada*
 - * Es un concepto más restringido que el de ‘acontecimiento adverso’: *cualquier incidencia perjudicial para la salud del paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento (art. 2.o)*
 - * La antijuridicidad de los daños producidos por un medicamento autorizado y un medicamento en investigación es idéntica: el sujeto de investigación tendría el deber de soportar y no sería indemnizado por las lesiones producidas por el medicamento en investigación si éstas han sido consignadas en la hoja de información.

- 
- * La opción 2.3.2 es por la que se decantan la AEMPS y las compañías aseguradoras (De Abajo *et al.*, *Med Clin-Barcelona* 2012) y es la incluida en la propuesta de reforma del RD 223/2004.
 - * Esa opción afecta seriamente a los derechos de las personas (Informe CBE) que participan en la IB pues se pretende pasar de una responsabilidad objetiva (basada en la no-culpa) a una responsabilidad subjetiva (basada en la negligencia).

3. Responsabilidad objetiva en el RD 223/2004

- * La legislación española sobre aseguramiento del daño en la IB se basa en la RESPONSABILIDAD OBJETIVA
 - * Principio de la no-culpa / No-fault compensation system
 - * Una persona que haya participado en la IB obtendrá una compensación por los daños sufridos si se prueba la relación de causalidad entre el daño y el ECM, sin necesidad de probar la negligencia del investigador.
 - * Caso TGN1412 (Ferguson, *Med Law R* 2008)
- * Este principio se quiere cambiar en la propuesta de reforma del RD 223/2004 <https://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclinicasm.pdf> (consultada 27/02/2014)
 - * Silencio en Directiva 2001/20/EC y en el proyecto de Reglamento sobre ECM
 - * Doble estándar normativo (Macklin, *Double Standards in Medical Research in Developing Countries* 2004)
 - * Distorsión de la competencia en la UE

- 
- * ¿En qué podemos basarnos para decir que el RD 223/2004 establece una responsabilidad objetiva y que el nuevo RD debería mantenerla?
 - * Argumentos Legales
 - * Argumentos de Derecho Comparado
 - * Argumentos de Ética de la Investigación

3.1 Argumentos Legales

- * Art. 8.3 RD 223/2004 (y también art. 61.2 Ley 29/2006): cuando el seguro no cubra todos los daños causados, se declaran responsables solidarios, y sin necesidad que medie culpa, al promotor, al investigador y al hospital.
 - * La misma previsión se mantiene en el art. 9.5 Proyecto de Reforma.
- * En el RD 223/2004 en ningún momento se exige demostrar la culpabilidad/negligencia, sólo exige relación de causalidad entre el daño y el medicamento en investigación (cláusula de exclusión)
- * Directiva 85/374/ECC: salvando la diferencia entre medicamento en investigación y medicamento autorizado, responsabilidad objetiva en los productos defectuosos.
- * Los elementos de la responsabilidad civil por daños en la PCH no son aplicables en la IB (Morreim, *J Law Med Ethics* 2004)
 - * ¿cómo es posible demostrar negligencia si se aplica correctamente el protocolo de investigación aprobado por el CEIC y en la hoja de información se detallan las reacciones adversas?

3.2 Argumentos de Derecho Comparado

- * Alemania, art 40 (1) 8, *Arzneimittelgesetz*: clinical trial of a medicinal product may only be conducted on human beings if and as long as *in the event that a person is killed or a person's body or health is injured during the course of the clinical trial, an insurance policy which provides benefits, even when no one else is liable for the damage, exists*
- * Belgium, art. 29, *Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine*: promoter assumes, even without fault, liability for damage to participant related directly or indirectly to experimentation, and that any contractual provision to restrict this responsibility is invalid
- * UK, art. 15 (5) (i), *Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations*
 - * Association of British Pharmaceutical Industry, *Insurance and Compensation in the Event of Injury in Phase 1 Clinical Trials (2012)*: *the pharmaceutical industry in the UK has, for over 30 years, accepted on ethical grounds, an obligation to compensate even where legal liability under general law could not be established (...)*

3.3 Argumentos de Ética de la Investigación

- * La propuesta de reforma del RD 223/2004 parece que no tiene en cuenta la diferencia entre la IB y la PCH
 - * obtener información vs. finalidad terapéutica
 - * tratamiento aleatorizado vs. mejor tratamiento posible
- * La propuesta de reforma del RD 223/2004 se centra en el principio de autonomía, olvidando la importancia que tiene el principio de justicia (Childress, *Hastings Cent Rep* 1976)
 - * Problema teórico: la autonomía de la voluntad no puede afectar a la obligación moral de compensar a las personas que son dañadas por participar en una actividad de beneficio social
 - * Problema empírico: la información requiere un conocimiento legal avanzado (Paasche-Orlow *et al.*, *New Engl J Med* 2003)
 - * Justicia compensatoria: indemniza aquellos daños que se producen aunque no exista negligencia (culpa)

Conclusión

Paving the road to negligence

- * En Estados Unidos, donde no existe la obligación de contratar un seguro que cubra los daños que se puedan producir en un ECM (45 CFR 46.116 (a) (6)), se lleva desde 1982 tratando de salir de un sistema basado en la negligencia (Elliot, *New Engl J Med* 2012)
 - * *the failure to resolve the issue not only exposes subjects of research to a possible wrong, it exposes the entire research enterprise to the public recrimination that could follow from one or a series of uncompensated injuries to subjects (...) If, then, research injuries come to public attention yet remain uncompensated, public support for research with human subjects might be reduced (President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, *Compensating for Research Injuries – The Ethical and Legal Implications of Programs to Redress Injured Subject*, 1982).*
 - * *potential human research subjects may be more likely to agree to serve if they know they will be taken care of it in the event that they are harmed as a direct result of their participation. In an era in which the recruitment of adequate numbers of research subject continues to be a major challenge, this could be significant (Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, *Moral Science – Protecting Participants in Human Subjects Research*, 2011)*

- * La propuesta de reforma del RD 223/2004 conduce a un sistema en el que los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en la IBC no estarán adecuadamente protegidos.
- * Como ha dicho el CBE en su Informe de 2013 sobre el proyecto de reforma del RD de Ensayos Clínicos:
 - * *¿Mejoría el régimen de garantías para los sujetos el proyecto del que se nos ha dado traslado respecto del marco jurídico vigente? Pues bien, entendemos que el proyecto introduce algunas novedades que podrían afectar a tales derechos de los sujetos o, en su caso, suponer una protección menos reforzada de los mismos (...)*



Universidad
de Alcalá

Gracias por su atención

miguelangel.ramiro@uah.es

<https://uah.academia.edu/MiguelAngelRamiro>