

Congreso
ANCEI

Madrid, 17 de octubre de 2014

Libro de **PONENCIAS** y **COMUNICACIONES**



Asociación Nacional de
Comités de Ética de la Investigación



Congreso
ANCEI

Madrid, 17 de octubre de 2014

Libro de **PONENCIAS** y **COMUNICACIONES**



Asociación Nacional de
Comités de Ética de la Investigación

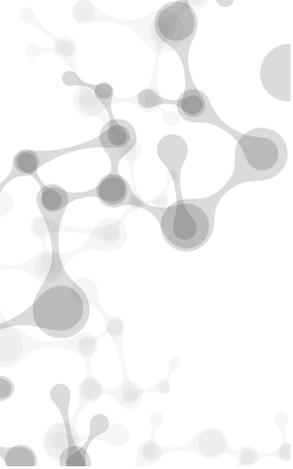
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear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

© 2014 ANCEI y sus autores

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16270-08-8

Depósito legal: M-28841-2014



Presentación

La Junta Directiva de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI) ha preparado, con mucha dedicación e ilusión, este I Congreso de ANCEI en el que hemos querido que todo el protagonismo lo tengan los comités (CEIC y CEI) de las diferentes Comunidades Autónomas.

Por ello, se programó el mayor número posible de intervenciones –tanto de CEIC y como CEI– con diferente ámbito de actuación y experiencia, agrupadas en tres grandes bloques: actividad (memorias), funcionamiento (procedimientos normalizados de trabajo) y aspectos prácticos (análisis de casos). Los ponentes, todos ellos socios de ANCEI, nos aportan algunos datos e información de su propia experiencia, y realizan una serie de reflexiones que, partiendo del origen de los CEIC en España –ligados a la legislación de medicamentos–, contextualizan la situación actual y analizan lo que puede suponer la entrada en vigor del nuevo Reglamento Europeo, y lo que debería contemplarse en los proyectos de Real Decreto en trámite (a nivel nacional).

El tiempo reservado para comunicaciones libres nos ha dado la oportunidad de conocer otros aspectos del trabajo de los Comités, como comprobar si los pacientes realmente entienden lo que se les informa antes de otorgar su consentimiento para participar en un estudio; si los resultados de los estudios “aprobados” por el CEIC finalmente se publican; o conocer la problemática del sistema de indemnización en los ensayos clínicos con medicamentos, por poner algunos ejemplos.

La inclusión, en el programa, de ponentes de algunos países europeos, con modelos organizativos para los comités de ética de la investigación (*Research Ethics Committees*) diferentes al nuestro (legislación básica de ámbito nacional, pero acreditaciones por las Comunidades Autónomas) nos da la oportunidad de intercambiar experiencias y aprender de ellas, de cara al futuro próximo.

En este sentido, la ponencia del Presidente de la Red Europea de Comités (*European Network of Research Ethics Committees –EUREC–*) organización financiada con fondos públicos europeos, constituida para dar apoyo a los Comités de Ética de la Investigación en Europa, y de la que ANCEI forma parte y con la que colabora en cuantas actividades orga-

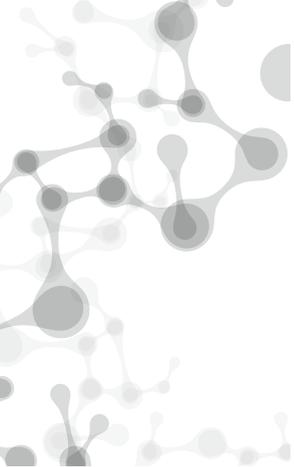
niza, nos pone al día sobre el papel de esta Red Europea, y su implicación en la formación de los miembros de los CEI, como objetivo compartido con ANCEI, además de ayudarnos a planificar actuaciones futuras en colaboración.

Como colofón, en la Conferencia Magistral, el Director del Espacio Europeo de Investigación (*European Research Area –ERA–*) de la Comisión Europea, con amplia experiencia en el campo de la Ética y la Investigación a nivel europeo, diserta sobre el papel de los CEI en Europa y su relación con el Espacio Europeo de Investigación.

Solo nos queda dejar constancia de nuestro más sincero agradecimiento a todos los que, con su dedicación, esfuerzo e ilusión, de una forma u otra, han contribuido al éxito del Congreso: ponentes, congresistas, comités organizador y científico, patrocinadores y secretaría técnica.

Y nuestro reconocimiento para todas las personas que, –día a día– en los CEIC y CEI, trabajan para mejorar la calidad de la investigación biomédica, pero asegurando que se cumplen los principios éticos básicos y se respetan los Derechos Humanos. Muchas gracias a todos.

Inés Galende
Presidenta de ANCEI



Congreso ANCEI

Madrid, 17 de octubre de 2014

10:00 INAUGURACIÓN Y BIENVENIDA

10:30 COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN: SITUACIÓN ACTUAL Introducción a la Jornada

Juan Luis Moreno. *Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.*

- **Memorias de actividad de los CEI**

Moderadora: **Coloma Moreno** (*CEIC Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona*).

Ponentes: **Jesús López-Torres** (*CEIC Complejo Hospitalario Universitario de Albacete*).

Santos Puerta Cruz (*Oficina Técnica del CEIC Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*).

Isabel López-Abadía (*CEI Universidad del País Vasco*).

- **Procedimientos Normalizados de Trabajo: Cómo aumentar la eficiencia**

Moderador: **Alexis Rodríguez**. (*CEIC Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*).

Ponentes: **Francisco Manuel Luque Martínez**. (*CEIC Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*).

María González Hinjos. (*Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón*).

Ana López Andrés. (*CEIC Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona*).

11:30 Pausa para café

12:00 CASOS PRÁCTICOS PARA EL APRENDIZAJE

- **Problemas éticos. A propósito de un caso**

Moderador: **Olga Díaz De Rada**. (*CEIC Comunidad Foralde Navarra*).

Ponentes: **Adela Cañete Nieto**. (*CEIC Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*).

Carmen Ventura Gómez. (*CEI del Biobanco del SSPA - CCEIBA*).

Itziar de Pablo López de Abechucu. (*CEIC Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*).

12:30 LOS CEI EN EUROPA*

Moderador: **Francisco Abad** (*CEIC Hospital Universitario de La Princesa. Madrid*)

- **Los Comités de Ética de la Investigación en Holanda**. *Saskia De Weerd. Holanda.*

- Los Comités de Ética de la Investigación en Francia. *Sylvie Hansel. Francia.*
- Nuevos retos para EUREC. *Elmar Doppelfeld. Alemania.*

**Sesión con traducción simultánea*

13:30 Pausa Comida

15:00 COMUNICACIONES LIBRES

16:00 CONFERENCIA MAGISTRAL:

El Espacio Europeo de Investigación y los CEI

Octavi Quintana-Trías. *Director "European Research Area" (DG Research and Innovation) European Commission.*

17:10 Clausura

17:45 Asamblea de ANCEI

PONENTES:

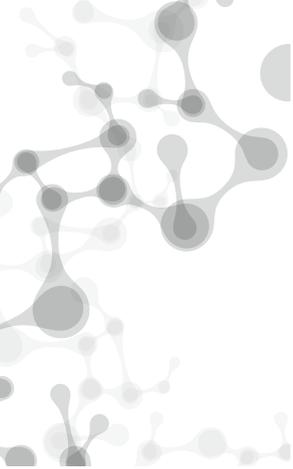
- **FRANCISCO ABAD SANTOS.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Presidente del CEIC Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.
- **ADELA CAÑETE NIETO.** Médico especialista en Pediatría (Oncología Pediátrica). CEIC Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
- **OLGA DÍAZ DE RADA.** Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.
- **ELMAR DOPPELFELD.** *Prof. Dr. med. Chair of European Network of Research Ethics Committees (EUREC). Permanent Working Party of Research Ethics Committees in Germany.*
- **MARÍA GONZÁLEZ HINJOS.** Farmacéutica. Secretaria Técnica del CEIC de Aragón.
- **SYLVIE HANSEL.** *Prof. Dr. Professeur de pharmacie clinique-Praticien hospitalier chez CHRU Montpellier. Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée IV. Montpellier - France.*
- **ISABEL LÓPEZ-ABADÍA.** Médico especialista en Medicina Legal y Licenciada en Derecho. Vocal del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Universidad del País Vasco.
- **ANA LÓPEZ ANDRÉS.** Médico especialista en Farmacología Clínica Secretaria del CEIC del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.
- **JESÚS LÓPEZ-TORRES HIDALGO.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Vocal del CEIC del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- **FRANCISCO MANUEL LUQUE MARTÍNEZ.** Farmacéutico. Vocal del CEIC del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y del Complejo Hospitalario de Jaén.
- **COLOMA MORENO QUIROGA.** Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Secretaria del CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.
- **JUAN LUIS MORENO GONZÁLEZ.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Responsable del Centro Coordinador de CEIC. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid.
- **ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Vocal del CEIC Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- **SANTOS PUERTA CRUZ.** Secretaria Técnica del CEIC del HGU Gregorio Marañón. Fundación de Investigación Biomédica Gregorio Marañón. Madrid.
- **OCTAVI QUINTANA-TRÍAS.** Médico especialista en Cuidados Intensivos. *Vice-Chair of the European Group of Ethics (1994-2001) and Chair of the Steering Committee on Bioethics of the Council of Europe (1992-1995) Director of the European Research Area. Directorate-General for Research and Innovation of the European Commission. Brussels.*
- **ALEXIS RODRÍGUEZ GALLEGU.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Vocal del CEIC Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
- **CARMEN VENTURA GÓMEZ.** Química especialista en Bioquímica. CEI del Biobanco del SSPA - CCEIBA.
- **SASKIA DE WEERD-HAMER.** *Master of Law, Secretary of a Regional and accredited Medical Ethical Review Board. St. Antonius Hospital. Nieuwegein, Netherlands.*

COMITÉ ORGANIZADOR:

Inés Galende Domínguez
M^a Concepción Martín Arribas
César Loris Pablo
Emma Fernández de Uzquiano
Iciar Alfonso Farnós
Pablo Ferrer Salvans
Juan Luis Moreno
Francisco Abad Santos
Santos Puerta Cruz
Itziar de Pablo López de Abechuco

COMITÉ CIENTÍFICO:

Iciar Alfonso Farnós
Emma Fernández de Uzquiano
Inés Galende Domínguez
Antonio Velázquez
Joan Costa Pagés
Jesús Íñigo Martínez
María Jesús Marcos Muñoz
Fernando García López
Coloma Moreno Quiroga
Rosario Madero Jarabo



Índice

PONENCIAS

1. Memorias de actividad de los comités de ética de la investigación 3
Coloma Moreno Quiroga
2. Memoria de actividad del CEI: una fuente de información sobre investigación clínica independiente en el área de salud 7
Jesús López-Torres Hidalgo
3. Memoria de actividad de un Comité de Ética de Investigación Clínica. El CEIC del HGU Gregorio Marañón de Madrid 11
Santos Puerta Cruz
4. Memoria de actividad de un Comité de Ética de la Investigación Universitario. El CEISH de la Universidad del País Vasco/EHU 17
Isabel López-Abadía
5. Procedimientos normalizados de trabajo: cómo aumentar la eficiencia 23
Alexis Rodríguez Gallego
6. Cómo aumentar la eficiencia de los CEI: una propuesta de App 29
Francisco Manuel Luque Martínez
7. El sistema de gestión de calidad: influencia sobre la eficiencia del CEIC 37
María González Hinjos, María Rodríguez Velasco
8. Los PNT del CEIC del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol: retos y oportunidades de la transición a CEI y CEIm 43
Anna López Andrés
9. Ensayos clínicos fases I y II. Hoja de información al paciente y consentimiento informado. 49
Olga Díaz de Rada
10. El ensayo clínico en oncología pediátrica y los CEI 51
Adela Cañete Nieto
11. Ética y biobancos. El biobanco del Sistema Sanitario Público Andaluz 55
Carmen Ventura Gómez

12. Ensayos clínicos con dudoso beneficio clínico para el paciente.	63
<i>I. de Pablo, M.A. Gálvez, M. Aguilar, M. Serrano, M. del Álamo, A. Revilla, M. Rodríguez</i>	
13. Los CEI en Europa: situación en España.	67
<i>Francisco Abad Santos</i>	
14. The REC's in the Netherlands	73
<i>Saskia de Weerd-Hamer</i>	
15. New challenges for EUREC.	77
<i>Elmar Doppelfeld</i>	

CONFERENCIA MAGISTRAL

• El Espacio Europeo de Investigación y los CEI	83
<i>Octavi Quintana-Trías</i>	

COMUNICACIONES

• Evolución de la actividad investigadora del CEIC: análisis cuali-cuantitativo	91
<i>L. Chocarro, J. Asensio, M. Ramírez</i>	
• Análisis de la actividad del CEIC HGUCR (2008-2013).	93
<i>E. Segura Molina, A. Ambrós Checa</i>	
• Pautas administrativas a seguir en la investigación clínica en la Comunitat Valenciana.	95
<i>B. Pedros Mari, M.P. Sánchez Clemente, R. Uso Talamantes, J.L. Trillo Mata, F. Gómez Pajares</i>	
• Evolución actividad CEIC HGMC en el periodo 2008-2013	97
<i>E. Segura Molina, L. Sánchez, F. Pérez Roldán</i>	
• Nivel de información recibido y comprendido en pacientes que participan en ensayos clínicos oncológicos.	99
<i>M. Solanilla, L. Rumi, A. Zapata, A. Moroba, V. Martínez, X. Gómez</i>	
• El programa de estudios clínicos de medicamentos y productos sanitarios de la Comunitat Valenciana (PECME)	101
<i>M.P. Sánchez Clemente, B. Pedros Mari, R. Uso Talamantes, J.L. Trillo Mata</i>	
• Problemática del sistema de indemnización en ensayos clínicos en España	103
<i>E. Asensi Pallarés, P. Montalvo Rebuella</i>	
• Experiencia de un CEIC en un estudio promovido por la AEMPS para integrar el dictamen del CEIC en el informe de evaluación de ensayos clínicos.	111
<i>A. Rodríguez, M. Navarro, E. Cucurull, X. Ramió, I. Fuentes</i>	
• Comparativa y valoración de la calidad de los protocolos de estudios autorizados por un CEIC y la publicación de sus resultados	115
<i>A. Hernández Gil, M. Rodríguez Velasco, I. Alfonso Farnós, J.I. Betolaza</i>	

Ponencias



Memorias de actividad de los comités de ética de la investigación

Coloma Moreno Quiroga

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Secretaria del CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

A modo general, las memorias de actividad son documentos de elaboración periódica que describen y resumen diversos aspectos de entidades o empresas, con la finalidad de dar a conocer a terceros la organización y las características de los productos o servicios que ofrecen. Estos documentos pueden ir dirigidos al público en general, predominando en estos casos explicaciones sobre los objetivos de la entidad y las actividades realizadas. En ocasiones las memorias pueden tener un carácter técnico y responder a criterios normativos, predominando en estos casos datos e indicadores diversos de la actividad. Las memorias de los Comités de Ética de la Investigación (CEI), suelen ser de este segundo tipo dado que la acreditación de los mismos está regulada por las Comunidades Autónomas, mediante desarrollo de las correspondientes normativas que establecen con detalle las misiones y funciones de los comités y requieren la elaboración de memorias anuales de actividad.

Las funciones de los CEI fueron definidas inicialmente para ensayos clínicos con medicamentos, pero en los últimos años se han desarrollado nuevas normativas que afectan a otros tipos de proyectos de investigación (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, RD 1716/2011 de Biobancos y Orden SAS/347/2009 para estudios posautorización de tipo observacional). De manera común a todas las normativas, el objetivo final de todas las funciones y actividades que realizan los CEI es la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales de proyectos de investigación en humanos. Para conseguir este objetivo, los CEI tienen un funcionamiento realmente complejo basado en el cumplimiento de múltiples normativas y directrices internacionales.

Dada la complejidad comentada, es imposible reflejar en las memorias todas las actividades y funciones que los Comités llevan a cabo, y el resultado suelen ser memorias con indicadores de difícil comprensión, no solo por el público en general, sino por investigadores y profesionales sanitarios en general.

Se podría considerar que el conjunto de indicadores básicos de las memorias de los CEI son:

- Datos generales descriptivos:
 - Datos de la composición del comité y posibles cambios durante el periodo de la memoria.
 - Personal administrativo o técnico de soporte que no forme parte del CEI.
 - Actividades de formación de los miembros durante el periodo de la memoria.
 - Infraestructura o posibles cambios en la misma.

- Datos de la actividad realizada:
 - Total de proyectos nuevos evaluados según tipo de proyecto y el resultado de la evaluación.
 - Modificaciones relevantes evaluadas.
 - Tipo de promotor del estudio.
 - Especialidad o área de conocimiento del proyecto.
- En el caso de los ensayos clínicos con medicamentos, se pueden añadir otros indicadores específicos como:
 - Actuación del CEI como Comité de Referencia o Implicado.
 - Fases de los ensayos evaluados.
- Otros datos de interés para todos los estudios pueden ser:
 - Características de los proyectos evaluados con estudios o subestudios genéticos o con muestras biológicas.
 - Proyectos con procedimientos invasivos.
- Sería interesante poder poner datos relacionados con el seguimiento de los estudios:
 - Proyectos activos en una fecha determinada.
 - Proyectos suspendidos, finalizados antes de tiempo, etc.

El mayor problema a la hora de elaborar los indicadores para la memoria de actividad es, sin duda, la obtención de los datos de la misma, la cual debería hacerse de manera automatizada a partir del registro sistemático y continuo de la información. Cuántos más datos

TABLA 1.

Resumen de la actividad del CEIC de la CSPT	2013	2012
Número de sesiones	23	23
Proyectos nuevos	238	200
Modificaciones relevantes valoradas	301	255
Descripción de los proyectos por tipo de investigación		
<i>Estudios experimentales</i>	91	87
Ensayos clínicos con medicamentos	73	68
CEIC de referencia	22	21
<i>Estudios no experimentales</i>	147	113
• Estudio Observacionales Post Autorización (EPA LA, SP, OD)	57	41
• Estudios No EPA	90	72
Descripción de los proyectos por tipo de promotor		
• Industria	89	91
• Promoción Interna	82	51
• Convocatorias públicas externas	12	11
• Otras/Sociedades- Grupos científicos	55	44

estén registrados, mayor será el detalle que se podrá reflejar en la memoria. En este sentido vale la pena tener en cuenta que en aquellos estudios sometidos a procesos regulatorios, como los ensayos clínicos con medicamentos, los datos deberían poder obtenerse de las bases de datos del organismo regulador, en este caso la Agencia Española del Medicamento, (AEMPS). Sería oportuno que este organismo elaborara una memoria con los datos de la actividad de que dispone y ponerla a disposición de los comités y otros actores en la investigación biomédica.

Es importante que las memorias de los CEI sean públicas, con acceso abierto a las mismas de los promotores y del público general. El medio idóneo actual son las páginas webs de los centros a los que pertenecen los comités. De esta manera queda patente una actividad importante en la investigación con humanos y muy desconocida para el público en general, que es realizada con un alto grado de rigor y calidad.

En la tabla 1, página anterior, se muestra un resumen de la memoria de actividad del CEI de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell) de los últimos dos años.

Una reflexión, a modo de conclusión...

La memoria de actividad de los Comités de Ética de Investigación actúa a modo de foto del mismo. Deben hacerse esfuerzos para que esa imagen salga “perfectamente enfocada” y permita conocer los detalles de la actividad. Para ello, es importante que los datos que se hagan constar en la memoria expresen con claridad la actividad realizada, permitiendo que sea contrastada con los datos de las memorias anteriores del mismo CEI o con la de otros comités. Esto solo será posible siempre que los indicadores sean similares año tras año para lo que debe realizarse un esfuerzo de unificación de los indicadores de todos los CEI.

Los datos de que dispone la AEMPS deberían estar accesibles para la elaboración de las memorias, así como reflejarse en una memoria propia de acceso público.



2

Memoria de actividad del CEI: una fuente de información sobre investigación clínica independiente en el área de salud

Jesús López-Torres Hidalgo

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vocal del CEIC de la Gerencia de Atención Integrada de Albacete

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) son 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 proyectos de investigación clínica. Deben estar constituidos por un número razonable de miembros que conjuntamente posean la cualificación y la experiencia necesarias para revisar y evaluar los estudios propuestos. Sus principales funciones consisten en evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los protocolos de investigación⁽¹⁾, así como el balance de beneficios y riesgos de los mismos.

Como cualquier actividad que se lleva a cabo en el ámbito clínico, la actividad de los CEI debe ser evaluada y presentada en forma de memoria de actividad con carácter periódico, generalmente anual. Su contenido debe ser el especificado en los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el correcto funcionamiento de cada CEI y debe incluir, entre otros aspectos, la composición del comité, una descripción tanto cualitativa como cuantitativa de los proyectos de investigación presentados durante el periodo evaluado y, por supuesto, el resultado de las evaluaciones realizadas, especificando el sentido de los dictámenes emitidos. Se trata, por tanto, de un documento de carácter técnico que requiere rigor en su elaboración y debe reflejar de forma pormenorizada la actividad del comité. Este documento debe estar disponible para su consulta en la correspondiente institución sanitaria.

Es probable que la memoria de actividad del CEI sea un documento escasamente consultado, sin embargo, podría constituir una importante fuente de datos a la hora de evaluar el “estado de salud” de la investigación clínica en curso dentro del área de salud correspondiente, y podría ser especialmente útil para medir la cantidad y la calidad de la investigación clínica independiente, la que puede ser definida como “investigación dirigida a mejorar la práctica clínica sin finalidad industrial o comercial”⁽²⁾, promovida por una institución pública, una fundación de investigación y/o sanitaria, una asociación, un grupo cooperativo, una sociedad científica sin ánimo de lucro, una institución asistencial del Sistema Nacional de Salud o una persona vinculada laboralmente con alguna de estas instituciones. Los investigadores independientes diseñan y llevan a cabo estudios clínicos que intentan responder a preguntas relevantes para los pacientes, pero que no suelen ser de interés para la industria farmacéutica.

Frente al predominio de los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica y de productos sanitarios, una buena parte de los estudios evaluados en el CEI corresponde a proyectos que se presentan a las convocatorias oficiales de solicitud de ayudas para la

TABLA 1. Composición y área de influencia del CEIC de Albacete (2013)

Composición	<ul style="list-style-type: none"> - 10 Facultativos de Atención Especializada - 2 Facultativos de Atención Primaria - 2 Farmacéuticos - 2 Profesores de Universidad - 1 Farmacólogo clínico - 1 Licenciado en Derecho - 2 Diplomados en Enfermería - 1 Miembro no perteneciente a profesiones sanitarias
Área de influencia	<ul style="list-style-type: none"> - Gerencia de Atención Integrada de Albacete (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete y centros de salud de Alcaadozo, Alcaraz, Balazote, Bogarra, Casas de Juan Núñez, Casas Ibáñez, Chinchilla de Montearagón, La Roda, Madrigueras, Tarazona de la Mancha, Zona 1-Hospital, Zona 2-Municipal, Zona 3-Villacerrada, Zona 4-Residencia, Zona 5, Zona 6, Zona V-B, Zona 7-Feria, Villamalea, Zona 8, Casasimarro, Iniesta y Quintanar del Rey) - Gerencia de Atención Integrada de Almansa (Hospital General de Almansa y centros de salud de Almansa, Bonete y Caudete) - Gerencia de Atención Integrada de Villarrobledo (Hospital General de Villarrobledo y centros de salud de El Bonillo, Ossa de Montiel, Villarrobledo, Munera, Las Pedroñeras, San Clemente y Sisante) - Gerencia de Atención Integrada de Hellín (Hospital de Hellín y centros de salud de Elche de la Sierra, Hellín 1, Nerpio, Ontur, Riopar, Socovos, Tobarra, Yeste y Hellín 2)

Investigación, principalmente las convocadas anualmente por el Instituto de Salud Carlos III, o por diferentes entidades financiadoras de carácter privado, proyectos de tesis doctorales o iniciativas surgidas en el medio clínico por parte de diferentes profesionales, las cuales pueden no requerir financiación para su desarrollo, pero sí la aprobación del correspondiente CEI por tratarse de proyectos de investigación llevados a cabo en seres humanos, tanto en el medio especializado como en atención primaria.

La observación clínica atenta, la curiosidad, un pensamiento científico crítico y la voluntad de resolver los interrogantes, junto al afán de mejorar el estado de los pacientes y del servicio que se ofrece, siguen siendo elementos básicos de la investigación y del progreso científico y médico⁽³⁾. Por tanto, la práctica clínica es una fuente de conocimiento incuestionable, aunque se ha señalado la disparidad existente entre los esfuerzos hacia los que se dirige el grueso de la investigación científica y los problemas de salud que se consideran más relevantes⁽⁴⁾. El Sistema Nacional de Salud debe promover la participación de los clínicos en proyectos de investigación clínica independiente, sin embargo es frecuente en las instituciones sanitarias la ausencia de evaluación sobre la relevancia y calidad de la investigación que se realiza⁽⁵⁾, y existe una escasa cultura de que la promoción de la investigación clínica de calidad y centrada en cuestiones asistenciales relevantes debe ser una parte fundamental de sus deberes éticos y profesionales. Con frecuencia se desconoce la situación en tiempo real del nivel de participación de los profesionales en este tipo de investigación, en parte porque las habituales memorias de la actividad investigadora utilizan como principal fuente de datos la producción

científica indexada en las bases de datos bibliográficos, la cual únicamente se corresponde con los resultados de investigación que fueron obtenidos durante años anteriores, condicionado por la demora en la publicación de los mismos como consecuencia del largo proceso editorial de las revistas biomédicas. Por otra parte, a partir de la información contenida en las memorias de investigación resulta difícil diferenciar las actividades que pueden ser verdaderamente catalogadas como investigación clínica independiente.

Sin embargo, mediante el proceso de evaluación de los proyectos de investigación clínica independiente que son presentados a los CEIC es posible cuantificar la actividad científica que va a ser desarrollada en los próximos años en cada área de salud, conocer cuáles son sus

TABLA 2. Datos de actividad del CEIC de Albacete en 2013 (119 proyectos evaluados)

Distribución de los proyectos evaluados	Nº (%)
Áreas temáticas:	
- Neurología	21 (17,6)
- Oncología	16 (13,4)
- Enfermería	11 (9,2)
- Cardiología	7 (5,9)
- Oftalmología	7 (5,9)
- Salud mental	7 (5,9)
- Neumología	6 (5,0)
- Ginecología y Obstetricia	5 (4,2)
- Medicina Interna	5 (4,2)
- Pediatría	5 (4,2)
- Dermatología	4 (3,4)
- Endocrinología	4 (3,4)
- Reumatología	4 (3,4)
- Otras áreas	17 (14,3)
Ámbito profesional:	
- Atención Especializada	92 (77,3)
- Enfermería	11 (9,2)
- Universidad	10 (8,4)
- Atención Primaria	6 (5,0)
Solicitud de Financiación:	
- Convocatorias de investigación de instituciones públicas	14 (11,8)
- Convocatorias de investigación de instituciones privadas	10 (8,4)
- Sin solicitud de financiación	95 (79,8)
Dictamen del CEIC:	
- Informe favorable en primera evaluación	38 (31,9)
- Informe favorable en sucesivas evaluaciones	72 (60,5)
- Informe desfavorable	9 (7,6)
Naturaleza del promotor:	
- Industria farmacéutica	71 (59,7)
- Sociedades científicas, instituciones sanitarias o universidades	11 (9,2)
- Proyectos individuales	37 (31,1)

objetivos de investigación y áreas temáticas y evaluar a priori su calidad metodológica. Como consecuencia, a partir de las memorias de actividad de los CEI también es posible –en cada institución sanitaria– identificar áreas de conocimiento y ámbitos profesionales donde existe un déficit en cuanto a participación en actividades de investigación. Asimismo, la actividad evaluadora de los comités permite aproximarse a la calidad de los diseños de investigación, la idoneidad de los investigadores e instalaciones, sus posibilidades de financiación y el potencial impacto en la práctica clínica de los resultados de investigación durante los próximos años.

El objetivo de la investigación clínica independiente debe ser la mejora de la práctica clínica, lo cual debe ser reconocido y valorado por los CEI competentes. Al respecto, sus miembros, mediante la evaluación metodológica, ética y legal de los proyectos presentados, pueden contribuir decisivamente a mejorar la calidad de las propuestas de investigación y, como consecuencia, de los estudios que se llevarán a cabo posteriormente. De ahí su responsabilidad como miembros del CEI y, especialmente, la de quienes participan en la selección de dichos miembros. Para quienes forman parte de un CEI es fundamental conocer la aplicación de los principios de bioética en la investigación clínica, y los aspectos éticos y metodológicos que se deben tener presentes en la evaluación de los proyectos de investigación. Tanto la proporción de dictámenes favorables, como el volumen de las recomendaciones dirigidas a mejorar la calidad de los proyectos de investigación evaluados, son aspectos contenidos en las memorias de actividad de los CEI que orientan sobre el nivel de implicación y compromiso con la investigación de quienes forman parte de los mismos.

Los miembros de los CEI deben considerar los protocolos de investigación independiente como propuestas dirigidas a optimizar la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud, y a mejorar la calidad de la atención sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos. Capítulo III: De los Comités Éticos de Investigación Clínica. Artículo 10. Funciones de los CEIC.
2. Conclusiones de la Jornada sobre Investigación Clínica Independiente organizadas por la Fundación AstraZeneca, celebradas en Barcelona el 27 de abril de 2006.
3. Vianney Pons JM, Rodés J, Andreu A, Arenas J. La olvidada investigación clínica. *Medicina Clínica (Barc)*. 2013; 140: 325-31.
4. Camí J. Priorización de la investigación biomédica: implicaciones para la investigación en salud pública y servicios sanitarios. *Gac Sanit* 2000; 14: 327-9.
5. López-Torres Hidalgo J. La Investigación Biomédica como respuesta a las necesidades de la Sociedad. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2005; 1: 6-8.



3

Memoria de actividad de un Comité de Ética de Investigación Clínica. El CEIC del HGU Gregorio Marañón de Madrid

Santos Puerta Cruz

Secretario técnico

Oficina Técnica del CEIC del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

INTRODUCCIÓN

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es un hospital terciario con más de cuatrocientos años de historia. Actualmente, tiene 1671 camas, y en él trabajan más de 7.500 profesionales que se reparten en más de 20 edificios, dependiendo de sus especialidades.

Es un hospital de referencia –tanto a nivel nacional como internacional– con una importante carga asistencial. Según su memoria de 2013, se llevan a cabo más de 34.000 intervenciones quirúrgicas al año. Se atienden a más de 230.000 pacientes en el Servicio de Urgencias y, aproximadamente, se realizan 870.000 consultas externas.

En el ámbito docente, interviene en la formación tanto de médicos –formación pre-grado y postgrado–, enfermeras y técnicos especialistas.

Recientemente fue acreditado, por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM) en el que participan más de 500 investigadores, incluyendo e integrando la investigación básica o preclínica, la investigación clínica, y la investigación epidemiológica y en servicios de salud. Se ha acreditado para la investigación en 7 áreas: ingeniería biomédica; enfermedades cardiovasculares; neurociencia y salud mental; enfermedades infecciosas y sida; patología del sistema inmune; oncología traslacional; patología de grandes sistemas y trasplante de órganos y grupo de enfermería.

Todos estos datos tienen especial interés para valorar la investigación clínica que se realiza en el Hospital, y que en el caso de la investigación clínica (en personas, generalmente pacientes que acuden a los distintos servicios hospitalarios a recibir asistencia) ha de ser evaluada por el CEIC.

DATOS DE ACTIVIDAD DEL CEIC

En la figura 1 se observa como la actividad realizada va incrementándose a lo largo de los últimos años, llegando a ser más de 400 los protocolos evaluados por el CEIC en el año 2013.

También es llamativo que, centrándonos en la actividad del CEIC en el último año -memoria de actividad 2013- la proporción de ensayos clínicos (promovidos por la industria farmacéutica principalmente), es solo un tercio de la actividad del CEIC (Fig. 2).

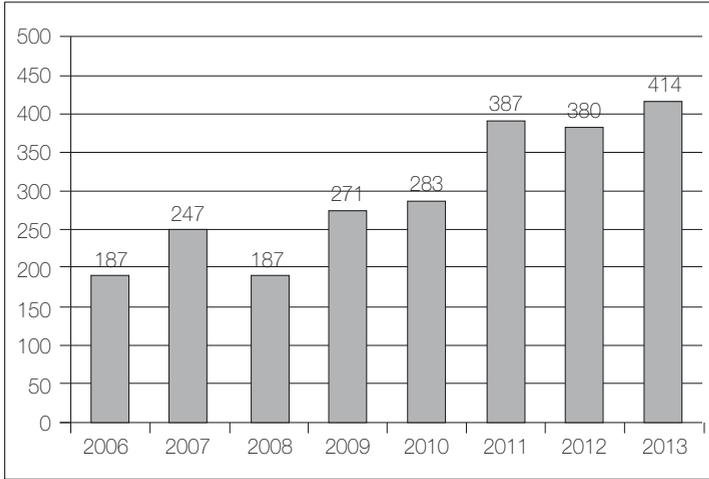


FIGURA 1. Actividad del CEIC-HGU GM.

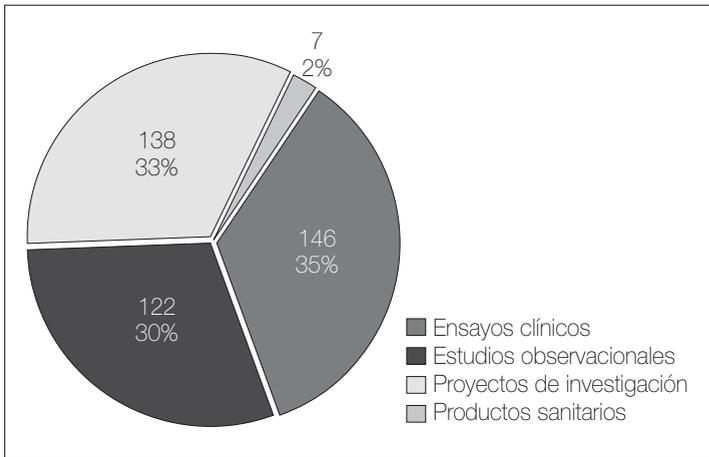


FIGURA 2. Tipo de estudio.

Sin embargo, son pocos los ensayos clínicos en los que el CEIC del HGU Gregorio Marañón actúa como CEIC de Referencia a nivel nacional: 17 ensayos clínicos con medicamentos y 1 con productos sanitarios (Tabla 1).

TABLA 1. Actividad año 2013				
Tipo de estudio	CEIC-Ref.	CEIC implicado	Unicéntrico	Total
Ensayos clínicos	17	124	5	146
Estudios observacionales		84	38	122
Proyectos de investigación			138	138
Productos sanitarios	1	3	3	7
Total	18	211	184	413

La actividad realizada en el centro, y promovida por los investigadores del propio hospital es, sin embargo, muy elevada (138 proyectos, un 33%). Este dato da una idea de la tradición en investigación que mantiene el Hospital Gregorio Marañón.

PLAZOS DE EVALUACIÓN Y RESPUESTA DEL CEIC

Ensayos clínicos con medicamentos

Al analizar los tiempos de respuesta del CEIC, y comprobar si se cumplen los plazos legalmente establecido para la emisión del dictamen en los ensayos clínicos con medicamentos, hemos diferenciado tres situaciones posibles: 1) cuando el CEIC del HGU Gregorio Marañón actúa como CEIC de Referencia y, por tanto, ha de “esperar” a conocer la opinión de otros CEIC implicados; 2) cuando emite su informe como CEIC local implicado pero no emite el dictamen final; y 3) cuando por ser un EC unicéntrico, solo ha de emitir él el dictamen final (Fig. 3).

También se ha diferenciado el “Tiempo Total” (desde que se admite a trámite el protocolo hasta que se emite el dictamen final) del “Tiempo del CEIC” (tiempo total menos el tiempo de respuesta del promotor –parada de reloj–).

En la figura 4 se observa que el tiempo imputable al CEIC del HGU Gregorio Marañón en los 3 supuestos, está –como término medio– dentro de los plazos establecidos (grupo central de columnas).

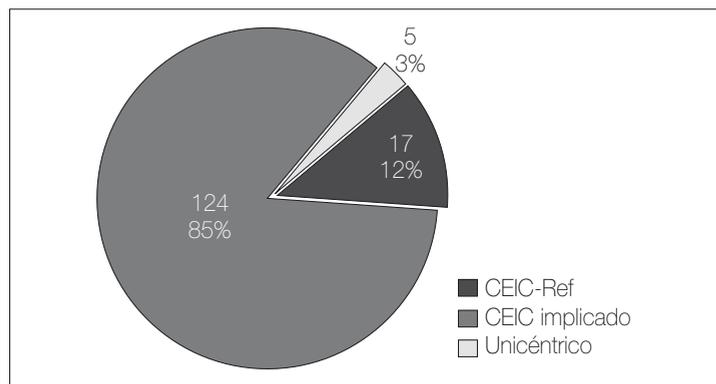


FIGURA 3. Ensayos clínicos.

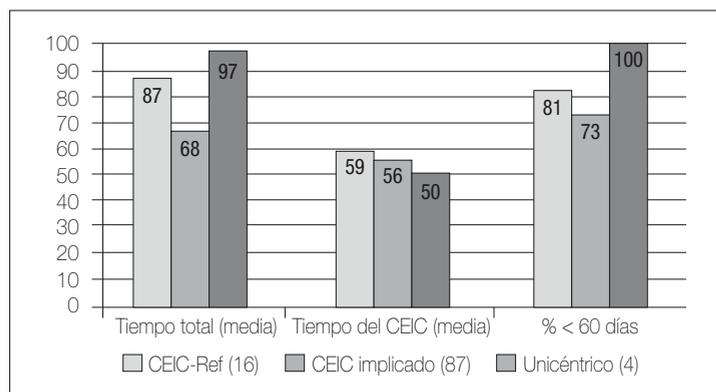


FIGURA 4. Plazos de respuesta (días).

Si consideramos el número de protocolos en los que se cumplen estos plazos (no la media) se observa que en el 100% de los protocolos unicéntricos el tiempo imputable al CEIC es inferior a 60 días; en el 81% de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos y multicéntricos evaluados como CEIC de Referencia, y solo en el 73% de los protocolos cuando actúa como CEIC implicado (siendo la responsabilidad de los tiempos en este último caso del CEIC que actúa como CEIC de Referencia en cada uno de los protocolos).

Estudios observacionales

En casi el 70% de los estudios observacionales el CEIC del HGU Gregorio Marañón actúa como CEIC implicado, y en el 30% son estudios observacionales unicéntricos.

Los plazos de respuesta del CEIC, en los protocolos en los que se dispone de toda la información, se observan en la figura 5.

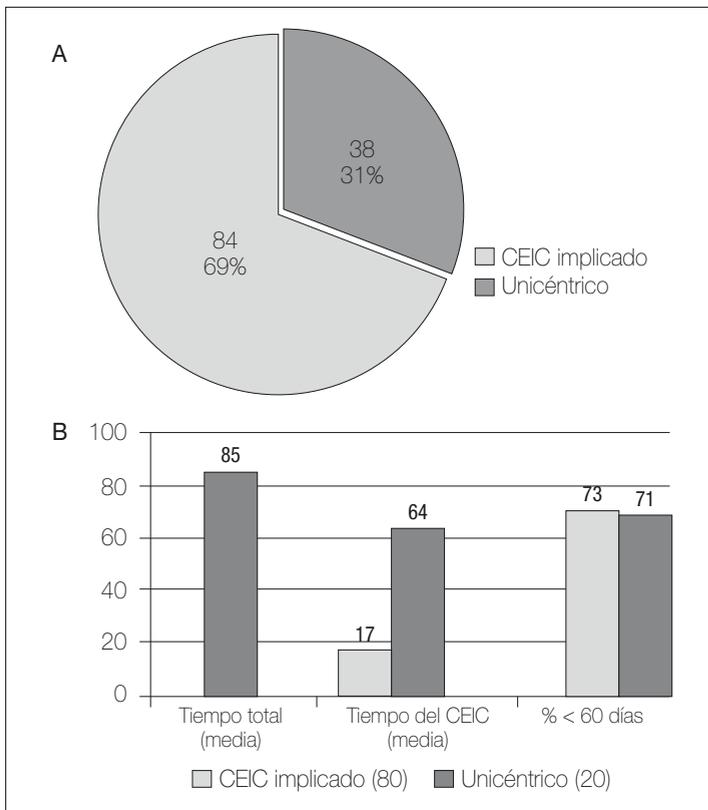


FIGURA 5. A) Estudios observacionales. B) Plazos de respuesta (días).

Proyectos de investigación

En este caso, todos los proyectos evaluados son unicéntricos y, por tanto, el CEIC del HGU Gregorio Marañón es el único CEIC que evalúa el protocolo. En la figura 6, se representan los tiempos totales, del CEIC y el porcentaje de proyectos en los que el tiempo del CEIC es inferior a 60 días.

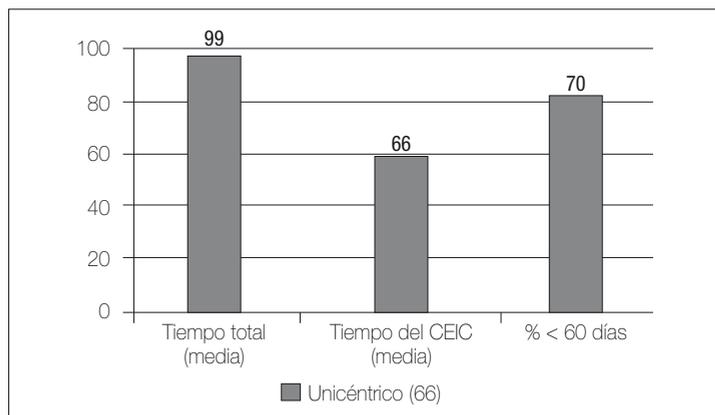


FIGURA 6. Proyectos de investigación.

PROGRAMA VOLUNTARIO DE LA AEMPS-CEIm

El CEIC del HGU Gregorio Marañón ha participado en el programa voluntario de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) actuando como Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) según lo previsto en el texto del proyecto de nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos, actualmente en trámite, evaluando un protocolo de ECM en el que participaban 6 países, además de España.

Desde la fecha de presentación del protocolo hasta solicitud de aclaraciones: por parte del CEIC solo transcurrieron 9 días. El documento de aclaraciones (AEMPS + CEICs), se emitió 34 días naturales después de su presentación. El promotor tardó 14 días en dar respuesta a las mismas. Finalmente el dictamen de la AEMPS fue emitido 3 meses después de su presentación.

En lo que va de 2014, el CEIC del HGU Gregorio Marañón ha actuado como CEIm en otros 3 protocolos de ECM con medicamentos.

ALGUNAS PROPUESTAS

Considerando los datos presentados en esta y otras ponencias del I Congreso de ANCEI, se propone que –en el seno de la ANCEI– se constituyan Grupos de Trabajo para, entre otras, proponer un **Procedimiento común para elaborar las memorias de actividades**, con contenido homogéneo, conceptos claros y consensuados, estadísticas fiables, y así poder realizar un seguimiento más dinámico y contribuir -con la información- al fomento de la investigación, tanto en el área de influencia del CEIC (IISHGM) como en un entorno más amplio (sociedades científicas, promotores y comunidad científica en general).



4

Memoria de actividad de un Comité de Ética de la Investigación Universitario. El CEISH de la Universidad del País Vasco/EHU

Isabel López-Abadía

Médico especialista en Medicina Legal y Licenciada en Derecho.

Vocal del CEI en Seres Humanos de la Universidad del País Vasco

A diferencia de la mayoría de los comités de ética de la investigación (CEI) representados en esta reunión, que están fundamentalmente relacionados con ensayos clínicos con medicamentos o productos sanitarios y actividad hospitalaria, yo vengo a contar la actividad de un comité de ética de la investigación universitaria. Aunque tenemos muchos puntos comunes a la hora de evaluar proyectos, también tenemos algunas diferencias muy importantes que probablemente hayan contribuido a la escasa representación de las universidades en este foro.

NUESTRAS DIFERENCIAS CON UN CEIC

Son fundamentalmente las siguientes:

No evaluamos ensayos clínicos con medicamentos

- Solo evaluamos investigación biosanitaria con seres humanos en base a la ley 14/2007 de investigación biomédica.
- La investigación biosanitaria no es el principal campo de actuación sobre seres humanos, en parte porque lo absorben los comités de los hospitales, y en parte porque existe un gran volumen de investigación en ciencias del comportamiento, sociales, psicología, pedagogía, educación física y deportiva, ciencias económicas, etc., que investigan de forma directa sobre seres humanos.
- En la universidad se realiza investigación clínica, pero en mayor proporción se realiza investigación básica, con lo que en muchos casos se relacionan con muestras biológicas de origen humano o experimentación animal.

COMITÉ UNIVERSITARIO

Teniendo en cuenta estas peculiaridades, el Comité de Ética de la Investigación con Seres Humanos (CEISH) de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) forma parte de una estructura más amplia llamada Comisión de Ética de la Investigación y la Docencia (CEID) dependiente del Vicerrectorado de Investigación. La CEID incluye además de una Dirección y una Secretaría Técnica, **tres comités evaluadores**. Uno de ellos es el que nos ocupa, que evalúa

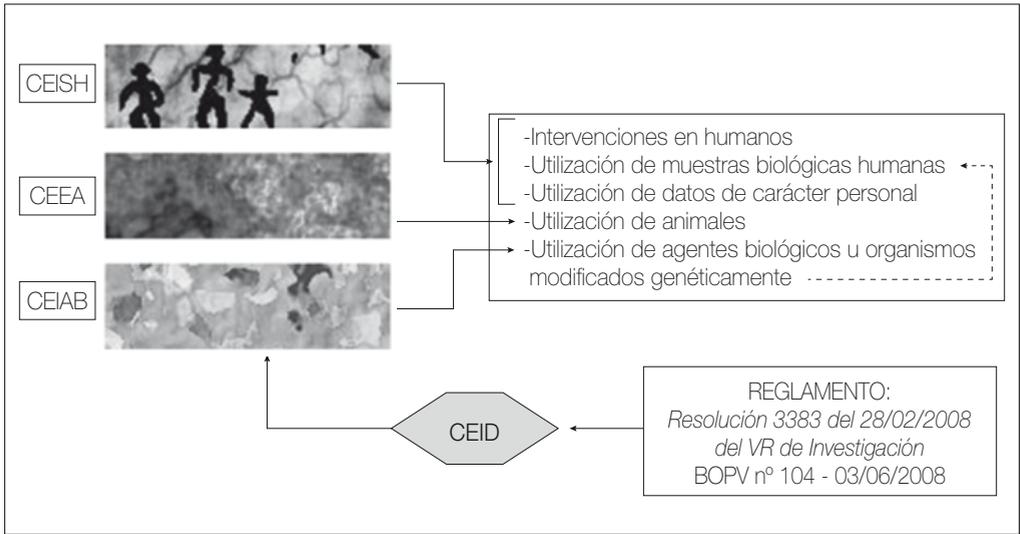


FIGURA 1. Estructura de la Comisión de Ética en la Investigación y la Docencia de la UPV/EHU.

intervenciones sobre seres humanos, sus muestras y sus datos personales, pero hay otros dos: el que evalúa investigación con animales (Comité de Ética en Experimentación Animal) y el Comité de Ética en Investigación con Agentes Biológicos y organismos genéticamente modificados (conocido como el comité de bioseguridad). Hay ocasiones en que un mismo proyecto tiene que pasar por los tres comités, pero con más frecuencia suele precisar el paso por dos de ellos, ya que si se utilizan muestras biológicas humanas necesariamente intervienen el de seres humanos y el de bioseguridad.

TRAYECTORIA

Los comités se crearon mediante un Reglamento del 2008 (febrero) pero no empezaron a evaluar de forma efectiva y con periodicidad mensual hasta septiembre del 2009. En febrero de 2014 se ha aprobado un nuevo Reglamento, y los nuevos procedimientos normalizados de trabajo en junio de 2014.

En estos cinco años de funcionamiento hemos ido comprobando lo siguiente:

- El tipo de proyectos de investigación sobre seres humanos que se han enviado al comité es muy diverso y complejo: desde evaluación de métodos de aprendizaje en niños hiperactivos, hasta sistemas de detección de secuelas tras torturas.
- Psicología y Ciencias de la Educación Física y Deportiva presentan una notable actividad de investigación sobre seres humanos, en algunos casos con procedimientos de riesgo mayor que, mínimo, y en muchos casos actúan sobre menores y poblaciones vulnerables.
- El número de proyectos con seres humanos ha ido aumentando, especialmente en el último año, y comparativamente con el número de proyectos en animales o relaciona-

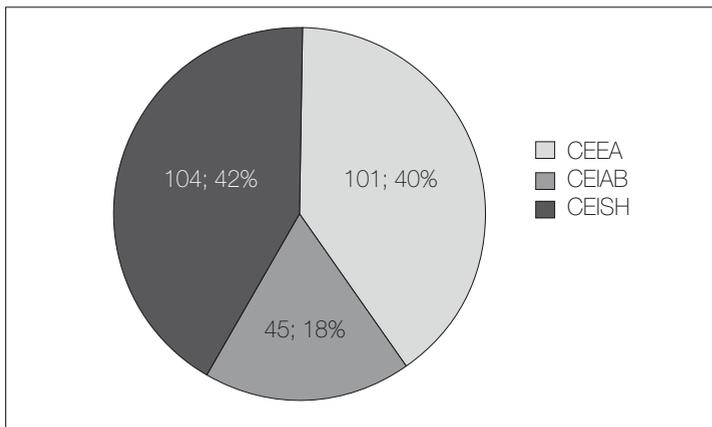


FIGURA 2. Evaluaciones totales de cada comité. Curso 2013-14. Tal como se refleja en el gráfico, el mayor volumen de evaluaciones proviene de la actividad del CEISH (investigación con seres humanos: 42%), seguida de cerca por la del CEEA (investigación con animales: 40%) y por último por la del CEIAB (investigación con agentes biológicos y OMG: 18%).

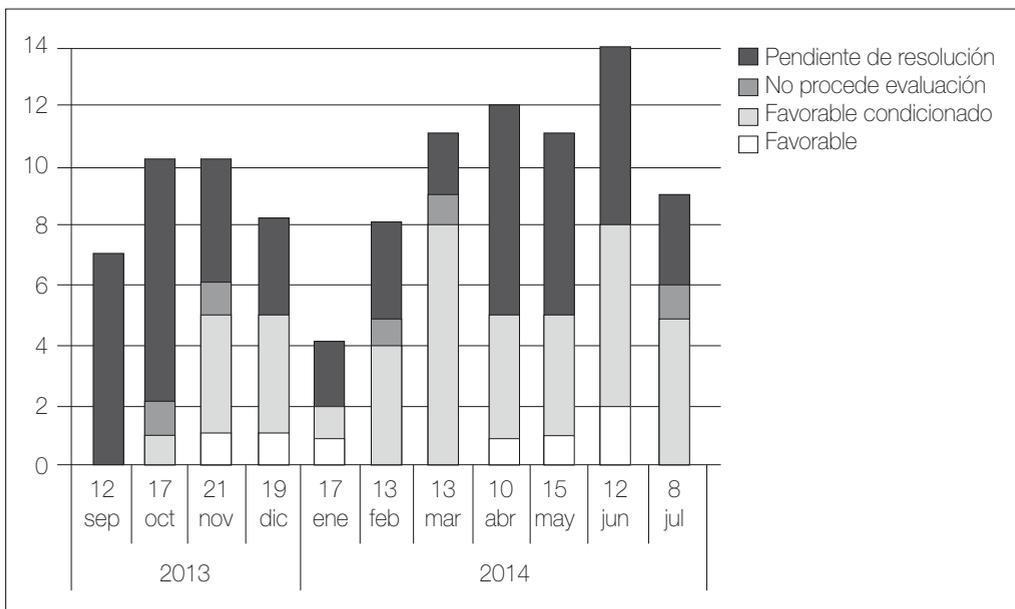


FIGURA 3. Actividad del CEISH. 2013-14.

dos con bioseguridad. Esto puede ser debido a la labor realizada para dar a conocer el comité en las distintas facultades, especialmente en las no biosanitarias.

- Hay prácticamente el mismo número de proyectos que utilizan muestras biológicas o datos personales, que aquellos que realizan intervenciones directas sobre seres humanos.
- El número de proyectos que se resuelven favorablemente (o con un favorable condicionado) de forma directa, ha ido aumentando probablemente porque los grupos de investigación se han ido acostumbrando al procedimiento de presentación de proyectos al comité y a las exigencias de este tipo de investigación.

TABLA 1. Número de evaluaciones que ha realizado cada comité en los meses indicados

Recuento de evaluaciones		Comité			Total general
Años	Meses	CEEA	CEIAB	CEISH	
2013	Sep	16	1	7	24
	Oct	13	4	10	27
	Nov	9	1	10	20
	Dic	5	3	8	16
Total 2013		43	9	35	87
2014	Ene	6	3	4	13
	Feb	12		8	20
	Mar	5	2	11	18
	Abr	8	5	12	25
	May	5	6	11	22
	Jun	13	10	14	37
	Jul	9	10	9	28
Total 2014		58	36	69	163
Total general		101	45	104	250

TABLA 2. Número de informes favorables emitidos

Recuento de evaluaciones		Dictamen				Total general
Años	Días	Favorable	Favorable condicionado	No procede evaluación	Pendiente de resolución	
2013	12-sep				7	7
	17-oct		1	1	8	10
	21-nov	1	4	1	4	10
	19-dic	1	4		3	8
Total 2013		2	9	2	22	35
2014	17-ene	1	1		2	4
	13-feb		4	1	3	8
	13-mar		8	1	2	11
	10-abr	1	4		7	12
	15-may	1	4		6	11
	12-jun	2	6		6	14
	08-jul		5	1	3	9
Total 2014		5	32	3	29	69
Total general		7	41	5	51	104

ALGUNOS MECANISMOS QUE HAN RESULTADO ÚTILES

El uso de formularios a través de la página web

A pesar de que ha sido necesario hacer varias modificaciones para intentar mejorar su eficacia, los formularios tienen utilidad para el investigador y para el evaluador. Al investigador, le guían indicando lo que se va a evaluar y le ayudan a plantearse los puntos conflictivos de su proyecto antes de presentarlo. Al evaluador le facilita la sistematización del proceso y evita tener que buscar los puntos concretos entre un número extraordinariamente elevado de hojas, que es lo que se suele presentar como proyectos completos a las convocatorias públicas para financiación de la investigación.

Aplicación del principio de confianza

El CEISH ha seguido desde el comienzo la política de ratificación directa de proyectos y ha revisados de forma favorable por otros comités debidamente acreditados. Entendemos que no hay porqué dudar de la labor de otros comités, si han evaluado todos los aspectos del proyecto. También se plantea la colaboración en algunos casos, evaluando solo aquellos aspectos que no hayan sido valorados por otro comité.

Ayuda al investigador con la documentación y otras cuestiones

Se intenta simplificar la labor del evaluador y del investigador en relación con la documentación que, indudablemente, hay que presentar. Esto se hace a través de documentos tipo o listas de chequeo que incluyen documentos de consentimiento informado, autorizaciones, convenios de colaboración y otros.

Más importante aún es la ayuda personalizada. Contamos con una secretaría técnica permanente a la que se dirigen los investigadores para solucionar todo tipo de dudas relacionadas con la ética en la investigación, y el procedimiento a seguir frente a los comités.

Algunas cuestiones específicamente universitarias: alumnos e investigación

Se ha intentado concienciar, y se han editado instrucciones concretas, sobre el papel de los estudiantes universitarios como sujetos de investigación, como sujetos de docencia y como investigadores en formación (especialmente en los trabajos de fin de grado).

Se trata de un problema específicamente universitario altamente frecuente. Los investigadores (profesores) tienen a su disposición de manera muy fácil a una gran población de estudiantes para reclutar para sus proyectos, y puede presentarse un problema en cuanto a la voluntariedad del alumno ante un profesor que le va a calificar en los exámenes.

También existe la cuestión del estudiante que, a veces insuficientemente tutorizado, sale a investigar sobre seres humanos para realizar los trabajos a presentar para alguna asignatura o para conseguir graduarse.

CUESTIONES QUE SON SUSCEPTIBLES DE MEJORA

Labor formativa

A pesar de que se ha venido realizando una labor formativa importante, tanto para los miembros de los comités como para los investigadores, todavía hay mucha investigación,

especialmente en áreas no biosanitarias, que no pasan por los comités –a veces por desconocimiento y otras por resistencia al cambio–.

La percepción de los comités como elementos que dificultan la investigación y que son trabas burocráticas, es difícil de evitar sobre todo en investigadores *senior* que no aceptan no poder seguir haciendo las cosas “como siempre se han hecho”. Hay casos en que llegan a ofenderse porque se pueda cuestionar su actuación cuando siempre han sido muy “éticos” en su forma de investigar, y nunca han necesitado el “visado” de ningún comité; lo viven como una injerencia en su trabajo.

Consenso de criterios con otros comités

Aunque se ha intentado mantener contacto con otros comités de ética en la investigación (especialmente con los de la propia comunidad autónoma) todavía no se ha afrontado un proyecto común de unificación de criterios de evaluación, especialmente en algunas cuestiones conflictivas recurrentes. Sería deseable que el investigador tenga la seguridad de ser evaluado de forma similar independientemente de dónde presente su proyecto.

Seguimiento de los proyectos

Este aspecto, debatido en los comités en diversas ocasiones, está todavía sin solucionar. Se realiza un seguimiento muy escaso basado en los propios informes de los investigadores. En ningún caso se comprueba si se está realizando correctamente la labor de información y petición de consentimiento ni otras cuestiones relacionadas con el proyecto. Se han propuesto varias fórmulas sin éxito por el momento.

Comisión de conflictos y buena práctica científica

Más allá de indicar guías de buenas prácticas científicas y hacer alguna publicación interna sobre el tema, todavía no nos hemos atrevido a afrontar este tema que supondría investigar, y posiblemente denunciar o sancionar, prácticas reprochables desde el punto de vista de la ética en la práctica científica. Nos referimos a cuestiones como el plagio, la fabricación de resultados, los problemas de autoría de los trabajos, etc. Son temas que se tratan individualmente sin un protocolo claramente establecido, ni un órgano concreto que se encargue de su tramitación.

CONCLUSIONES

El CEISH de la UPV/EHU lleva cinco años de trayectoria en los que se han ido solucionando algunos problemas iniciales, especialmente a través de la comunicación directa con los investigadores. Se ha dedicado tiempo específico a temas relacionados con la investigación y los estudiantes universitarios, pero todavía hay temas importantes sin resolver como el seguimiento efectivo de los proyectos y las cuestiones de mala práctica científica.



5 Procedimientos normalizados de trabajo: cómo aumentar la eficiencia

Alexis Rodríguez Gallego

Médico especialista en Farmacología Clínica.

Vocal del CEIC Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

DE DÓNDE VENIMOS

Las referencias a la necesidad de que los Comités de Ética de la Investigación (CEI) deben realizar sus funciones con arreglo a unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT) provienen de la normativa y de la legislación desarrollada inicialmente para la investigación clínica con medicamentos^(1,2). En España, la *Ley 25/1990 del medicamento* y el *Real Decreto 561/1993 de ensayos clínicos con medicamentos*, establecieron la necesidad de que todos los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios debían ser aprobados por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), que estuviera acreditado por la autoridad sanitaria competente^(2,3). Los criterios para la acreditación, el ámbito de actuación y otros aspectos fueron recayendo en las autoridades sanitarias competentes de cada comunidad autónoma, a medida que se fueron transfiriendo dichas competencias desde el la Administración General del Estado, lo cual ha dado lugar a la heterogeneidad de los CEIC existentes en la actualidad en nuestro país. En Cataluña, por ejemplo, *l'Ordre d'acreditació dels CEIC* de 1992 ya dejaba claro que cada CEIC debía aprobar sus normas de funcionamiento interno, atendiendo a unos criterios mínimos.

La publicación del *Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos con medicamentos*, que transpone el contenido de la *Directiva Europea 2001/20/CE*, conllevó un cambio radical en el funcionamiento de todos los CEIC, debido principalmente al procedimiento de dictamen único de los ensayos clínicos⁽⁴⁾. El artículo 14 del RD 223/2004 especifica claramente que los CEIC deben elaborar y seguir para su funcionamiento unos PNT que deben contener unos criterios mínimos, que fueron desarrollados posteriormente mediante documentos legislativos por las autoridades competentes a nivel autonómico⁽⁵⁾.

En 2007 se publicó en España la *Ley de Investigación Biomédica (LIB)* que, en su disposición transitoria tercera, determina que los CEIC dejarán de existir en el momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación (CEI), que deberán ser acreditados por el órgano competente de la comunidad autónoma, de igual forma que los CEIC⁽⁶⁾. La regulación de los nuevos CEI todavía no está definida porque la LIB no ha tenido el desarrollo normativo necesario, aunque próximamente se realizará mediante la publicación del *Real Decreto de Comités de la Ley de Investigación*. Mientras tanto, en el *Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de*

la investigación con medicamentos (CEIm) y el registro de estudios clínicos, ya se prevén los requisitos adicionales que deberán cumplir los CEI para poder ser acreditados como CEI con medicamentos (CEIm)⁽⁷⁾.

La LIB establece las condiciones mínimas para acreditar a los nuevos CEI: la independencia e imparcialidad de sus miembros respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, así como su composición interdisciplinar. Así, se ha posibilitado que organismos públicos o privados (universidades, centros de investigación) que realicen investigación biomédica (básica o clínica) puedan contar con un CEI sin necesidad de ser centros sanitarios. Las Comunidades Autónomas serán las que establezcan los criterios adicionales que deben reunir los CEI para poder ser acreditados. En Andalucía, tal como explica Francisco Manuel Luque en su presentación, ya se han creado los CEI de Andalucía mediante el Decreto 439/2010, al auspicio de la LIB.

A nivel internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2000 una guía operativa para los Comités de Ética (CE) que evalúan proyectos de investigación. Esta guía incluía como uno de sus objetivos aportar información, complementaria a las leyes y reglamentos existentes, que sirva de base a los CE para que puedan redactar y desarrollar sus propios PNT⁽⁸⁾. Dada la observación de la amplia variedad de los Comités Éticos de Investigación (CEI) en cuanto a experiencia, capacidad, recursos humanos y financieros, la OMS concluyó que dicha Guía debía actualizarse y reforzarse publicando una segunda edición en 2011, que incluye 10 pautas para el sistema de revisión ética de la investigación (véase Tabla 1)⁽⁹⁾. En 2011, el Grupo de Especialistas en Investigación Biomédica (que trabaja bajo la autoridad del Comité Director de la Bioética del Consejo de Europa), elaboró una Guía para los Miembros de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) que incluye información sobre cuál debe ser el contenido de los PNT de un CEIC⁽¹⁰⁾.

Como vemos, los CEI disponemos de leyes, normas y recomendaciones para desarrollar de manera correcta nuestros PNT. En mi opinión, el futuro Real Decreto de Comités de la Ley de Investigación y el futuro Real Decreto de ensayos clínicos son una oportunidad para que los CEI podamos opinar y consensuar aspectos importantes de los PNT en aras de aumentar la eficiencia de nuestro trabajo.

TABLA 1. Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos. OMS, 2011

Pauta 1: Responsabilidad de establecer un sistema de revisión ética de la investigación

Pauta 2: Composición de los CEI

Pauta 3: Recursos del CEI

Pauta 4: Independencia de los CEI

Pauta 5: Capacitación del CEI

Pauta 6: Transparencia, rendición de cuentas y calidad del CEI

Pauta 7: Base ética para la toma de decisiones en los CEI

Pauta 8: Procedimientos de toma de decisiones dirigidos a los CEI

Pauta 9: Políticas y procedimientos escritos

Pauta 10: Responsabilidades de los investigadores

LOS CAMBIOS LEGISLATIVOS QUE SE AVECINAN

El nuevo *Reglamento Europeo de ensayos clínicos con medicamentos* incorpora cambios que buscan la simplificación de los procedimientos de autorización de los ensayos clínicos. Establece que cada Estado Miembro ha de emitir un dictamen único de las solicitudes de ensayos clínicos, incluyendo el examen ético realizado por parte de un comité ético con arreglo al derecho del estado miembro implicado⁽¹¹⁾. El Proyecto de Real Decreto de ensayos clínicos en España, siguiendo lo dispuesto en el nuevo Reglamento, establece los aspectos de los ensayos que deberán ser evaluados por la AEMPS y por el CEIm. Para detallar los mecanismos de colaboración e intercambio de información que deberán realizar la AEMPS y los CEIm, para integrar su opinión en un único dictamen respecto al protocolo de un ensayo clínico y el manual del investigador, el proyecto de Real Decreto prevé el desarrollo de un memorando de colaboración⁽⁷⁾. La Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI) realizó una serie de observaciones en el trámite de audiencia al Proyecto de Real Decreto en relación a aspectos importantes que tendrán repercusión en los PNT de los CEIm⁽¹²⁾.

En el desarrollo del memorando de colaboración debería consultarse a los CEIC para que puedan expresar su opinión en relación a diversos aspectos que afectarán a su funcionamiento. La mejora de la eficiencia de los CEIC podría producirse reduciendo la burocracia actual y la duplicidad de funciones. Por tanto, debería quedar claro cuáles son las responsabilidades de la AEMPS y del futuro CEIm en la evaluación de los ensayos, y deberá explicarse cuál será el papel de los llamados hasta ahora CEIC implicados, que deberían ser los encargados de supervisar los aspectos locales no solo en la evaluación inicial de los ensayos, sino en su seguimiento. Lo que parece bastante claro es que el calendario previsto, que implica que los CEIm se reúnan un mínimo de dos veces al mes, una reducción de los tiempos de evaluación y la posibilidad de que la recepción de la solicitud de evaluación ocurra en cualquier momento (y no en los cinco primeros días de cada mes, como ocurre actualmente) implicará cambios organizativos y una mayor profesionalización de los CEIC actuales.

EL SEGUIMIENTO DE LOS ESTUDIOS

Las leyes, normas y recomendaciones existentes hacen referencia a que los CEI tienen que describir en sus PNT los procesos de seguimiento que aplican en los estudios que aprueban. En España no hay recomendaciones detalladas sobre cómo ha de ser el seguimiento de los estudios. En relación al seguimiento de la seguridad de los ensayos clínicos, creo que el futuro memorando español debería imitar lo dispuesto en el memorando británico⁽¹³⁾. Es decir, debe quedar claro que la responsabilidad de la monitorización de la seguridad del ensayo es del promotor, y que su control y seguimiento debería ser realizado por la AEMPS. No tiene sentido que el CEIC continúe recibiendo notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves, ya que la evaluación de la seguridad global de un ensayo no es posible a partir de esta información tan limitada. Debe tenerse en cuenta que el CEIC no tiene acceso a la base de datos electrónica de notificaciones de seguridad *Eudravigilance*. El papel del futuro CEIm debería ser el de evaluar cualquier información remitida por el promotor o por la AEMPS que suponga un cambio en el análisis beneficio/riesgo del ensayo, y evaluar la necesidad de aportar nueva información a los participantes en el ensayo. La evaluación de los

informes anuales de seguridad debería reducirse a los apartados finales que hacen referencia a la evaluación global de la seguridad del estudio y el resumen de los riesgos importantes del medicamento en investigación.

En relación a la evaluación de los informes anuales de seguimiento y de las desviaciones de protocolo, creo que cada CEIC debe evaluar lo correspondiente a su(s) centro(s) de influencia, de manera que dicha evaluación forme parte de los aspectos locales de seguimiento del ensayo. Actualmente los promotores solo están obligados a notificar las desviaciones graves y muy graves de manera expeditiva a la AEMPS. En este sentido, creo que el memorando español debería imitar lo dispuesto en la guía de notificación de desviaciones graves del MHRA, de manera que los CEIC deben recibir también esta información, siempre que pueda afectar a los derechos, seguridad o bienestar de los participantes⁽¹⁴⁾. Sería responsabilidad del promotor evaluar el impacto de aquellas desviaciones que hagan referencia a la calidad e integridad de los datos, ya que es quien tiene la capacidad de evaluarlo en el contexto global del ensayo. La FDA publicó en 2012 una guía con recomendaciones sobre el seguimiento que los CEIC tienen que hacer de los ensayos aprobados que también podría utilizarse para consensuar el papel de los CEIC en este sentido⁽¹⁵⁾.

En relación a los estudios que no son ensayos clínicos sería deseable que también se consensuaran los procedimientos de seguimiento que deben realizar los CEI, en especial en aquellos estudios que impliquen procedimientos invasivos o riesgos superiores a lo considerado como riesgo mínimo. En este sentido también habría que consensuar el concepto de riesgo mínimo, ya que las definiciones actuales pueden dar lugar a diferentes interpretaciones. El *Real Decreto de Comités de la Ley de Investigación* podría profundizar en estos aspectos y también en lo dispuesto en el artículo 16 de la LIB en relación a la unidad de criterio y la existencia de un dictamen único para aquellos proyectos de investigación que se realicen en varios centros.

I CONGRESO DE ANCEI: UNA OPORTUNIDAD PARA EL DEBATE

Los ponentes de esta mesa dedicada a la mejora de la eficiencia de los CEI van a comentar con sus presentaciones diversos aspectos prácticos en relación a las pautas recomendadas por la OMS en su Guía operativa para CEI⁽⁹⁾. Así, Francisco Manuel Luque expone un ejemplo práctico de la pauta 3 de la Guía (Recursos del CEI), explicándonos los recursos desarrollados en Andalucía y en su CEI para que sus miembros tengan un acceso rápido y actualizado a la información que necesitan para desarrollar su trabajo. María González, desarrollando la pauta 6 de la Guía (Transparencia, rendición de cuentas y calidad del CEI), nos explica el sistema de gestión de calidad que han aplicado en su CEIC y su repercusión en los PNT. Finalmente, Anna López nos expone los diversos retos a los que se enfrentan próximamente los CEIC con la llegada de la nueva legislación de ensayos clínicos, desarrollando la pauta 1 de la guía (Responsabilidad de establecer un sistema de revisión ética de la investigación).

La próxima publicación de nuevas normas que regularán los CEI y la investigación en ensayos clínicos dará lugar a que los miembros de los CEI realicemos cambios en nuestros PNT para adecuarnos a la nueva legislación. Como se dice en la pauta 1 de la Guía operativa de la OMS, la existencia de un buen enfoque de sistemas y de reglas claras sobre cómo los

diversos CEI interactúan entre sí facilitará la realización de la investigación en salud a escala nacional e internacional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Disponible en <http://goo.gl/YDUY3s>
- 2 Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Disponible en <http://goo.gl/SGQ55Y>
- 3 Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Disponible en <http://goo.gl/vNk1uE>
- 4 Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Disponible en <http://goo.gl/x0jxUJ>
- 5 Real Decreto 406/2006, de 24 d'octubre, pel qual es regulen els requisits i el procediment d'acreditació dels comitès d'ètica d'investigació clínica. Disponible en <http://goo.gl/0cBJer>
- 6 Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Disponible en <http://goo.gl/tHmrNE>
- 7 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. Disponible en <http://goo.gl/B5ZXsv>
- 8 Guías operacionales para Comités de Ética que evalúan investigación biomédica. OMS, 2000. Disponible en <http://goo.gl/KrMAVh>
- 9 Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos. OMS, 2011. Disponible en <http://goo.gl/NBwol6>
- 10 Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Consejo de Europa, 2011. Disponible en <http://goo.gl/JZuAHv>
11. Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014. Disponible en <http://goo.gl/2MWHrZ>
12. Observaciones realizadas al 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. ANCEI, 9 de junio de 2013. Disponible en <http://goo.gl/To5C9F>
13. Memorandum of Understanding between MHRA, NRES, GTAC and AAPEC. MHRA, 2010. Disponible en <http://goo.gl/vgUke9>
14. Guidance for the notification of serious breaches of GCP or the trial protocol. MHRA, 2013. Disponible en <http://goo.gl/UlpJoh>
15. Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors IRB Continuing Review after Clinical Investigation Approval. FDA, 2012. Disponible en <http://goo.gl/zSAEi3>

6 Cómo aumentar la eficiencia de los CEI: una propuesta de App

Francisco Manuel Luque Martínez

Farmacéutico

Vocal del CEIC del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y del Complejo Hospitalario de Jaén

Los Comités de Ética de la Investigación de Andalucía se crean mediante el *Decreto 439/2010, de 14 de diciembre*, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica en Andalucía, al auspicio de la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica*.

En este Decreto se establecen Comités de Ética de la Investigación para aquellos Centros que realicen Investigación biomédica, que serán los órganos colegiados competentes para la valoración de proyectos de investigación y ensayos clínicos en seres humanos o con su material biológico.

En base a esto se estableció el siguiente mapa de comités en la comunidad autónoma de Andalucía:



FIGURA 1. Los CEIs en Andalucía.

Dentro de los cuales estarían profesionales del Servicio Andaluz de Salud con la composición que se muestra en la figura 2.

La información general sobre estos comités se encuentra en la web de la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP) (Fig. 3).

En dicha web se puede encontrar información general sobre los CEI y en recursos hay información sobre guías y material de apoyo a los comités, artículos, libros y legislación al respecto.

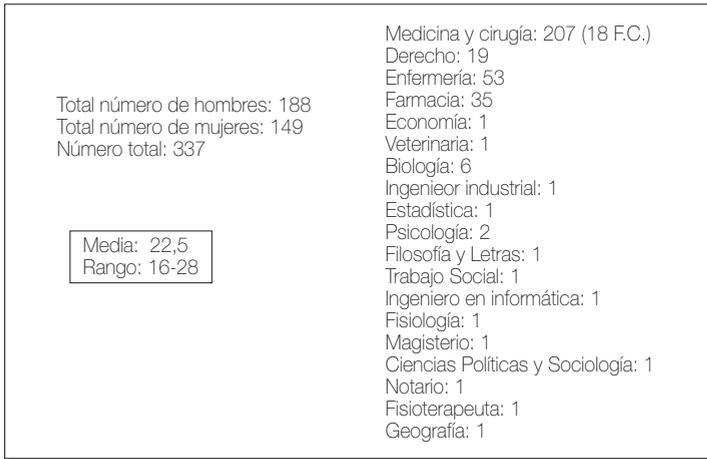


FIGURA 2. Los CEI en Andalucía: composición.



FIGURA 3. Red de CEI del SSPA.

Sin embargo falta información actualizada, y no sirve para dar soporte al trabajo habitual que realiza cada comité.

Por ello se optó por una vía alternativa y gratuita a través del soporte que da *Google Site*, que es una aplicación *online* que permite crear un sitio web de una forma tan sencilla como editar un documento. Esto permite que cualquier usuario con unos pocos clics pueda construir una web a su medida reuniendo en un único lugar, y de una forma rápida



FIGURA 4. Pantallazo del portal del CEI de Granada del Google Sites.

información variada, videos, calendarios, presentaciones, fotos, archivos adjuntos y texto. De manera que se puede crear un sitio privado en el que se puede colgar información y tratarla de forma colaborativa.

En el menú se han configurado una serie de ítems para hacer frente a las necesidades del comité, estos actúan como cajones en los que se puede colgar información en forma de archivos en formato word o PDF, que se pueden descargar por cualquiera de los usuarios del portal. Así tenemos los siguientes:

- **Actas:** en el que se cuelgan las actas de la última reunión para su revisión.
- **Alegaciones:** para las alegaciones que se hacen a proyectos evaluados.
- **Convocatorias:** aparte de mandarse por correo electrónico, también se cuelgan en este apartado las convocatorias de las reuniones a celebrar.
- **Ensayos:** aquí se presentan todos los estudios que tienen clasificación de ensayos clínicos con medicamentos y que van a ser presentados en la próxima reunión del comité, para que cualquiera, pueda descargarlos y revisar su documentación.
- **Evaluaciones del mes:** este apartado permite subir las evaluaciones realizadas por los miembros del comité, tras examinar la información aportada por los promotores e investigadores.
- **Listas/Guías de evaluaciones:** es un cajón en el que se introducen toda aquella información que puede ser interesante o apoya la labor del comité. Por ejemplo, las plantillas de evaluación de ensayos y de los estudios, o los enlaces a las aplicaciones de Smartphone que se han elaborado para el apoyo a la labor del comité, y que permiten su descarga a los teléfonos.
- **Obsevacionales:** en él se cuelgan todos los estudios de investigación de medicamentos de tipo postautorización.
- **Proyectos Investigación:** en este apartado se cuelgan todos los proyectos de investigación enviados al comité para su evaluación mensual, por investigadores independientes.



FIGURA 5. Pantallazos del Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.

- **Reglamentos:** es el lugar donde está colgado el calendario anual de reuniones, el reglamento interno de funcionamiento del comité, el protocolo de coordinación con el comité de investigación de la universidad de Granada, y otros documentos de interés. Además de esta aplicación la Consejería de Salud de la junta de Andalucía, ha establecido recientemente un portal, para que los investigadores puedan introducir en el los datos de sus proyectos de investigación (Portal de Ética de la Investigación Biomédica), al igual que ya hizo con el anterior portal Panakeia (Sistema Integrado de Información y Gestión de Ensayos Clínicos).

Esta iniciativa pionera en España permite a cualquier persona, ya sea investigador, promotor organización o persona autorizada, solicitar la valoración ética de cualquier tipo de investigación de una manera ágil y cómoda, así como descargar el dictamen ético, una vez que su proyecto haya sido valorado. Una vez validada la solicitud por la Secretaría Técnica, dentro de dicho plazo, se incluirán en el orden del día de la convocatoria mensual.

Finalmente desde nuestro comité se ha abordado la mejora de la eficiencia a través de las nuevas tecnologías de la información portátil, los *smartphones*.

España se ha convertido en el país europeo con mayor penetración de 'smartphones' con hasta un 66%. , siendo el sistema operativo móvil de Google, Android, el sistema de uso mayoritario nuestro país llegando al 64,6% de cuota de mercado. (Datos obtenidos de *Spain Digital Future in Focus de comScore*).

Y según *Kantar Worldpanel ComTech* (empresa líder mundial en el conocimiento y las ideas en base a paneles de consumidores), España es el país con mayor proporción de *smartphones* Android en el mercado, con un 92% de la cuota.

22 millones de españoles son usuarios activos de apps y cada día descargan cuatro millones de aplicaciones para móviles, tabletas y televisores, según un informe de *The App Date* en el que ha colaborado Microsoft.

Estos datos justifican la importancia de las apps, como herramientas para portátiles para la información y gestión.

Por eso se han implementado una serie de herramientas para ayudar en la actividad de los miembros de la comisión en forma de aplicaciones para *smartphones* Android. El acceso a estas aplicaciones se hace a través del Google Sites en el apartado Lista/Guías de Evaluaciones, en un documento en word titulado "Aplicaciones móviles investigación". En este se encuentran los enlaces a las aplicaciones siguientes:



DISEÑO DE ESTUDIOS

Enlace Play Store:

https://play.google.com/store/apps/details?id=appinventor.ai_franciscom_luque.DISENO_ESTUDIOS_SALUD

Descripción de la funcionalidad de la app

Aplicación que permite, mediante un algoritmo de decisión saber cuál es el diseño metodológico de un estudio de investigación en salud. También permite hacer búsquedas bibliográficas de artículos científicos. Es una app generada para tabletas, aunque también funciona en *smartphone*.



FIGURA 6. Pantallazo de la app.



LEGISLACION INVESTIGACION SALUD

Enlace Play Store:

https://play.google.com/store/apps/details?id=appinventor.ai_franciscom_luque.LEGIS_INVEST_SALUD



FIGURA 7. Pantallazo de la app.

Descripción de la funcionalidad de la app

Aplicación que permite tener acceso a la legislación de referencia sobre investigación en ciencias de la salud. Contiene secciones de legislación europea, nacional y autonómica.



NOTICIAS INVESTIGACIÓN SALUD

Enlace Play Store:

<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.lkjkj>



FIGURA 8. Pantallazo de la app.

Descripción de la funcionalidad de la app

Aplicación para estar informado de los últimos avances en la investigación en salud.



7 El sistema de gestión de calidad: influencia sobre la eficiencia del CEIC

María González Hinjos¹, María Rodríguez Velasco²

¹Farmacéutica. Secretaria Técnica del CEIC de Aragón

²Farmacéutica. Secretaria Técnica del CEIC de Euskadi

LA IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD (SGC) EN UN CEIC

El objetivo fundamental que se persigue al implantar un SGC es mejorar el funcionamiento del Comité mediante la estandarización y evaluación periódica de las actividades que se realizan. Gran parte del trabajo de los CEIC (la evaluación de ensayos clínicos y otros proyectos de investigación) está muy regulada legalmente y existen unos plazos y registros documentales muy rígidos, por lo que la implantación de un SGC no supone un gran cambio organizativo. La novedad es la sistematización de la evaluación de las actividades, el establecimiento de unos indicadores, los tiempos y formas de medirlos y su revisión sistemática para conseguir una mejora continua de la calidad. Esta forma de actuar no altera para nada los aspectos éticos de la evaluación de los distintos proyectos y añade un plus de mejora en los procesos que conducen al resultado final, que no es otro que hacer un dictamen con garantía pública de que se respetan los derechos de todos aquellos actores implicados y participantes en la investigación clínica.

PUNTOS BÁSICOS DE UN SGC

El SGC se basa en una **política de calidad** que debe ser el reflejo de la misión que desarrolla la organización, y una serie de criterios básicos, definidos por la Norma ISO 9001:2008 que se deben contemplar y que incluyen, además de la política de calidad, la gestión por procesos, el control documental y la medición de la satisfacción de los clientes. Para poder implantar con éxito un SGC es imprescindible el apoyo institucional, así como definir un Comité de Calidad y un Responsable de Calidad.

La **gestión por procesos** es la base del buen funcionamiento del SGC y debe estar fundamentada en un trabajo previo de análisis y reflexión sobre las actividades que desarrolla el comité y cómo las desarrolla. Debe cumplir con todos los requisitos legales y además adaptarse a las expectativas razonables que manifiestan sus "clientes", es decir, del resto de agentes implicados en la investigación. Tras esta fase, se elabora un mapa de procesos y una ficha descriptiva de cada uno de los mismos, especificando qué actividades se realizan en cada uno, quién las realiza, en qué registros se deja constancia documentada de esa actividad y qué normativa legal le aplica.

Por último se hace imprescindible realizar un estricto **control documental** para dejar constancia de todo lo que se hace y garantizar la trazabilidad de cada proceso. Es, además, la única forma de medir el logro de los objetivos propuestos y evaluar el funcionamiento del comité.

Otro aspecto fundamental y novedoso que aporta la implantación de un SGC es la **medida de la satisfacción del cliente**. Debe identificarse quienes son los “clientes” a los que se dirige nuestro servicio y conocer cuál es su satisfacción con el funcionamiento del comité, utilizando esta información para orientar las actividades futuras.

LA IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN DEL SISTEMA

La revisión del sistema es una evaluación que se hace anualmente, en una reunión del Comité de Calidad, generalmente en los primeros meses del año para poder contar con los datos completos del año anterior. La información analizada es toda la que se ha generado a lo largo del año: objetivos, informes de no conformidad, informe de satisfacción del cliente,.... Con toda esta documentación se evalúa cómo ha ido el año, si se han alcanzado los objetivos propuestos, si se han realizado las actividades planificadas y si es necesario realizar algún cambio en los Procedimientos o plantear alguna actividad concreta para el año siguiente.

LA EXPERIENCIA DEL CEIC DE ARAGÓN (CEICA)

El Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), se crea a finales de 2003, un momento clave para el desarrollo de los Ensayos Clínicos (EC) en España ya que en ese momento se estaba redactando el Real Decreto 223/2004, que cambiaría profundamente la forma de trabajar de los Comité Éticos de Investigación Clínica (CEIC). Además, se trataba de crear un comité autonómico que unificara criterios y procedimientos en todos los centros de Aragón. Por este motivo, el CEICA ha tenido desde su creación una gran inquietud por la sistematización de sus actividades, en todos los ámbitos. Con esta visión se redactaron los primeros Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del Comité y, en 2005, se estableció un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) según la norma ISO 9001:2008 (en su momento Norma ISO 9001:2000).

La **política de calidad** que el CEICA estableció desde un inicio y que no ha cambiado desde entonces es:

“Asegurar un proceso de evaluación ágil y eficiente de la investigación clínica en Aragón, así como un correcto seguimiento de la misma, mediante un sistema de mejora continua de la calidad, orientado a cumplir los requisitos legales aplicables a la investigación clínica y satisfacer las expectativas de los agentes implicados”.

La implantación del SGC se apoyó no solo por parte de todos sus miembros sino también por la dirección del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), institución que recibe la encomienda de gestión del comité. Se estableció un Comité de Calidad y un Responsable de Calidad, con funciones directamente relacionadas con el mantenimiento del SGC, si bien todas las actas del Comité de Calidad, los informes y las decisiones importantes se trasladan al plenario del CEICA.

En cuanto a la **medida de la satisfacción del cliente**, en el caso del CEICA se decidió hablar de “agentes implicados” en la investigación y, a partir de ahí, se identificaron los grupos de interés que interaccionan con el comité y cuya satisfacción con el funcionamiento del CEICA interesa conocer.

Se identificaron tres grupos de agentes implicados: los pacientes o sujetos participantes en la investigación, los promotores y los investigadores principales. La relación de cada uno de estos grupos con el CEIC no es homogénea. Se descartó medir la satisfacción de los pacientes debido a que, a pesar de ser el objeto último de nuestro trabajo, no interactúan directamente con el comité y la mayor parte de las veces no conocen siquiera su existencia. En cambio, los promotores e investigadores demandan del comité unos servicios muy concretos, que se formalizan en un procedimiento administrativo y deben cumplir con unas garantías y requisitos establecidos legalmente. La medición de la satisfacción se planteó en forma de encuesta *on-line* dirigida a ambos grupos por separado (promotores e investigadores principales de proyectos de investigación) considerando el tipo de servicio o procedimiento solicitado al comité, y las cuestiones manifiestamente más importantes para cada grupo como son la transparencia, la eficacia y la agilidad en el proceso.

El análisis de la opinión de los agentes implicados ha demostrado ser de gran utilidad para detectar áreas de mejora, crear circuitos más ágiles y reducir, en lo posible, trámites administrativos que no añaden valor al proceso, y que pueden ser causa de demoras innecesarias en la tramitación de los ensayos y proyectos. Además, las respuestas recibidas han sido fuente de información muy importante para diseñar actividades formativas, acciones preventivas y colaboraciones con distintos colectivos encaminadas, en último término, a mejorar la calidad de la investigación clínica en Aragón.

La revisión anual del sistema es una de las grandes aportaciones del SGC al funcionamiento del CEICA. Nuestra experiencia es que nos ha ayudado mucho a ir mejorando los PNT y su redacción y a planificar actividades formativas o colaboraciones con otras instituciones que han resultado interesantes y beneficiosas para todos.

LA EXPERIENCIA DEL CEIC DE EUSKADI

El Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E), adscrito a la Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco fue acreditado mediante el Decreto 3/2005, de 11 de enero, publicado en Boletín Oficial del País Vasco. El CEIC-E evalúa todos los estudios multicéntricos que vayan a ser realizados en centros sanitarios de Euskadi, y aquéllos que sean remitidos de forma extraordinaria por centros sanitarios u otros comités acreditados en la Comunidad Autónoma.

El CEIC-E como organismo independiente encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en la investigación biomédica en Euskadi, implantó una política de calidad orientada hacia el sujeto participante en la investigación como centro de su preocupación y razón de ser. La política de calidad del CEIC-E se ha basado en la estandarización de su modo de trabajar; para ello, se instauró un sistema de gestión de calidad destinado a satisfacer las necesidades de los sujetos participantes, investigadores y promotores, llevando a cabo una evaluación y control periódicos para su mejora continua.

En cumplimiento de la norma, se elaboraron instrucciones operativas generales (IOG) e instrucciones operativas específicas (IOE). Las primeras corresponden a las exigencias de la norma ISO 9001, y las últimas desarrollan la metodología para realizar actividades específicas con objeto de llevar a cabo una mejora continua del sistema de gestión de la calidad. Se realizan también mediciones de la satisfacción de los clientes, para conocer la forma de optimizar procesos y hacer un seguimiento exhaustivo para garantizar dicha mejora. Anualmente, se elabora un informe de seguimiento del sistema, que contiene información sobre los resultados de auditorías, análisis de la satisfacción del cliente, indicadores de los procesos, y oportunidades de mejora. Los resultados de esta revisión se reflejan en un acta que incluye las decisiones adoptadas, y los objetivos de mejora del producto/servicio en relación con los requisitos del cliente.

AENOR, como empresa certificadora, realizó las dos fases correspondientes a la auditoría externa que concluyó con la obtención del certificado ISO 9001 en marzo de 2011.

El cronograma que ha seguido el SGC del CEIC-E ha sido el siguiente:

Mayo 2008:	Aprobación del Manual de calidad
Enero 2009:	Constitución del comité de calidad y de la comisión de seguimiento
Julio-Sept 2009:	Implantación del sistema
Abril 2010:	1 ^a auditoría interna
Agosto 2010:	Revisión del SGC. 2 ^a Auditoría
Febrero 2011:	Auditoría externa (AENOR): certificación
Febrero 2012 y 2013:	Auditorías de seguimiento de AENOR
Enero 2014:	Auditoría externa (AENOR): Recertificación

Las mejoras objetivadas tras obtener la certificación del CEIC-E son las siguientes:

- Mejor estandarización de la metodología de trabajo.
- Las exigencias de la norma, de revisar el funcionamiento del comité, identificando las áreas de mejora y para corregir las observaciones y no conformidades encontradas revierten en mayor agilidad y uniformidad en todas las actividades del CEIC-E.

El objetivo final de esta certificación es el de garantizar la seguridad de los participantes en la investigación biomédica, no solo mediante la evaluación y aprobación, si procede, sino a través de un seguimiento exhaustivo de su realización. En este sentido, se ha mejorado la seguridad de los participantes, al añadir, dentro de las actividades del CEIC-E, la medición de la satisfacción de sus clientes prioritarios: los participantes en la investigación. Así, y en cumplimiento de la exigencia de AENOR, se han aprovechado las visitas de verificación de BPC para realizar entrevistas a los participantes en un ensayo clínico, en aras de conocer su satisfacción y comprobar las condiciones de obtención del consentimiento informado. La realización de entrevistas a pacientes es una herramienta que permite verificar que se respetan los derechos de los sujetos participantes, manteniendo las exigencias éticas y legales y preservando las máximas garantías de confidencialidad.

CONSIDERACIONES FINALES

Tras la experiencia de implantar y mantener un SGC en un CEIC de ámbito autonómico se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Es importante que la implantación del SGC y la obtención de la certificación tengan como objetivo último la mejora de la calidad del trabajo en el CEIC. No se debe considerar la certificación como un fin en sí mismo, ya que un enfoque erróneo del SGC puede suponer la introducción de una serie de requisitos innecesarios que entorpezcan la labor diaria del CEIC en lugar de ordenarla y agilizarla.
- Los SGC son una herramienta aplicable y útil en el ámbito de trabajo de un CEIC ya que implican las siguientes ventajas:
 - Permiten mantener un claro enfoque del trabajo hacia la consecución de la mejora continua de la calidad y establecer los mecanismos necesarios para la detección, prevención y corrección de incidencias o no conformidades.
 - Ayudan al establecimiento de indicadores y la medición de los objetivos, proporcionando una herramienta de análisis imprescindible para orientar las actuaciones futuras.
 - Ayudan a sistematizar la gestión de documentos, identificando aquéllos que son imprescindibles y estableciendo unas pautas claras para su distribución, archivo y conservación.
 - Permiten conocer el punto de vista del resto de implicados en la investigación clínica, lo cual ha demostrado ser un elemento básico para mejorar el funcionamiento del comité.
 - La certificación supone un reconocimiento público de la calidad de la labor realizada y, como tal, es una motivación importante para los miembros del CEIC.

Conclusiones CEICA

El Comité de Aragón se ha beneficiado de estas ventajas y ha comprobado los beneficios que supone esta metodología de trabajo. El proceso de reflexión y análisis previo al diseño del SGC ha resultado de gran utilidad para conocer y analizar sistemáticamente el funcionamiento del comité y la estandarización del trabajo ha derivado en una mayor agilidad y unidad de criterio en todas las actividades del CEICA.

Conclusiones CEIC Euskadi

El objetivo prioritario del CEIC-E es velar y proteger los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un estudio de investigación, otorgando satisfacción a las necesidades del cliente, entendiendo como cliente prioritario el sujeto que participa en la investigación.

La implantación de un SGC ha permitido y permite alcanzar el objetivo prioritario del CEIC mediante la mejora continua de todos sus procesos, para garantizar la seguridad y bienestar de los pacientes que participan en la investigación biomédica.

BIBLIOGRAFÍA

1. González M, Idoipe A, Prados A, Loris C. Implantación de un sistema de gestión de calidad en los comités éticos de investigación clínica. La experiencia de Aragón. ICB Digital, nº 47, marzo 2007.
2. González M, Idoipe A, Prados A, Loris C. Satisfacción de los promotores de ensayos clínicos con el funcionamiento de un comité ético de investigación clínica. ICB Digital nº 72, mayo-junio 2011.
3. Alfonso Farnós I, Hernández Gil A, Rodríguez Velasco M. Actualización de la labor de los Comités de Ética de la Investigación en la evaluación de la investigación genética y en su función como comité de ética externo de un biobanco. Revista de derecho y genoma humano. 2013; 39: 173-203.



Los PNT del CEIC del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol: retos y oportunidades de la transición a CEI y CEIm

Anna López Andrés

Médico especialista en Farmacología Clínica.

Secretaria del CEIC del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

INTRODUCCIÓN

En España, el Real Decreto de ensayos clínicos de 2004 actualmente vigente se desarrolló, como sabemos, con el objetivo de poner orden en el proceso de aprobación de los ensayos clínicos con medicamentos e implementar el dictamen único⁽¹⁾. No obstante, la rigidez y complejidad del sistema desarrollado en torno a este, han dado lugar a que el trámite de pasar por el CEIC en este país sea un proceso lento y cargado de burocracia.

Algunas ineficiencias han sido en cierta manera favorecidas desde los propios CEIC. Dedicamos muchos esfuerzos a la revisión “en paralelo” de los protocolos y las hojas de información al paciente (HIP), sobre todo de estas últimas. Los CEIC de referencia vienen realizando la laboriosa tarea de recopilar, cribar de acuerdo con su criterio y trasladar al promotor las aportaciones de los CEIC implicados, muy acertadas en algunos casos y en otros muchos simplemente reiterativas.

Cabría preguntarse en cuántas ocasiones esta evaluación múltiple conduce realmente a una mejora sustancial del contenido de las HIP y de los protocolos. Habría que plantearse también cuántas de las muchas aclaraciones sobre aspectos metodológicos que solicitan los CEIC a los promotores, y en las que estos invierten tiempo y esfuerzo en responder, influyen realmente en el sentido favorable o desfavorable del dictamen, independientemente de la respuesta.

Además de la evaluación de ensayos clínicos (EC) con medicamentos, la mayoría de CEIC compaginan esta actividad con la evaluación de otros proyectos de investigación biomédica de diversa índole: estudios epidemiológicos y proyectos de investigación básica y traslacional con material biológico humano. En el CEIC del HUGTIP esta actividad no ha cesado de aumentar en los últimos años (Fig. 1), de manera que estos proyectos, conjuntamente con los estudios observacionales posautorización (EPA), superan en número a los EC⁽²⁾. Muchos de estos proyectos de investigación se presentan a convocatorias competitivas para la obtención de fondos, y los investigadores exigen, con razón, que la obtención del permiso del CEIC no sea un obstáculo en estos trámites.

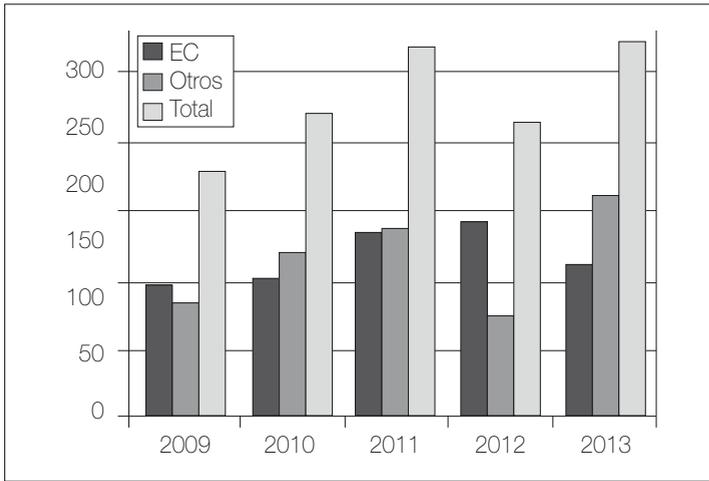


FIGURA 1. Evolución del número de EC y otros proyectos de investigación presentados al CEIC del HUGTIP en los últimos 5 años.

LOS PNT ACTUALES DEL CEIC DEL HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL: CAMBIOS RECIENTES Y MEJORA DE LA EFICIENCIA EN LA EVALUACIÓN DE EPA Y PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN OBSERVACIONALES

De acuerdo con los PNT actualmente aprobados, las reuniones del CEIC del HUGTIP tienen lugar dos veces al mes: entre los días 5 y 15 se reúne la Comisión Técnica Permanente (CTP) y a partir del día 21 tiene lugar la reunión plenaria. Antes de la última revisión de los PNT en la reunión plenaria se dirimían todos los proyectos de investigación nuevos solicitados en el periodo del 1 al 5 del mes en curso: EC con medicamentos (como CEIC implicado o de referencia), EC con productos sanitarios, estudios posautorización (EPA) y otros proyectos de investigación (Tabla 1).

El aumento de los proyectos de investigación y la necesidad de darles una respuesta más ágil, además de otras causas internas, motivó una revisión de los PNT a finales de 2013.

TABLA 1. Distribución de tareas en las dos reuniones mensuales del CEIC del HUGTIP de acuerdo con los PNT de 2008	
Comisión técnica permanente (días 5 al 15)	Reunión plenaria (a partir del día 21)
Dictamen final EC de referencia	Evaluación de nuevos proyectos: EC, EPA y PI
Enmiendas de EC (referencia/implicados)	Respuestas de los promotores/investigadores
Respuestas de los promotores/investigadores	
Valoración de las aportaciones de los CEIC implicados	

EC: ensayos clínicos. PI: Proyectos de Investigación. EPA: estudios posautorización.

TABLA 2. Distribución de tareas en las dos reuniones mensuales del CEIC del HUGTiP de acuerdo con los PNT revisados en 2013

Comisión técnica permanente (días 5 al 15)	Reunión plenaria (a partir del día 21)
Evaluación de nuevos proyectos: EPA y PI observacionales	Evaluación de nuevos proyectos: EC, EPA y PI
Dictamen final EC y enmiendas de referencia	Respuestas de los promotores/investigadores
Valoración de las aportaciones de los CEIC implicados	
Respuestas de los promotores/investigadores	

EC: ensayos clínicos. PI: proyectos de investigación. EPA: estudios posautorización.

Las modificaciones realizadas afectan específicamente a la evaluación de los proyectos de investigación no intervencionistas y a los EPA, atendiendo al criterio de “bajo riesgo” ligado a la naturaleza observacional de estos estudios⁽³⁾:

- **Aumento en la periodicidad de la evaluación.** A partir de la revisión de los PNT, la evaluación de los EPA y proyectos de investigación observacionales, que anteriormente eran debatidos una vez al mes en la reunión plenaria, se realiza actualmente con una periodicidad quincenal, coincidiendo con cualquiera de las dos reuniones mensuales (Tabla 2). Además, estos estudios pueden ser evaluados en reuniones extraordinarias de la CTP, presenciales o no.
- **Evaluación rápida (fast-track) de los protocolos.** Aunque no deja de evaluarse la pertinencia de cada proyecto y los aspectos metodológicos básicos (ya que forman parte del cometido del CEIC), la revisión se centra en verificar el carácter no intervencionista del proyecto, el cumplimiento de la legislación vigente en lo que respecta a confidencialidad, procesamiento del material biológico y requisitos de la Orden SAS/3470/2009 en el caso de los EPA, además de los documentos de información al paciente y los aspectos propiamente locales. Además, en el caso de los estudios aprobados por otros CEIC, aplicamos la filosofía del “reconocimiento mutuo”: la evaluación se limita a los aspectos locales y evitamos, en la medida de lo razonable, solicitar nuevos cambios y aclaraciones al protocolo y a la HIP. Conviene señalar que aunque reglamentariamente no es necesaria la evaluación de los EPA ya aprobados, el CEIC del HUGTiP ha venido realizándola por ser un requisito de la dirección de nuestro centro para dar su conformidad.

Gracias a estos elementales cambios en el funcionamiento, en el último año se ha dinamizado considerablemente el periplo por el CEIC de estos proyectos. Así, el plazo de evaluación y dictamen desde la solicitud es actualmente inferior a 15 días (siempre y cuando no se soliciten aclaraciones) e incluso inferior a una semana en no pocos casos. Una mejora notable teniendo en cuenta que, como se ha mencionado antes, la evaluación de estos estudios constituye actualmente la actividad mayoritaria de nuestro CEIC.

Hay que decir que estas medidas no hubieran podido ser adoptadas de no haber sido por la implementación de una serie de mejoras en los recursos humanos y materiales, fun-

damentalmente por el aumento del personal administrativo y evaluador profesionalizado, la incorporación de nuevos miembros que colaboran específicamente en la evaluación de estudios epidemiológicos y de investigación traslacional, y la puesta en marcha de una plataforma informática diseñada específicamente para la gestión de toda la documentación.

EL FUTURO REAL DECRETO DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS Y SU POSIBLE IMPACTO EN LOS PNT DEL HUGTIP

Como hemos señalado, en lo que se refiere a la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos, las mejoras de la eficiencia van a venir inevitablemente de la mano del futuro Real Decreto⁽⁴⁾, y de la capacidad de, como CEIm, adaptar nuestros PNT a los nuevos procedimientos que este establezca. A continuación se describen los que, a nuestro entender, serán los cambios más significativos y con un mayor impacto en nuestros PNT:

Desaparición del periodo fijo para la presentación de solicitudes: ¿adiós a la ventanilla del 1 al 5?

Los procedimientos para la obtención del dictamen único con el actual Real Decreto delimitan un periodo de 5 días al mes para la presentación de los proyectos al CEIC. Hay que reconocer que, aunque tenía sus ventajas desde el punto de vista organizativo, la rigidez que conlleva este sistema ha contribuido a cierta mala fama de los CEIC entre los investigadores. El futuro Real Decreto no parece contemplar un periodo fijo para la presentación de solicitudes. Por lo tanto, el CEIm propuesto deberá estar disponible para aceptar la evaluación de un EC en cualquier momento en que el promotor, a través de la AEMPS, lo solicite.

Nuevos plazos de evaluación determinados en el memorando de entendimiento con la AEMPS y compatibilización con el actual calendario de reuniones

Según el nuevo Real Decreto, a partir del momento de la solicitud, el CEIm dispondrá de diez días naturales para validar la documentación correspondiente a la parte II del dossier. Una vez validada, dispondrá de 20 días como máximo para evaluar la parte I del dossier, y 30 días para la parte II, siempre de acuerdo con el memorando de entendimiento con la Agencia.

Estos plazos, aunque ajustados, pueden ser compatibles con la periodicidad quincenal de las reuniones. No obstante, si realmente desaparece el periodo de ventanilla, la principal dificultad será tratar de encajar la revisión de más de un ensayo con *distintas fechas de entrega* (y dentro del mismo protocolo, distinta fecha para la parte I y la parte II), además de las enmiendas, en el calendario de reuniones fijado. Todo un reto incluso para la secretaría mejor organizada. Es fácil intuir que el CEIm deberá estar dispuesto para reunirse, presencial o virtualmente, cada vez que no sea posible dar cabida a la evaluación de un ensayo en ninguna de las reuniones previstas.

Desaparición de la actividad como “CEIC implicado”

Esta novedad del futuro Real Decreto debería traducirse en un “alivio” en la carga de trabajo de los futuros CEI, al no requerir la revisión de todos los ensayos que se llevan a cabo en su

centro (ni siquiera de los aspectos locales), lo cual debería repercutir favorablemente en el resto de su actividad. Otra cosa es lo que la dirección o la gerencia de los centros puedan opinar al respecto. Dado que la gestión del contrato se realizará en paralelo a la evaluación por el CEIm/AEMPS, parece difícil que pueda llevarse a cabo una evaluación "local" del ensayo en caso que la gerencia lo considerase necesario.

Resulta obvio que la no participación en el dictamen (ni siquiera en los aspectos locales) de los CEI implicados simplificará el proceso de evaluación y tendrá un impacto positivo en la eficiencia global. Sin embargo, puede generar cierta desconfianza.

Resulta desconcertante para los promotores, y no es admisible, que un CEIm considere aceptable una HIP de 25 páginas mientras que otro exija que no se excedan las 15. O bien, que un CEIm considere inapropiado el uso de material de reclutamiento (anuncios de prensa, pósters, cartas personales o incluso obsequios para los pacientes) mientras otros no tengan ningún problema en aceptarlo. El disponer de unos criterios homogéneos, además de aumentar la confianza de todos los actores en el nuevo procedimiento, facilitaría enormemente la evaluación de los protocolos y las HIP. Por ejemplo, un modelo consensuado de HIP permitiría al promotor o investigador llevar a cabo las oportunas modificaciones incluso antes de presentar la solicitud. Esta cuestión debería ser abordada cuanto antes por la futura Autoridad Nacional de CEI, pero mientras tanto, quizá sería una buena idea ir poniendo el hilo en la aguja.

CONCLUSIONES

Sin duda la futura legislación aumentará la eficiencia global en la evaluación de los ensayos clínicos. Para ello, los CEIC que cumplan los requisitos para ser acreditados como CEIm deberán hacer el esfuerzo de adaptar sus PNT a los nuevos procedimientos que este establezca. Además, para que puedan llevar a cabo de la forma más eficiente posible la actividad dual de CEIm y CEI es imprescindible que cuenten con los recursos humanos y materiales necesarios. Por otro lado, dado que los CEI implicados no tendrán la oportunidad de hacer aportaciones y participar en el dictamen, sería de gran interés consensuar, en los aspectos en los que ahora discrepamos, unos criterios comunes que facilitasen la evaluación de los proyectos por parte del CEIm y aumentasen la confianza en el sistema.

Agradecimientos

La autora agradece a la Dra. Pilar Giner y a Àngels Fortes, Presidente y Secretaria Técnica del CEIC del HUGTiP, y a toda la secretaría del CEIC su inestimable ayuda en la redacción de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 (07/02/2004): 5429-43.
2. CEIC del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Memòria d'activitat 2013 [consultado el 29 ago 2014]. Disponible en:http://www.ceicgermanstrias.cat/MEMORIA_ACTIVITATS.pdf

3. CEIC del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Procediments normalitzats de treball [consultado el 29 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.ceicgermanstrias.cat/PNTS%20CATALAN%20WEB.pdf>
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 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 [consultado el 12 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>



9

Ensayos clínicos fases I y II. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Olga Díaz de Rada

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

Cada día es más frecuente la presentación en los CEIC de ensayos clínicos que realizan las fases I y II del ensayo recogidas en un mismo protocolo y una única hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP y CI).

La experiencia de evaluar ensayos clínicos únicamente en su fase I, o en fases I y II con presentación de sus hojas de información y consentimiento separadas, nos ha conducido a evaluar determinados aspectos de la misma que quedan infravalorados, y a veces casi inexistentes, en el modelo conjunto que se presenta hoy en día al haber aunado las dos fases.

Ha sido este hecho el que nos ha llevado a recoger la información sobre los ensayos fase I/II que disponíamos en nuestro CEIC para estudiar las HIP que presentaban, analizando las carencias de las mismas y proponer algún aspecto de mejora.

Así pues, hemos analizado 9 HIP y CI de las cuales 7 eran ensayos del área de oncología y 2 de vacunas. De los 7 ensayos de oncología, 2 se referían a carcinoma hepatocelular, 2 a carcinoma de células renales, uno a mieloma, uno a cáncer de pulmón y uno a cáncer de páncreas. Dos de los ensayos analizados se referían a vacunas, uno contra el meningococo y otra contra un virus respiratorio sincitial.

Del análisis de estas hojas se percibe a primera vista, muy poca uniformidad en las mismas. Así, dos de ellas solo son de aplicación para la participación en la fase I o en la II, no en ambas. En otras dos, la hoja presentada solo es para la participación en la fase II, ya que la fase I no se hace en España. En tres de ellas no se hace ninguna referencia a las dos fases, presentando un único documento de consentimiento informado.

En cuanto a los objetivos, en algunas hojas prácticamente no se señalan de forma diferenciada los objetivos de cada fase. Así, recogidos los objetivos literalmente como se presentan en estas HIP puede encontrarse, en la fase I, "Búsqueda de dosis más segura" y en la fase II, "Ayudar a controlar la enfermedad a largo plazo". Otros objetivos encontrados han sido: "Determinar qué efectos tiene el fármaco sobre Vd. y su cáncer, y analizar muestras de tejido y sangre"; "Valorar la reducción del tumor y se harán análisis sobre cómo se absorbe, distribuye, descompone y se elimina el medicamento. "Determinar dosis en fase I y eficacia en fase II". Durante las dos fases se determinará la metabolización del fármaco y el efecto sobre su cáncer".

Teniendo en cuenta que se trata de ensayos fase I/II, hemos recogido datos sobre la información dada referida a la dosis. Así "Recibirá diferentes dosis hasta llegar a la máxima tolerada"; "La administración en monos (60 mg/kg), que fue bien tolerada, y esta dosis es el

doble a la dosis a administrar en humanos”. En otro ensayo, sin diferenciar fase I ni II, se le indica al paciente que recibirán al principio dosis bajas que se irán subiendo, y en la fase II se administrará la que haya resultado más apropiada.

En cuanto a la experiencia previa que se tiene del fármaco, hemos encontrado ensayos en que no se aporta ninguna información sobre dosis administradas y efectos encontrados.

En el apartado de Riesgos/Beneficios se recoge información tal como:

- Podría tener o no beneficio médico directo.
- Su enfermedad puede mejorar, empeorar o seguir igual.
- No se puede garantizar beneficios directos de su participación.
- El hecho de participar podría mejorar o no su salud.
- No existe ninguna garantía de que Vd. pueda beneficiarse.

CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos en los que se presentan de forma conjunta las fases I y II:

- Presentan las HIP con poca homogeneidad.
- Es frecuente presentar poca claridad en la definición de las dos fases.
- Infravaloración de la información de la fase I.
- Poca información de estudios previos realizados.
- Muy escasa descripción del proceso de búsqueda de dosis, manera de llevarlo a cabo y efectos adversos de posible aparición.
- Objetivos no diferenciados para las dos fases.
- Poca claridad en la definición de posibles riesgos a que se somete el paciente.
- Información poco concreta y escasa sobre la carencia de obtención de beneficios.

En general, la presentación conjunta de las fases I y II hace que la información de la fase I, se vea muy reducida, minusvalorada y enmascarada en beneficio de la fase II.

Así pues, en la HIP de estos ensayos debería explicarse que es la primera vez que se administra el medicamento en humanos, y que el paciente va a ser objeto de una búsqueda de dosis; en qué consiste esa búsqueda; cómo se va a llevar a cabo el proceso de escalada, y en general todas aquellas consideraciones que deben hacerse a pacientes que participan en un ensayo fase I. Así, en la información analizada, estos apartados se obvian o se expresan de forma poco clara, privando a los pacientes o representantes legales de una información significativa a la que tienen derecho.



10

El ensayo clínico en oncología pediátrica y los CEI

Adela Cañete Nieto

Médico especialista en Pediatría (Oncología Pediátrica).

Vocal del CEIC Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

La tasa anual del cáncer infantil en España es de 120-150 casos nuevos por millón de menores de 15 años y se caracteriza por tener una biología diferente al cáncer en adultos (mayor peso genético que de factores ambientales), con un mejor pronóstico y mayor supervivencia. A pesar de ellos, es la primera causa de muerte no traumática en la infancia en nuestro medio y supone un impacto social tremendo, por sus repercusiones en la familia y en la sociedad del futuro.

En la actualidad, es posible curar a más del 70% de los niños y adolescentes con cáncer y, para algunos tumores específicos, casi la totalidad de los casos se pueden curar. Sin embargo, todavía existen diferencias significativas en los resultados obtenidos en toda Europa. El tratamiento es intensivo, prolongado y complejo. Solo se ha podido alcanzar una buena supervivencia gracias al trabajo en equipo de médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud en instalaciones apropiadas y mediante ensayos clínicos colaborativos. Según los Estándares Europeos del Niño con Cáncer, consensuados en el año 2009 especialistas de toda Europa (oncólogos peditras, familias, psicólogos, etc.) bajo el auspicio de SIOP-Europa y el apoyo de Unión Europea, *“Todos los niños con cáncer deben ser tratados de acuerdo con los mejores protocolos de tratamiento disponibles. Hay un consenso general de que este tratamiento se aplica mejor en unidades activas en investigación clínica y en registro de cáncer. Cuando esté disponible, se debe ofrecer a los niños la oportunidad de participar en los ensayos clínicos pertinentes que tienen como objetivo mejorar el tratamiento óptimo para todos los niños. Cuando haya incertidumbre acerca del tratamiento óptimo, estos ensayos deben ser aleatorios”*.

En nuestro país, el ensayo clínico se define como **“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 en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”, según el RD 223/2004. Este RD y la Ley 14/2007 sobre investigación biomédica, regulan el proceso de investigación clínica en cáncer infantil.

Expondremos los problemas relativos a la realización de ensayos clínicos en oncología pediátrica como paradigma pediátrico. En el siglo XXI, hay que recordar que los niños y adolescentes sufren enfermedades diferentes a los adultos, en ellos se realizan intervenciones similares, pero con diferentes resultados dado que se encuentran en fase de desarrollo y maduración. La formulación, dosificación y prescripción de medicamentos es diferente al adulto

y, desafortunadamente en nuestro medio, el niño y el adolescente siguen siendo huérfanos terapéuticos en el contexto general de la medicina.

Es necesario recordar que fueron hechos desafortunados ocurridos en el ámbito pediátrico (síndrome del niño gris, focomelia, muertes por envenenamiento por dietilenglicol,...) los que pusieron en evidencia en el siglo XX la necesidad de hacer ensayos **controlados** para documentar la seguridad de los fármacos. Así, ya en 1968, Dr. Shirkey señaló la falta de apoyo general a la investigación pediátrica: "la falta de apoyo financiero de gobiernos e industria farmacéutica es irónica, ya que la mayor parte de las leyes que ha emitido la FDA responden a efectos adversos severos inducidos por drogas administradas a niños: etilenglicol (1938), talidomida (1962)...".

Hoy en día hay más de mil fármacos nuevos que están en proceso de evaluación en cánceres de adultos, generalmente como terapias dirigidas contra vías/mecanismos celulares, comunes a las células tumorales en los cánceres pediátricos. De ellos, una mínima fracción se está evaluando en niños, por varios motivos: ausencia de investigación básica (dada su rareza, no hay modelos preclínicos para investigación ni hay suficientes estudios farmacológicos), coste elevado con poco beneficio económico, conflictos éticos, etc. Aunque la percepción social está empezando a cambiar, se sigue pensando en el ensayo clínico como un experimento en el que a los sujetos se les trata como conejillos de indias o se lanza una moneda al aire para decidir un tratamiento. Por ello, esta percepción hace que se vea más adecuado usar terapias no evaluadas científicamente pero utilizadas como "cuidado clínico habitual" que incluir al niño en un EC controlado, en el que todas las intervenciones están monitorizadas y analizadas para obtener información válida sobre los riesgos y beneficios de dicha intervención.

PROBLEMAS ÉTICOS Y METODOLÓGICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA

Son similares conceptualmente a los encontrados en la investigación en el mundo de los adultos:

¿Los riesgos de la investigación son aceptables?

Hay que valorar el discomfort, dolor, miedo, a largo plazo. El hecho de considerarlo aceptable o no dependerá del tipo de ensayo clínico realizado y en qué contexto (si se trata de una enfermedad grave o no). Hay que realizar una clara definición del riesgo, aspecto contemplado en el nuevo RD sobre EC. Está bien descrito en los ensayos aleatorizados la mejoría que se consigue en los mismos incluso en la ramas estándar con respecto a la calidad de los estudios (*Efecto Hawthorne*).

¿Se respetará la autonomía de los sujetos?: consentimiento informado

El principio general es que el niño debe ser incluido en el proceso de decisión tanto como sea posible según su edad y madurez. Sin embargo, en muchas ocasiones esto supone un **conflicto stressor para padres y profesionales**, que en general adolecen de la formación adecuada para la comunicación. Estos problemas son comunes en todos los países europeos y se está trabajando de forma específica en mejorar la información, el momento y la cantidad de información a transmitir (el cómo y cuándo) por una red europea de centros de

oncología pediátrica (*European Network for Cancer Research in Children and Adolescents: ENCCA, project number: 261474, WP 18: Ethical aspects of clinical trials, www.encca.eu*).

Por otro lado, la Medicina Basada en la Evidencia ha supuesto un proceso de revisión de la investigación clínica. En el caso de la salud infantil, es evidente que en muchas ocasiones “las evidencias” han sido resultado de EC pequeños o/y pobremente diseñados o que nuestra práctica se sustenta en la prueba-error (medicinas fuera de licencia como ejemplo). Así por ejemplo, atendemos a poblaciones pequeñas y heterogéneas (incidencia menor que en adultos como en la diabetes, etc.), pueden repetirse estudios hechos en adultos, los ensayos con placebo suponen un reto especial en la edad pediátrica y en contexto de ciertas enfermedades, etc. Todo ello hace que el diseño de ensayos clínicos en esta franja vital y en ciertas patologías como las enfermedades neoplásicas sea un desafío importante para la comunidad científica y legisladora.

Todos estos desafíos solo pueden resolverse mediante una comunicación continua y dinámica entre los diferentes agentes: los organismos públicos tienen la responsabilidad de legislar y dotar adecuadamente la investigación en pediatría para ayudara cambiar la polarización hacia los adultos e incentivar a los profesionales sanitarios a hacer la investigación de calidad que se les demanda. Los comités éticos que por ley tienen todos ellos un vocal pediátrico, tienen una responsabilidad muy importante en el adecuado desarrollo de los ensayos pediátricos, también es cierto que necesitan mejor dotación y formación. Las compañías farmacéuticas deben asumir el reto de trabajar con y para pacientes pediátricos, a pesar de los riesgos económicos que puede suponer, pero con unas contrapartidas evidentes a nivel social. Los profesionales tenemos la obligación y la responsabilidad de diseñar ensayos rigurosos desde el punto de vista científico y ético para mejorar la curación de nuestros pacientes. Y finalmente, los padres y enfermos que participan de forma muy activa en los últimos años, nos aportan un punto de vista fundamental en la investigación clínica de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. RD 223/ 2004.
2. Ley 14/ 2007.
3. Estándares Europeos de atención al niño con cáncer. Traducción al español de European Standards of Care for Children with cancer. Realizada por Luisa Basset (FEPNC), Adela Cañete (SEHOP), Aurora Navajas (SEHOP), Reyes Sancho-Tello de Carranza (FEPNC).



11 Ética y biobancos. El biobanco del Sistema Sanitario Público Andaluz

Carmen Ventura Gómez

Química especialista en Bioquímica.

CEI del Biobanco del SSPA - CCEIBA

INTRODUCCIÓN

A modo de breve introducción empezaremos por definir el término al que haremos alusión constantemente, la ética. Es una rama de la filosofía que trata sobre la moral, reflexiona sobre ella y aplica los principios encontrados en la vida cotidiana, para intentar resolver los problemas morales, y tratar de orientar la acción humana para actuar.

La palabra viene de *Ethicos* (griego), que luego fue *Ethicus* (latín).

La “ética profesional” pretende regular las actividades que se realizan en el marco de una profesión. A nivel general no es coactiva, es decir, no impone sanciones. Aunque puede estar en los códigos deontológicos que regulan una actividad profesional.

La “ética aplicada” es el examen filosófico, desde un punto de vista moral, de cuestiones concretas en la vida privada y pública de juicio moral. El término que más aplicaría a nuestro caso es el de la “bioética clínica”, que es la que estudia las controversias morales que son producto de los avances en la biología y la medicina. Y que podríamos definir como la ética aplicada a la medicina, que se centra en los derechos de los pacientes y tiene en el consentimiento informado (CI) la aplicación práctica del principio de autonomía, uno de sus pilares fundamentales.

Un error habitual es el de confundir los términos “bioética” y “derecho sanitario”. Este último es el conjunto de normas legales que rigen en el ámbito de la Sanidad. Los principios de la bioética a veces se plasman o adquieren el rango de obligaciones por medio de las leyes. Y el CI es un ejemplo de esto.

BIOÉTICA

La bioética es la rama de la ética que se dedica a proveer los principios para la conducta correcta del humano respecto a la vida, tanto de la vida humana como de la vida no humana (animal y vegetal), así como al ambiente en el que pueden darse condiciones aceptables para la vida.

En su sentido más amplio, la bioética incluye todos los problemas éticos que tienen que ver con la vida en general, extendiendo de esta manera su campo a cuestiones relacionadas con el medio ambiente y al trato debido a los animales. Cabe destacar, que ya en 1978, el



FIGURA 1.

Kennedy Institute de la Universidad jesuita de Georgetown en Estados Unidos, había publicado la primera Enciclopedia de Bioética en cuatro volúmenes, dirigida por Warren Reich, un teólogo católico, donde se define a la Bioética como el “estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y la salud, examinado a la luz de los valores y principios morales”.

Es una disciplina relativamente nueva. El origen del término corresponde al pastor protestante, teólogo, filósofo y educador alemán Fritz Jahr, quien en 1927 usó el término *Bio-Ethik* en un artículo sobre la relación ética del ser humano con las plantas y los animales (Fig. 1).

Posteriormente, en 1970, el bioquímico norteamericano dedicado a la oncología Van Rensselaer Potter utilizó el término *bio-ethics* en un artículo sobre “la ciencia de la supervivencia” y, posteriormente, en 1971 en su libro “Bioética un puente hacia el futuro”.

El criterio ético fundamental que regula esta disciplina es el respeto al ser humano, a sus derechos inalienables, a su bien verdadero e integral: la dignidad de la persona.

Por la íntima relación que existe entre la bioética y la antropología, la visión que de esta se tenga condiciona y fundamenta la solución ética de cada intervención técnica sobre el ser humano.

Las primeras declaraciones de bioética surgen con posterioridad a la Segunda Guerra Mundial, cuando el mundo se escandalizó tras el descubrimiento de los experimentos médicos llevados a cabo por los facultativos del régimen hitleriano sobre los prisioneros en los campos de concentración. Estas revelaciones, a la que se suman, entre otros, las prácticas del Hospital Judío de Enfermedades Crónicas (Brooklyn, 1963), la Escuela de Willowbrook (Nueva York, 1963), dan como resultado un panorama donde se hace necesaria la regulación, o al menos, la declaración de principios a favor de las víctimas de estos experimentos. Ello determina la publicación de diversas declaraciones y documentos bioéticos a nivel mundial.

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA BIOÉTICA

En 1979, Beauchamp y Childress, definieron los cuatro principios de la bioética:

- Autonomía,
- No maleficencia (*primum non nocere*),
- Beneficencia y
- Justicia.

En un primer momento definieron que estos principios son *prima facie*, esto es, que vinculan siempre que no colisionen entre ellos, en cuyo caso habrá que dar prioridad a uno u otro, dependiendo del caso. Aparecen por primera vez en el Informe Belmont (1978).

Aunque la bioética está muy relacionada con la ética no son lo mismo. En el caso de la medicina, la ética médica no es idéntica a la bioética médica: la ética médica trata los problemas planteados por la práctica de la medicina, mientras que la bioética es un término más amplio que aborda los problemas morales derivados de los avances en las ciencias biológicas en general. La bioética se diferencia de la ética, según algunos autores, en que no necesita la aceptación de ciertos valores tradicionales que son fundamentales para la ética.

Principales regulaciones y documentos:

- Declaración Universal de los Derechos Humanos (1948).
- Código de Núremberg (1947).
- Declaración de Helsinki (1964).
- Declaración de Tokio (1975).
- Informe Belmont (1979).
- Declaración de Manila (1980).
- Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano.
- 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 sobre Derechos Humanos y Biomedicina o "Convención de Asturias de Bioética"), Consejo de Europa (1997).
- Declaración Universal sobre el Genoma y los Derechos Humanos, Unesco (1997).
- Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, UNESCO (2003).
- Declaración Internacional sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO (2005).
- Código de Deontología Médica. Guía de Ética Médica de la Organización Médica Colegial de España (2011).
- Principios de Tavistock.

Todos estos documentos de referencia tienen su reflejo en la legislación española, que ahora ya sí, con rango de ley, regula la práctica científica y esto queda reflejado, por ejemplo, en las convocatorias de ayudas a la investigación.

BIOBANCO ANDALUZ

En 2003 se constituyó la Red de Banco de Tumores de Andalucía (RBTA) con el objetivo de asegurar la disponibilidad de líneas celulares tumorales, facilitando así el desarrollo de una investigación eficiente en Oncología, para –a su vez– ser motor de la actualización del diagnóstico molecular del cáncer en la asistencia hospitalaria, con el apoyo de la Consejería de Salud.

Esta Red con el devenir de la técnica, el esfuerzo e integración de sus centros en el SAS, así como el impulso de la RETIC de biobancos de la Red Nacional de Biobancos, ha crecido en los últimos años hasta el punto en el que nos encontramos, un Biobanco en Red, el Biobanco del Sistema Sanitario Público Andaluz, con 26 nodos independientes, cuya autorización quedó presentada en la Consejería de Salud el pasado mes de junio de 2012. Iniciativa de la Consejería de Salud de base fundamentalmente hospitalaria, que funciona como servicio público.

El objetivo de la creación del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) es mejorar la gestión de todos los biobancos existentes en Andalucía, en un único espacio que integra, además los bancos de muestras humanas con fines asistenciales, los bancos de tejidos y los centros de transfusión sanguíneas. El resultado final es la disponibilidad de un espacio único de gestión de las muestras humanas, con la integración de los objetivos asistenciales del Sistema Andaluz de Salud (SAS) y los objetivos de compromiso con la investigación y el desarrollo de la Consejería de Salud. Como Biobanco en red, constituye una plataforma de recursos que ofrece todo tipo de muestras biológicas y datos clínicos asociados, en el formato que el investigador especifique. Al mismo tiempo, transforma y procesa, custodia, conserva y gestiona las muestras biológicas proporcionadas por el investigador.

Los biobancos surgen de la necesidad de los centros sanitarios de gestionar muestras biológicas de origen humano concebidas con fines diagnósticos o de investigación que contienen además información asociada relevante y se organizan con criterios de calidad, orden y destino. Para avanzar en el conocimiento de las causas de diferentes enfermedades, los investigadores necesitan un gran número de muestras. Gestionarlas con las suficientes garantías no es fácil y se requiere para ello contar con estructuras especializadas que cumplan los requisitos legales, éticos y de calidad establecidos. Se pretende tener un banco de especímenes de diferentes condiciones fisiológicas y patológicas, con una información normalizada asociada, tanto de pacientes como de donantes sanos, para que de esta manera se pueda asegurar su uso en la investigación biomédica, garantizando los derechos de los donantes según la legislación vigente.

La creación de esta plataforma de apoyo a la investigación permite establecer unas pautas de trabajo coordinadas, útiles a los diferentes servicios clínicos para sumar esfuerzos en busca de un beneficio colectivo tanto a nivel diagnóstico como de investigación. La constitución de un Biobanco Hospitalario no supone la desaparición de las colaboraciones con otros Biobancos externos, sino que facilita la posibilidad de intercambio de muestras en igualdad de condiciones y en unas óptimas condiciones de calidad científico-técnica, convirtiéndose en un centro fuente y receptor de muestras biológicas y evita la visión de los servicios clínicos como "meros dadores de muestras", ya que les permitirá gestionar su recogida, procesamiento y control, estableciendo normas rigurosas para su cesión a los diferentes grupos de investigación, asegurando un uso racional, eficaz, legal y ético de los recursos disponibles.

ORGANIZACIÓN DEL BIOBANCO DEL SSPA

La organización de un biobanco viene definida según legislación vigente Ley de Investigación Biomédica 14/2007, RD1716/2011, Decreto Andaluz 1/2013, LOPD, etc.). La coordinación ejecutiva del biobanco del SSPA es responsabilidad de la Dra. Blanca Miranda. Se

dispone de un Nodo de Coordinación, sito en la ciudad de Granada, a modo de plataforma de soporte técnico y de gestión, encargada de coordinar todas las unidades del biobanco, para que este funcione de manera descentralizada, pero con una ventanilla única de gestión de solicitudes de servicios y de distribución.

El Biobanco del SSPA funciona bajo un Sistema de Gestión de Calidad basado en procesos, conforme a la Norma UNE-EN ISO 9001:2008, para establecer unas normas que mejoren la eficacia de la gestión de cada proceso del Biobanco, con el fin último de aumentar la satisfacción de los usuarios que soliciten muestras biológicas. La identificación de los procesos, así como su secuencia e interacción, se encuentra documentada por medio de un mapa de procesos.

El biobanco del SSPA está dotado de un comité científico externo y está adscrito al control del Comité Coordinador de Ética de la Investigación de Andalucía (CCEIBA), creado por el Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los Órganos de Ética Asistencial y de la Investigación Biomédica en Andalucía. Ambos comités desempeñan, para todos los nodos del Biobanco del SSPA, las funciones establecidas en la normativa básica de investigación biomédica.

CONSULTAS A LOS CEI

Como hemos mencionado anteriormente, el biobanco está adscrito al control del Comité Coordinador de Ética la Investigación de Andalucía (CCEIBA). Esto, unido a nuestro sistema de calidad, nos ha hecho establecer un procedimiento normalizado de trabajo a la hora de realizar consultas a los comités (de ética y científico, según las funciones contempladas en el RD1716/2011).

En este marco legislativo las funciones del comité de ética serán:

- Realizar la evaluación ética de las solicitudes de cesión de muestras y datos asociados a las mismas. En el caso de que el comité emita un dictamen desfavorable, este tendrá carácter vinculante.
- Asesorar a la persona titular de la dirección científica:
 - Acerca de la adecuación de los procedimientos establecidos para garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras almacenadas, y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco, desde el punto de vista ético.
 - Acerca de los aspectos éticos y jurídicos previstos en el documento de buena práctica del biobanco.
 - Sobre otras cuestiones que este someta a su consideración

En la figura 2 se relacionan las funciones adicionales específicas que le confiere el decreto andaluz.

TIPOS DE CONSULTAS

Por nuestra experiencia en los últimos años, vemos que las consultas que necesitan de un dictamen del comité de ética son:

- Solicitudes de integración en el biobanco de muestras procedentes de archivos asistenciales, colecciones preexistentes para líneas de investigación y muestras excedentes de proyectos de investigación.

1. Disposiciones generales

CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

DECRETO 1/2013, de 8 de enero, por el que se regula la autorización para la constitución y funcionamiento de Biobancos con fines de investigación biomédica, se crean el Registro de Biobancos de Andalucía y el Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Disposición final primera. Modificación del Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los Órganos de Ética Asistencial y de la Investigación Biomédica en Andalucía.

Se adicionan nuevos párrafos m), n), ñ), o), p) y q) al apartado 3 del artículo 7 del Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los Organos de Ética Asistencial y de la Investigación Biomédica en Andalucía, con el siguiente contenido:

«m) Establecer criterios y procedimientos comunes de evaluación ética de las solicitudes de cesión de muestras y datos asociados a las mismas. En el caso de que el comité emita un dictamen desfavorable, éste tendrá carácter vinculante.

n) Asesorar a la persona titular de la dirección científica acerca de la adecuación de los procedimientos establecidos para garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco, desde el punto de vista ético.

ñ) Asesorar a la persona titular de la dirección científica acerca de los aspectos éticos y jurídicos previstos en el documento de buena práctica del biobanco.

o) Decidir los casos en los que será imprescindible el envío individualizado de información al sujeto fuente, en relación con las previsiones de cesión de sus muestras y con los resultados de los análisis realizados cuando puedan ser relevantes para su salud.

p) Asistir a la persona titular de la dirección científica sobre otras cuestiones que éste someta a su consideración.

q) Desarrollar las funciones correspondientes al comité externo de ética del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía de conformidad con lo previsto en el artículo 15 del Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre.»

El anterior apartado m) pasa a ser el r) del mencionado artículo 7.3 del Decreto 439/2010, de 14 de diciembre.

FIGURA 2.

La consulta deberá ir acompañada de un informe de evaluación de la solicitud, que recogerá las implicaciones éticas que puedan darse como consecuencia de la integración de las muestras, y la disponibilidad de los CI de las muestras.

La integración de muestras procedentes de archivos asistenciales se solicitará solo cuando exista solicitud de esas muestras y no se disponga en el biobanco de muestras con esas características. En todo caso, las muestras a integrar serán excedentes de diagnóstico, identificadas por personal con competencias para ello. En este punto no podemos dejar de mencionar la inestimable ayuda que supuso, y aún hoy sigue suponiendo, la elaboración de un “manual de respuestas a las preguntas más comunes sobre el RD 1716/2011 sobre biobancos” redactado por personal de la Coordinación de la Red Nacional de Biobancos / ISCIII.

- Solicitudes de cesión de muestras y datos asociadas a las mismas. Y estas pueden estar en alguna de las siguientes circunstancias:
 - **Con dictamen favorable previo por otro comité:** con visto bueno de un comité de ética acreditado con alcance nacional o autonómico (no Andalucía), externo en todo caso al centro promotor del proyecto, no será necesaria una nueva evaluación. Bastará con informar al comité de ética de la existencia de dicha evaluación para que se pueda actuar según modelo “ampliación de centro”, y se elaborará un resumen del proyecto que recoja los datos necesarios para que el comité evalúe la oportunidad de cesión de las muestras.
 - **Con dictamen favorable previo por mismo comité** (dictámen favorable al proyecto, no a la cesión de las muestras): en solicitudes con dictámenes favorables realizados por algún nodo del Comité de Ética de la Investigación Biosanitaria de Andalucía (CEIBA), no será necesario una segunda consulta. Si hay alguna modificación con respecto al proyecto original en cuanto a la gestión de las muestras no será necesaria nueva aprobación pero sí un comunicado al comité de la nueva situación.
 - **Sin dictamen previo:** en solicitudes que no cuenten con la evaluación de ningún comité se solicitará la evaluación ética del proyecto, incluyendo en esta la valoración de la oportunidad para la cesión de la muestra y la información asociada.

A nivel andaluz la mayoría de las consultas que realiza el Biobanco del Sistema Sanitario Público Andaluz pertenece a esta última categoría, asesoramos a los investigadores para obtener la documentación necesaria para que el proyecto cuente con los avales suficientes para ser valorado positivamente como receptor de muestras.

Las consultas de asesoramiento al comité de ética podrán ir dirigidas a cualquier Nodo del CEIBA.

El CCEIBA ha puesto en marcha un portal único de petición de dictámen <https://portal-deetica.csbs.junta-andalucia.es/salud/portaldeetica/>

Es un sistema de información y gestión integrado de estudios de investigación de Andalucía. Cuyo objetivo es facilitar la valoración ética y el seguimiento de los estudios de investigación agilizando la comunicación entre los diferentes actores implicados en el proceso.



12

Ensayos clínicos con dudoso beneficio clínico para el paciente

I. de Pablo^{1,2}, M.A. Gálvez^{1,2}, M. Aguilar¹, M. Serrano¹, M. del Álamo¹, A. Revilla¹, M. Rodríguez¹

¹Farmacología Clínica, Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS

²Comité Ético de Investigación Clínica Hospital Universitario Ramón y Cajal

La investigación biomédica es un instrumento clave para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los ciudadanos y para aumentar su bienestar, que ha cambiado de manera sustancial tanto metodológica como conceptualmente, en los últimos años. Implica un conjunto de actividades orientadas a probar una hipótesis, obtener unas conclusiones y de esta manera contribuir a la obtención de un conocimiento que se pueda generalizar y sea útil para otros.

El ensayo clínico es, desde el punto metodológico, la herramienta considerada más adecuada para la evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica, que en su aplicación a seres humanos pretende evaluar su eficacia y seguridad. Todo ensayo clínico es por definición un estudio experimental, ya que el investigador somete a la población a una intervención para valorar sus efectos. Lo más habitual es que sean controlados, lo que permite comparar los efectos de la rama experimental con otra considerada control y que es el patrón comparador en el estudio; y aleatorizados, lo que significa que los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención al azar, sin que exista ninguna influencia por parte del propio sujeto o del investigador; de modo que cada sujeto participante tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo de intervención.

Si hablamos de ensayo clínico en el contexto de la investigación con medicamentos, lo que engloba gran parte de los protocolos que evaluamos en los Comités de Ética de la Investigación en los hospitales; entonces entendemos como ensayo clínico a: *"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 en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia"*.

Teniendo claras estas definiciones, podemos entender, por tanto, que el sujeto individual que participa en el ensayo clínico, puede obtener o no beneficio de esta participación, ya que el objetivo final de la investigación es servir al bien común generando un conocimiento útil para mejorar la práctica médica o la salud pública.

La normativa que regula la realización de estos estudios en nuestro país es muy prolija, y en todos los documentos se han tenido en cuenta los principios básicos fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, reflejados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina, así como las normas para la adecuada

protección de los datos personales. Sin olvidar la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica en la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se realizan en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional, y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de sus resultados.

Puntos de especial interés en todos estos documentos normativos son los relativos a la protección de los sujetos del ensayo y son varios los artículos que enumeran diferentes postulados éticos. En ellos se recogen, entre otras, las siguientes directrices:

- Solo 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, solo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.
- Solo se podrán realizar ensayos clínicos cuando 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.
- En los ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

Es función del Comité Ético de Investigación clínica/Comité de Ética de la Investigación hacer estas valoraciones y emitir un dictamen favorable cuando –una vez ponderados los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos que les sean remitidos– consideren que cumplen con los requisitos expuestos en esta normativa. No obstante, desde la entrada en vigor del RD 223/2004 la evaluación de los ensayos clínicos multicéntricos, los que se realizan en dos o más centros, no se realiza de manera unicéntrica sino que debe ser única y está coordinada por el comité que actúa de referencia. Este comité, aunque tiene en cuenta –para los aspectos locales– la opinión de todos los comités implicados, actúa como soberano en la emisión de este dictamen único y definitivo. Con la entrada en vigor del nuevo Reglamento europeo, esta decisión se simplificará aún más, ya que la evaluación de un protocolo de ensayo clínico estará vinculada a la decisión de un único Comité de la Ética en la Investigación, y el resto de comités de los centros implicados tendrán que reconocer este dictamen como propio.

De todos los aspectos que se valoran en el comité: metodológicos, éticos y legales; la valoración del balance beneficio/riesgo es quizás el que más discrepancias puede ocasionar. Nadie dudaría en considerar un estudio de bioequivalencia entre dos moléculas que se realiza en voluntarios sanos, como un estudio sin claro beneficio clínico para el sujeto participante, o un estudio fase III con una nueva molécula que ha obtenido prometedores resultados en fases previas y que cubriría un hueco terapéutico, como un estudio con claro beneficio para el participante y la sociedad.

Las discrepancias surgen en los estudios que están en un punto intermedio, en los que la relación beneficio/riesgo no está tan clara. Muchos consideran que precisamente este punto, la determinación del equilibrio entre los riesgos y los beneficios, es la cuestión ética más compleja que deberá tratar un comité.

En general, para las investigaciones que implican más que un riesgo mínimo para los participantes, el investigador debe asegurarse de que el posible beneficio supere claramente al riesgo: “En la investigación médica con la participación de sujetos humanos, el bienestar

de cada sujeto de la investigación debe tener prioridad sobre todos los demás intereses". "La investigación médica con la participación de sujetos humanos solo podrá realizarse si la importancia del objetivo supera los riesgos e inconvenientes inherentes para los sujetos de la investigación". Por otro lado, el beneficio no se relaciona estrictamente con los participantes, sino que en realidad se relaciona más con el beneficio para la sociedad, es decir, la acumulación de nuevos conocimientos y el avance de la ciencia.

Obviamente, tanto el riesgo de daño como los posibles beneficios dependen en gran medida de la fase del ensayo clínico, del tipo de intervención que se estudia, la enfermedad para la que se realiza el ensayo, el mejor tratamiento disponible hasta el momento, el número de visitas durante el estudio, el tipo y número de pruebas diagnósticas, el número de participantes, todos ellos puntos relevantes para la evaluación. Los riesgos de un ensayo clínico suelen determinarse por los riesgos de reacciones adversas previstas, sean graves o no, desde una reacción muy leve hasta el peor caso posible, sobre todo cuando hablamos de ensayos con medicamentos. Y los riesgos asociados a las intervenciones que se realizan en los participantes, intervenciones cruentas que a veces implican un riesgo superior al mínimo, y que se realizan de manera extraordinaria bien por requerimiento de los criterios de selección de los pacientes o bien para la valoración de la variable principal. Este segundo caso, lo vemos, cada vez con más frecuencia en los estudios con variables muy exploratorias, que *a priori* no aportan ningún beneficio clínico para el paciente, con dudosa aportación para la sociedad porque es escasa la información relativa a la correlación entre la variable elegida y el desenlace final, y son imprescindibles para realizar el estudio propuesto.

Los cálculos del riesgo se determinan teniendo en cuenta los resultados de los estudios preclínicos y clínicos realizados previamente y es imprescindible disponer de toda esta información a la hora de tomar una decisión.

Es responsabilidad del comité decidir si el equilibrio entre los riesgos y beneficios de un ensayo es éticamente aceptable. Dependerá de los participantes, una vez decidida que una investigación es idónea, decidir si se ajusta a sus intereses y bienestar para finalmente participar o no.

Las decisiones del comité se toman habitualmente de común acuerdo y llegando a un consenso entre los asistentes a la reunión. Cuando se valora un protocolo, se busca asesoría entre profesionales que habitualmente traten con la patología y/o pacientes objeto de estudio, con experiencia en el uso de los procedimientos o medicamentos utilizados en el mismo. Si entre los miembros que componen el comité no hay ningún profesional con este perfil, se busca asesoría externa con el fin de realizar la mejor evaluación del protocolo presentado.

Puede ocurrir, y de hecho, no es infrecuente, que existan opiniones contrarias, no solo entre el promotor/investigador principal y la decisión tomada en el comité, sino incluso entre varios miembros del mismo comité o entre diferentes comités que han evaluado el mismo protocolo. Hecho que dificulta la decisión a tomar.

Si hay discrepancia entre la opinión del promotor/investigador principal y el comité, se puede invitar al investigador, al promotor o a ambos a que acudan a la reunión y nos den su punto de vista sobre el tema que más discusión haya generado durante la evaluación. Cuando hay discrepancia entre la opinión de dos expertos en la materia, se puede buscar la opinión de un tercero. Y cuando hay diferencias entre la opinión del comité que actúa como referencia y el que actúa como implicado, habitualmente es la opinión del comité de referencia la que se considera decisiva y la que se traslada al dictamen.

Para estos casos de discrepancia entre dos partes, sean las que fueren, lo ideal sería tener un documento o guía ética de consenso, pero la realidad es que no hay ninguna guía para la ética en la investigación en seres humanos capaz de proporcionar respuestas universales para todos los asuntos éticos de las investigaciones en las que participan seres humanos o refleje la amplia diversidad de los requisitos legales en todo el mundo.

La normativa y literatura científica ayudan en la toma de decisiones, lo mismo que la experiencia y práctica acumuladas, pero no siempre, y puede ocurrir que se tenga que llegar a tomar una decisión sin estar completamente seguros que es la acertada. Seguro que todos hemos valorado algún estudio de características similares a este: ensayo clínico que se realizan en pacientes con una determinada patología para la que existen disponibles en el mercado diversas alternativas terapéuticas eficaces, en la que en este momento se esté ensayando un nuevo procedimiento terapéutico con escasos datos de eficacia y seguridad en los estudios realizados hasta el momento, y que exigen de un procedimiento invasivo para la inclusión del paciente en el estudio o para la valoración de la variable principal elegida, en los que la duración del sujeto en el estudio o el uso de tratamientos concomitantes permitidos por protocolo hagan pensar, *a priori*, que la inclusión del sujeto en el estudio pueda ocasionarle más inconvenientes o riesgos para el sujeto que el beneficio directo de su participación en el mismo... Situaciones en las que por más que vayamos a la norma en busca de ayuda, o realicemos revisiones de casos previos, finalmente no llegamos a una decisión totalmente satisfactoria.

Con estas líneas no pretendemos más que realizar una reflexión en voz alta, con las dudas que nos asaltan en nuestro día a día como miembros de un comité de ética de la investigación, y poder así compartir inquietudes y preocupaciones con el resto de profesionales que se encuentran en situaciones similares a la nuestra, para tratar entre todos de buscar un resultado satisfactorio. Quizás la solución no sea elaborar una guía ética universal, pero si organizar reuniones de trabajo conjuntas, foros de discusión o incluso –por qué no– una plataforma de comunicación que nos ayude en la toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
3. WMA Declaración de Helsinki. Principios éticos para investigación médica que implica a seres humanos.
4. 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.



13

Los CEI en Europa: situación en España

Francisco Abad Santos

Médico especialista en Farmacología Clínica.

Presidente del CEIC Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la legislación española e internacional, el Comité de Ética de la Investigación (CEI) es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado 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”.

La investigación con seres humanos es necesaria para el avance de la medicina, pero debe estar sujeta a unas normas éticas que sirven para promover el respeto a todas las personas y para proteger su salud y sus derechos individuales. Por este motivo, la Asamblea Médica Mundial estableció en 1964 unos principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, conocidos como Declaración de Helsinki, que se actualizan periódicamente, siendo la última versión del año 2013. Este documento establece que el proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación, que debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y, cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida.

Cualquier investigación que vaya a ser realizada en seres humanos debe ser evaluada y aprobada por un comité ético, y así lo exigen la mayor parte de las revistas científicas antes de aceptar un artículo para su publicación. Por lo tanto, los comités éticos son una pieza clave en la realización de los ensayos clínicos y otros estudios de investigación.

El primer país que organizó los comités éticos fue Estados Unidos, donde se crearon en la década de los 60 y recibieron la denominación de *Institutional Review Boards (IRB)*. Posteriormente fueron apareciendo en el resto de los países con diferentes denominaciones.

Como la evolución de los comités éticos ha sido diferente en cada país, cuando una compañía farmacéutica quiere realizar un estudio multicéntrico multinacional se encuentra con dificultades debidas a las diferencias de funcionamiento y composición entre los comités éticos de los distintos países. Por este motivo, ha habido varios intentos de unificar los criterios tanto en Europa con la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo,

como a nivel internacional con la conferencia internacional de armonización (ICH, *International Conference on Harmonization*), promovida por Estados Unidos, Europa y Japón, que en sus normas de buena práctica clínica establece las funciones del CEI.

La Directiva 2001/20/CE trataba de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos multicéntricos en la Comunidad Europea, y pretendía impulsar la investigación clínica europea reduciendo el plazo necesario para iniciar el ensayo sin poner en peligro el bienestar de las personas que participan en el estudio. Como no ha conseguido estos objetivos ha sido recientemente derogada y sustituida por el Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS CEI EN ESPAÑA

En España, los comités éticos han sido legislados y promovidos por la agencia de regulación de medicamentos (inicialmente la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y últimamente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

El Real Decreto 944/1978 introdujo la primera legislación sobre los ensayos clínicos en España. Estableció la necesidad de constituir un Comité de Ensayos Clínicos (CEC) en los centros hospitalarios, especificando cómo estaban constituidos y cuáles eran las funciones, que se describieron con más detalle en la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982. Se establecía que el presidente del CEC era el director del hospital y que serían miembros permanentes un especialista en farmacología clínica y un farmacéutico, si existían en el centro, un experto en bioestadística y uno o varios médicos con acreditada experiencia en investigación clínica. No obstante, estos comités de ensayos clínicos poseían un escaso peso específico porque la toma real de decisiones quedaba centralizada en la autoridad reguladora constituida por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

El principal avance se produjo en la década de los noventa con la publicación de la Ley 25/1990 del Medicamento y su posterior desarrollo en el Real Decreto 561/1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. A partir de entonces se cambia la denominación a Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), y se les otorga de autonomía plena en el ejercicio de sus funciones y mayor relevancia en la tarea de revisión ético-científica de los protocolos de investigación clínica, equiparándose a los IRB norteamericanos.

En 2004 se publicó una nueva normativa sobre ensayos clínicos con medicamentos, el Real Decreto 223/2004, que supone la transposición a nuestra legislación de la Directiva Europea 2001/20/CE. Esta nueva normativa establece el dictamen único para cada país europeo en el caso de los ensayos clínicos con medicamentos multicéntricos. No obstante, en España los protocolos seguían siendo evaluados por los CEIC de todos los centros implicados y uno de ellos, denominado CEIC de Referencia, era el encargado de emitir el dictamen único.

Además, el Real Decreto 223/2004 creó un Centro Coordinador de CEIC con el objetivo de facilitar el dictamen único y que los CEIC acreditados por las Comunidades Autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos.

Por otro lado, en el año 2007 se publicó la Ley 14/2007 de investigación biomédica, que regula toda la investigación tanto básica como clínica, con la excepción de los ensayos

clínicos con medicamentos o productos sanitarios. Esta ley crea los Comités de Ética de la Investigación (CEI) para evaluar este tipo de proyectos. En una disposición transitoria establece que los CEIC dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los CEI, pero hasta entonces, los CEIC que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica, podrán asumir las competencias de aquéllos. Como todavía no se ha publicado la legislación que regule los CEI, todas las funciones son asumidas actualmente por los CEIC.

Como se ha publicado el nuevo reglamento europeo, en los próximos meses se publicará un nuevo Real Decreto que regulará los CEI en España. Aunque todavía es un borrador que puede sufrir modificaciones importantes, la propuesta sería que los CEI estarían acreditados para evaluar la investigación regulada por la Ley de Investigación Biomédica, y algunos de estos CEI estarían capacitados además para evaluar los ensayos clínicos con medicamentos (CEIm).

REQUISITOS DE UN CEIC

La estructura y la composición del CEIC están establecidas por la legislación. Aunque puede cambiar ligeramente de unos países a otros, existen unos mínimos que son comunes a todos y que vienen recogidos en las normas de buena práctica clínica de la ICH.

En España, el Real Decreto 223/2004 establece que el CEIC debe 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. Entre los miembros deben figurar médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de atención primaria y hospitalaria, y un diplomado universitario en enfermería. Además, exige que al menos un miembro sea independiente de los centros en los que se lleven a cabo los proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité, y que al menos dos miembros sean ajenos a las profesiones sanitarias, uno de ellos licenciado en Derecho. La participación de personal no sanitario constituye una garantía de que se van a proteger mejor los derechos de los sujetos participantes y de que la información que se proporcionará a los candidatos a participar será más adecuada.

Aunque el número mínimo de miembros es 9, la mayoría de los CEIC tienen un número superior y no es raro que en algunos centros lleguen a 25.

Los miembros que forman parte del CEIC suelen ser elegidos entre los profesionales que se presenten voluntariamente, y suelen ser nombrados por la Dirección del centro donde está ubicado. Los miembros del CEIC deben renovarse periódicamente, pero estableciendo un sistema que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité y su funcionamiento de forma ininterrumpida. Por ejemplo, la Comunidad de Madrid indica que la renovación de los miembros en cada periodo de acreditación (cada 3 años), se producirá no en menos de la cuarta parte ni en más de la mitad, para garantizar su continuidad.

Los CEIC son acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma, que determina el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Como habitualmente el CEIC está ubicado en un centro sanitario, el ámbito de actuación suele coincidir con la zona de cobertura asistencial (incluyendo atención primaria, atención especializada,

ambulatorios y medicina privada). No obstante, en algunas comunidades autónomas existe un solo CEIC autonómico que evalúa todos los protocolos que se van a realizar en esa comunidad, como es el caso de Galicia, Baleares, Navarra, Aragón, Cantabria, Asturias o La Rioja. En otras comunidades como Andalucía, País Vasco, Extremadura y Madrid, existen tanto CEIC autonómicos como CEIC locales, y tienen divididas sus atribuciones de diferente forma. A fecha de septiembre de 2014, en España existen 127 CEIC acreditados, de los cuales 11 son CEIC autonómicos y el resto CEIC locales.

FUNCIONAMIENTO ACTUAL DE LOS CEIC EN ESPAÑA

Las normas generales de funcionamiento de un CEIC están recogidas en el Real Decreto 223/2004 y en las aclaraciones sobre la aplicación de la normativa que ha hecho pública la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El CEIC debe establecer, documentar por escrito y seguir unos Procedimientos Normalizados de Trabajo, que deben ser de conocimiento público para que los promotores puedan saber con facilidad cómo actuar y a quien dirigirse.

Casi todos los CEIC en España cobran unas tasas por la evaluación de protocolos, pero existe una gran variabilidad en la cuantía de esta tasa en cada CEIC, por lo que sería bueno que se estableciesen unos criterios claros a nivel nacional.

Para el inicio del procedimiento de evaluación, el promotor debe solicitar por escrito el dictamen del CEIC, enviando una serie de documentos que debería ser similar en todos los CEIC de nuestro país. No obstante, algunos CEIC pueden solicitar otros documentos diferentes que afectan a aspectos locales.

El principal cambio introducido por el Real Decreto 223/2004 consistió en la instauración del dictamen único para toda España en los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos, a diferencia de lo que ocurría hasta entonces, que un protocolo debía ser aprobado por los CEIC de todos y cada uno de los centros participantes. El promotor elige un CEIC de referencia que se encarga de establecer el dictamen final después de tener en cuenta la opinión de todos los CEIC implicados. Para coordinar la evaluación en paralelo por todos los CEIC implicados, existe un Sistema Informático de Conexión de los CEIC (SIC-CEIC) a la que todos los CEIC se conectan a través de internet para introducir sus comentarios.

El Real Decreto 223/2004 establece los plazos máximos para que el CEIC comunique el dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que es de 60 días (35 días para las modificaciones), pero se amplía a 90 días en el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente y se puede prorrogar por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos. Durante este tiempo solamente se puede solicitar una vez información complementaria al promotor y en tal caso se suspende el cómputo del plazo de evaluación hasta que se recibe la información solicitada. No existe ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado para los ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica.

En el caso de los estudios multicéntricos con medicamentos, para que todos los CEIC funcionen de forma coordinada, se han establecido una serie de pasos que se esquematizan en la figura 1. El promotor presenta los protocolos simultáneamente a todos los CEIC los

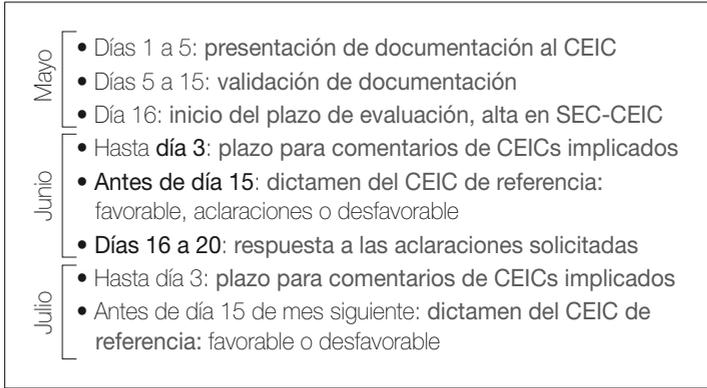


FIGURA 1. Pasos a seguir para el procedimiento de dictamen único en la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos multicéntricos en España.

días laborables del 1 al 5 de cada mes. Después de 10 días para validar la documentación y reclamar los documentos que falten, el CEIC de referencia decide si acepta la evaluación, lo da de alta en SIC-CEIC y empiezan a contar los plazos a partir del día 16 del mes.

Los CEIC locales tienen de plazo hasta el día 3 del mes siguiente para introducir sus comentarios en la base de datos SIC-CEIC. El CEIC local debe opinar sobre los aspectos locales del ensayo (opiniones vinculantes), pero también puede opinar sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante, aunque estas opiniones no son vinculantes para el CEIC de referencia.

Antes del día 15 del mes siguiente, el CEIC de referencia establece un dictamen que en una primera evaluación puede ser favorable, desfavorable o solicitud de aclaraciones, siendo en la mayor parte de los casos solicitud de aclaraciones. El CEIC de referencia debe tener en cuenta los informes de los demás CEIC implicados para la emisión del dictamen único, valorando las discrepancias que puedan existir entre las opiniones de los CEIC sobre cualquier aspecto del ensayo, pero solo vincularán al CEIC de referencia respecto a los aspectos locales. Se da un plazo al promotor de 5 días para contestar, del 16 al 20 de ese mes, pero si no tiene tiempo suficiente el promotor podría contestar esos mismos días del mes siguiente.

La respuesta a las aclaraciones debe ser enviada a todos los CEIC implicados, que tienen de plazo para evaluarlas hasta el día 3 del mes siguiente. Finalmente, el CEIC de referencia establece el dictamen final antes del día 15 de ese mes, que en este momento ya solo puede ser favorable o desfavorable.

Este sistema de funcionamiento coordinado de todos los CEIC ha aumentado de forma importante el trabajo del CEIC y el número de reuniones. Sin embargo, este aumento de trabajo no se ha traducido en una mayor rapidez de aprobación de los protocolos como pretendía la directiva europea. Como el CEIC de referencia debe dejar tiempo suficiente para que todos los CEIC implicados puedan hacer sus comentarios, el plazo hasta el dictamen final suele ser muy próximo a los 60 días (75 días si contamos los 15 días del periodo de validación).

El CEIC se debe reunir con cierta frecuencia y regularidad (al menos una vez al mes) para evitar retrasos innecesarios en la toma de decisiones. La rapidez en la evaluación de los protocolos de investigación clínica puede ser crucial, sobre todo en ensayos clínicos multicéntricos internacionales. La necesidad que tienen las compañías farmacéuticas de completar rápidamente el desarrollo de nuevas moléculas les obliga de forma creciente a transferir a otro país la participación de los centros de aquel cuyo proceso de aprobación de los protocolos

sea más lento que el del resto. Para que España siga siendo considerado como un país donde merece la pena invertir en el desarrollo de nuevos fármacos, es indispensable que el proceso de revisión ético-científica y administrativa sea lo más rápido posible.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la legislación española para la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos establece el dictamen por un solo CEIC para todo el país en los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos. No obstante, tal y como se está aplicando actualmente, más que un dictamen único supone un dictamen común donde se tiene en cuenta la opinión de todos los CEIC implicados que evalúan simultáneamente el protocolo.

Este procedimiento supone un retraso en los plazos de evaluación (dictamen final en unos 60 días), por lo que España puede dejar de ser un país competitivo y perder investigación clínica que se desplazará a otros países de nuestro entorno con unos plazos más cortos. Esperamos que la nueva legislación que se publicará en los próximos meses aporte una solución a este problema, sin poner en peligro la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes.

14

The REC's in the Netherlands

Saskia de Weerd-Hamer, LL.M

*Secretary of a Regional and accredited Medical Ethical Review Board. St. Antonius Hospital.
Nieuwegein*

Member of Board of Dutch association of Medical Research Ethics Committees The Netherlands

THE DUTCH SYSTEM IN GENERAL

In the Netherlands are twenty-four accredited REC's (Committee on Research Involving Human Subjects). There is also a Central Committee (CCMO). The REC's and the CCMO are independent administrative agencies (ZBO's) and governmental bodies. They have a legal jurisdiction to make decisions that are binding to citizens (in this case, decisions on the basis of the WMO).

REC'S

An independent committee of experts must review research that falls under the scope of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO). It is not allowed to start this kind of research without a positive decision from an accredited REC.



FIGURE 1.

They review medical scientific research proposals. Most of them are linked to an institution such as a hospital or an academic centre.

The organisation and operation of a REC is laid down in her rules and regulations, including a complaint procedure. With regard to the organisations operation, the REC has authorised its chair and/or secretary for certain (aspects of its) jurisdictions. These are set out in Standard Operating Procedures (SOP's).

An accredited REC determines the region it covers with regard to reviewing research. We call this the working environment. In practice the majority of REC's review for the whole of the Netherlands. This means the investigator can choose the REC.

In the Netherlands a unique situation exists within the EU; we have a decentralised system with integrated approval. One review by an accredited REC is needed for approval.

SUBJECT OF APPROVAL

An accredited REC only reviews research that falls within the scope of the Dutch "WMO" Act. Some REC's also give advise to the Board of the Institution about Biobanking, research that does not fall within the scope of the 'WMO' and the feasibility of clinical trails in their institution.

CENTRAL COMMITTEE

The Central Committee has a number of legal tasks. First of all they are Competent Authority for the (marginal) review of research with a medicinal product. In some cases the CCMO is the reviewing committee. The Ministry of Health, Welfare and Sport carries out the marginal review if the CCMO is the reviewing committee.

The reviewing task of the CCMO is limited to specific fields of research as laid down in the Medicinal Researching Involving Human Subjects Act (WMO) and the Embryo Act.

Another task of the CCMO is the accreditation of REC's and the continuous supervision of accredited REC's. The CCMO decides if a candidate member meets the requirements to become a member of a REC. Furthermore they check whether an accredited REC meets the obligations for accreditation and supervises their operations. They can also set up new guidelines regarding the operations of an accredited REC.

Registration of medical research with human subjects is another task of the CCMO. They keep an overview of all the WMO research, which is reviewed since the first of December 1999. At that day the Medicinal Researching Involving Human Subjects Act (WMO) came into force. They collect this information and present it in their Annual report. The core data of this WMO research is published in the public CCMO register since the end of 2008.

The CCMO is also an administrative body for official appeals and objections against decisions issued by a REC. Parties concerned can object to the CCMO against decisions of the CCMO (regarding accreditation of REC members, or the review of protocols).

As an administrative body, the CCMO provides information on medical research with human subjects in the Netherlands.

TASK OF AN ACCREDITED REVIEWING COMMITTEE (REC)

First of all, the REC has to protect the participant of a trial. The following questions are relevant for this conclusion: is the study scientifically relevant? What is the burden for the patient? Is the burden (including the risk) for the patient in proportion to the scientific relevance? This balance depends on the trial.

LEGAL FRAMEWORK

In the Netherlands the legal framework for reviewing trials is laid down in several acts and regulations. In addition to national and international legislation, there are a number of CCMO Directives and Guidelines. This involves requirements for the organisation and procedures of a REC and competence of its members. Furthermore there are several Codes of conduct like the Code of conduct for responsible use of Human tissue for medical research. There are also several evaluations of the law, like the evaluation of the WMO. In this evaluation report, recommendations are made and these are taken into account when an amendment to the involved law is made.

CONDITIONS FOR ACCREDITATION OF A REC

An accredited REC has to review at least ten WMO protocols a year, so there has to be submitted a minimum number of protocols. Furthermore, a minimum of five 'WMO-experts' (physician, lawyer, methodologist, ethicist and lay person) is required. In case the study involves medicinal products, a pharmacist /clinical pharmacologist is also required. The Competent Authority must approve these 'WMO experts' before they are allowed to become a 'WMO member'. The REC should also have its own regulations. The internal procedures should be clearly stated including the possibility of consulting external expert(s) in case the REC does not have enough expertise to review a protocol.

STANDARD OPERATING PROCEDURES

Each REC needs to have its procedures laid down in Standard Operating Procedures (SOP's). Examples are SOP's about the organization of meetings, how decisions are made, mandate and responsibilities of the chair and the official secretary, recruitment of new members etc.

SUBMISSION

A standard national research dossier should be used for each application of a new research protocol. A number of format documents are made in order to facilitate the work of the applicant and the REC. Examples of these documents are a format protocol, a national ABR

(administration and registration form), clinical trial agreement model, Investigational Medical Device Dossier and research declaration form (with regard to the feasibility of a trial).

SOME FIGURES

The REC's and CCMO review about 1780 trials a year. About 3% of the applications result in a negative decision. More than half of the trials (60%) are intervention studies. The other 40% is observational research. Around 30% of the applications concern research with medicinal products of which more than 50% is sponsored by the pharmaceutical industry. These figures are quite stable each year.

CHALLENGES FOR THE FUTURE

Some of the submitted research protocols are getting more complicated. The requirements for research as well as the requirements for the accredited REC's are getting stricter. It is difficult to find new members who meet the requirements and are willing to become a member of a REC. The REC and its Secretariat have to further professionalize their work in order to ensure the high quality standards. At the same time we have to prepare for the new EU Directive for Medicinal Products and a new Directive for devices. This will change the Dutch landscape of REC's and asks for another strategy. This new strategy involves financial consequences. It is expected that the number of REC's will further decrease due to consolidation of existing REC's.

It will prove a challenge to create a new review system that both meets the future reviewing requirements and the interests of parties involved.



15

New challenges for EUREC

Prof. Elmar Doppelfeld, MD

Chairman of European Network of Research Ethics Committees (EUREC)

Former Chairman of the "Steering Committee on Bioethics (CDBI)"

Member of the Bureau of the DH-Bio, Council of Europe

Honorary Chairman of the Permanent Working Party of Research Ethics Committees in Germany

It seems appropriate to start with some introductory considerations concerning the field of responsibilities of Research Ethics Committees and the frame conditions they have to face in their work.

THE INTERNATIONAL CHARACTER OF RESEARCH AND THE PLAYERS

Research in view of its aims, approaches, methods and other relevant points is by tradition carried out in an international field which is at present more and more widened. This characterization is specifically true for clinical trials with a preference for clinical drug trials. Regarding the level of the European Union there are players with different intentions in relation to clinical drug trials. The EU-authorities, in particular the European Commission, try to harmonize the drug research for different reasons. The European pharmaceutical industry seems to be interested in first line in the harmonisation of conditions for drug research in the EU-Member States. European organisations of patients hope for an improvement of drug treatment by such a harmonised drug research. European scientific organisations may partly be interested in harmonisation of drug research. Research Ethics Committees feel to be responsible and are instituted for the protection of human beings involved in research. Being initially established on a national level, with or without national networks Research Ethics Committee since a decade start to build up their organisation on a European level, for the moment restricted to EU-Member States and to clinical drug trials.

PROBLEMS AND FIELDS OF HARMONIZATION

The harmonisation of drug research on a European level is aimed by legal.

Instruments of the European Union. However in the legal field including the position of RECs national legislation and national jurisdiction are to be respected in the frame of European legal provisions. Research methods and objectives may be harmonized by intentions of sponsors and scientific requirements. Such a harmonisation could be achieved even in view of the often given variety of equal proven scientific methods and ways to the same aim. The ethical assessment of a project by a REC is influenced, more over guided by national and regional views e.g. by religion, history, tradition, law and others. These fields give limits to at least any

total harmonisation of ethical assessments. A first resulting challenge is the attempt to find a balance between the commercial interests of a sponsor, necessary for the development of new drugs, the requirements of healthcare and the ethical acceptability of research projects. The specific challenge for RECs and for their networks on a national and on a European level is defined by the obligation to safeguard ethical aspects in finding this balance.

“CLINICAL TRIALS DIRECTIVE” AS INCENTIVE

The “Clinical Trials Directive”⁽¹⁾ (CTD) declares as its general aim the protection of rights, safety and well-being of persons involved in clinical drug trials by safeguarding good clinical practice in the conduct of clinical trials, standardization of rules/procedures for the competent bodies and inspections to supervise the respect for internationally accepted ethical principles and standards. In preparation of the CTD the European Commission has undertaken several attempts to harmonise or even to uniform the system of RECs on a European level. These attempts failed. Therefore only the well known “European frame” could be introduced by the CTD. The position and the responsibilities of RECs stay with national regulations. The favourable opinion of a national REC is required as condition for the beginning of a clinical drug trial. For multicenter trials the “Single opinion” of the legally competent REC in the State concerned shall be given within 60 days. The collaboration of that competent REC with other RECs in the State concerned is not excluded. For transnational research such a single opinion for each participating State is necessary.

EUREC DECLARATION 2005

For the facilitation of the implementation of the “Clinical Trials Directive” the European Commission organized the Conference on Research Ethics Committees in Europe “Facing the Future together” in Brussels (27/28-1-2005). During this conference representatives from national associations of Research Ethics Committees proposed EUREC as a network that is open to representatives of national associations or bodies of RECs to provide “training opportunities and to establish a platform for exchange”. More detailed: the purpose of the network is to facilitate exchanges of knowledge, know-how and information, to disseminate teaching material among members and to be the interlocutor of the European Commission for aspects regarding local implementation of directives. Another purpose will be to conduct research on research (i.e. research on characteristics of biomedical research conducted on human beings), based on the activity of RECs, in order to facilitate understanding on what is on going and developed. An interactive website (www.eurecnet.org) will be created to share information and materials. To facilitate the achievement of the network's basic objectives, the founders will seek support via public funding from their individual national authorities as well as from the European Commission.

RESEARCH ETHICS COMMITTEES IN THE EUROPEAN UNION

The ambitious or even idealistic intention of the initiators of EUREC had from the very beginning and has still to realize as a given fact the rich variety in the system of RECs in the

European Union. This variety is one of the sources of challenges for EUREC – older and new challenges. As previous studies revealed structure and legal basis of RECs in EU-Member States vary greatly. In most countries RECs work on specific regulations given by national law which guarantee their independence. RECs may be established by and attached to governments or specific ministries, mostly ministries for health care, but also for research. They may be affiliated to regional administrations, e.g. for public health, on the level of provinces. In many States RECs are linked to Faculties of Medicine or to Universities. Specific institutions of research are in some States entitled to establish their own RECs. The same is true for University hospitals or other hospitals. In few countries Medical Associations established RECs.

The legal basis and the legal competence vary from country to country. In some countries RECs are only legally competent for clinical drug trials, in other countries the whole of biomedical research including research using identifiable data and stored biological material of human origin belongs to the scope. Moreover the decision of a REC – often called “favourable or non favourable opinion” – may be legally binding only for clinical drug trials or for all projects of biomedical research. The number of RECs per country and the number of members per REC are different from country to country. The establishing institutions of RECs are often the bodies which appoint the members of RECs. The conditions for the appointment of members may be given by law, however they are mostly “frame conditions” without specific requirements. A multi disciplinary composition of RECs seems to be given in the wide majority, however the participation of laypersons or representatives of patients seems to differ more from country to country. Quality assurance of RECs and continued education of REC members appear as terms in nearly all regulations without any deeper specification. The declaration of conflict of interests is required mostly by the bylaws of the RECs, systems to handle those conflicts may exist. It seems that any liability of RECs and of its individual members is covered by national legislation. Systems of appeal exist in some countries within the system of RECs – body of appeal may be a REC on the States level or may be a different, similar REC – or may be given by the normal system of jurisdiction specifically by courts of administration. Financial support can be assured by the establishing institution of the REC or can be achieved partly or totally by fees to be paid by the applicant, usually not to the REC but to the establishing institution. Normally these payments are requested on the ground of a order of costs revised and accepted by the establishing body of the REC. RECs may interact or not with authorities legally competent for drug or for other research. The assessment of multicenter trials is believed to be easier and quicker in countries with centralized systems. In countries with “local-autonomous RECs” like Germany however the assessment of drug research projects has been achieved within the time table given by the “CTD”. National associations or networks of RECS like those in Germany, in France or in the UK are established in an increasing number. A need for an exchange of experiences and training opportunities for members of RECs on a national level is recognized.

PERMANENT AND NEW CHALLENGES FOR EUREC

EUREC as an organization with voluntary membership of networks of RECs in the EU-Member States has to live with and to accept the diversity as described in the above sections. EUREC tries to overcome the inherent difficulties and to present proposals for the work of RECs in the States. Moreover EUREC intends to become the more and more powerful

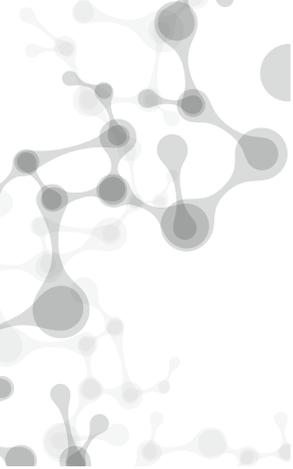
voice of RECs at least on the EU-level as a meaningful “player” in the concert of research. The basis is the situation in the Member States. EUREC encourages RECs in the Member States to establish national networks of RECs for the improvement of mutual communication and information. Biomedical research itself will improve if the evaluating bodies have such a strong platform of exchange, which enforces also their position in the dialogue with the other national “players”. National networks may contribute to overcome the still existing difficulties for EUREC to identify country representatives who are entitled by a national mandate. Structure, affiliation, composition, liability of RECs, financing and appointment of REC members are regulated by national law as shown. EUREC has no way and has no intention for a direct intervention. However EUREC could advice national networks in case they are asked or involved in discussions or changes by their national competent authorities. Such an advice may be specifically helpful when an appropriate affiliation or when the independence of RECs are in question. The same is true for the composition of RECs. A permanent challenge of EUREC is the support of initial and continued education of REC members by offering appropriate material. The initial training of new members of RECs has to respect their knowledge e.g. as a lawyer or as a nurse. This initial training should be tailored to the need for a member of an assessing body, it should not be “the same for all”. Of course the national regulations prevail in this training phase, however EUREC can identify the main and most important points. The same frame is given for continued education. EUREC may give advices for the systematic ethical analysis – often addressed as “descriptive ethics” - of projects to be assessed. On this basis the approach for a moral assessment of a project in the view of the REC and for the conclusion is achieved. EUREC underlines the thought that such an assessment is based on national or even regional convictions instead of the very often claimed “unique European moral”. EUREC therefore abstains to impose its members stringent moral views. The moral obligation of RECs is to perform the assessments in the very best way. The decision of a REC can be legally binding as it is the case for drug research or can only be an advice for the researcher – EUREC has no influence of the relevant national regulations. The scientific quality of a research project is generally accepted as a basic condition for a favourable opinion or decision. It differs from country to country whether a scientific assessment belongs to the responsibilities of RECs or to other bodies. In some countries RECs take their decision on the basis of an expert opinion given by the competent body. EUREC again cannot influence the relevant national provisions. However EUREC undertook scientific activities to make more familiar its members with existing or developing scientific fields including the inherent legal and ethical questions. Examples are workshops on “Ethical and Legal Challenges of Multicenter Studies in Europe” (Bratislava, 12/13-4-2012), “Whole Genome Sequencing. Scientific, ethical and legal challenges for review by Research Ethics Committees” (Oslo, 6/7-9-2012) and “Research in Neurosciences. Scientific, ethical and legal challenges for review by Research Ethics Committees” (Lisbon, 20/21-6-2013). EUREC will continue this procedure. A guide⁽²⁾ addressed to members of RECs, issued by the Steering Committee for Bioethics” of the Council of Europe, may support the intentions of EUREC and of its members. This guide reflects the plurality in the whole of Europe.

Specific challenges for EUREC in the future will be to a certain degree similar to those in the near past. Entering the scenario of clinical drug trials in the European Union EUREC had very soon the challenge to clarify the responsibilities and the positions of RECs in this field of research. Addressing specifically the draft for the new EU-Regulation issued in 2012,

EUREC, in co-operation with other European groups and with the support of national groups, successfully opposed to the danger of any kind of marginalisation of RECs. The following activities have been undertaken: During the EUREC General Meetings in Oslo (6-9-2012) and in Lisbon (21-6-2013) the members adopted unanimously critical comments on the “Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC”. The members were asked to present these comments to their national representatives in the European bodies. EUREC sent these comments to the European bodies including members of the European Parliament. The comments have been very much recognized by the recipients; the EGE published a declaration in the same sense as the Oslo declaration of EUREC. During its workshop in Brussels (16-9-2013) EUREC set up two working groups: (1) for drafting comments on the changes of the text of the regulation as proposed by the EP and (2) for establishing an electronic communication platform for European RECs to improve the ethics review procedures of multicenter trials. Finally it has been achieved that RECs can fulfil also in the future their responsible function in the assessment of research projects including the right to hinder projects which are proven to be unethical. The meanwhile adopted EU-regulation⁽³⁾ respects in general this position. However the frame conditions for the work of RECs need specific efforts for the RECs to realize the given responsibilities also but not only in view of the time schedule. This challenge will predominantly touch the national organisations of RECs, but EUREC will, the case given, try to assist them e.g. by exchange of practical experience. The participation of EUREC on the European level in all steps of the implementation of the EU-regulation will be a very important challenge for the future. A first success has been achieved by including representatives of EUREC in the discussion and the preparation of the portal at the EMA. In conclusion the “traditional” challenges of EUREC – exchange of experience and knowledge, continued education of REC members, quality of RECs, view on science and research etc. – will stay in the future. In addition EUREC has to pay attention to safeguard the position and independence of RECs and to become their voice in Europe with equal rights as other players. A specific challenge will be the co-operation with the EU-Commission to harmonize the procedure of the ethical assessment of clinical drug trials in Europe. Again: it is not the intention of EUREC to impose uniform European standards of moral!

REFERENCES

1. DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
2. Guide for Research Ethics Committee Members. Steering Committee on Bioethics, Council of Europe, Strasbourg, 2011.
3. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.



Conferencia Magistral: El Espacio Europeo de Investigación y los CEI

Octavi Quintana-Trías

Director "European Research Area" (DG Research and Innovation) European Commission

NATIONAL ETHICS COUNCILS ARE INDEPENDENT ADVISORY/CONSULTATIVE BODIES ESTABLISHED BY AND TO THE GOVERNMENT, REPORTING TO MINISTRIES

Various status, compositions and mandate:

In some member states.

- No national ethics council per se, only medical ethics/research ethics committees (e.g. Slovenia and Czech Republic).
- Adjoined to the Parliamentary Assembly (Portugal).
- Act as both national research ethics committee and national bioethics committee (Lithuania).

MEMBERS AND STRUCTURES - SOME COMMONALITIES

- Number of members vary between 9-35.
- Mandate is for 4-5 years, in most countries renewable.
- Proportionate multidisciplinary composition: biomedicine, life sciences, law, psychology, philosophy, bioethics, theology, sociology etc.
- Elected by the parliament, the government, appointed by the king, president of the parliament or the prime minister.
- The councils elect a president and vice-presidents (forming the Bureau).

MEMBERS AND STRUCTURES - DIFFERENCES (EXAMPLES)

Cyprus: the Committee formed three Review Bioethics Committees (1. *Biomedical Research on Human Beings and their biological substances*, 2. *Clinical trials on Medicinal Products of Human Use*, 3. *Biomedical Research on Human Beings and their Biological Substances and the Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use*).

Sweden: members represent the seven major political parties in the Swedish Parliament, they are nominated by the parties. Different organizations and authorities also nominate members. Also, expert members and from academia are members.

Belgium: 35 ordinary members, 35 alternate members and 8 members with an advisory vote, totalling 78. Partly appointment by the king, partly by the language communities.

Italy: 7 working groups and a joint group is established, composed of members of the National Bioethics Committee and the National Committee for Biosecurity, Biotechnology and Life Sciences.

Germany: half of the members are nominated by the parliament and half by the government.

MANDATE AND RESPONSIBILITIES COMMON FEATURES I

Main tasks in general

- Providing independent advice to policymakers and authorities.
- Stimulating public debate in bioethics, disseminating knowledge.
- Constant monitoring and surveying, investigating the ethical, social and legal aspects of scientific advances.
- Analysing systematically and evaluating of issues and problems that relate to the scientific research.
- Drafting normative documents related to complex ethical issues.

MANDATE AND RESPONSIBILITIES COMMON FEATURES II

- Issuing opinions/recommendations and information to the public and policymakers at request or at own initiatives.
- Preparing consultation responses on proposals and reports by the Government, government agencies etc.
- Preparing comments and short reviews of reports in international literature.
- Organizing example dialogues with young people and interest groups.

MANDATE AND RESPONSIBILITIES COMMON FEATURES III

- Collaborating with international and European organizations, representing the country at international fora.
- Identifying and defining ethical questions raised by recent advances in biological and medical research.
- Coordination of other relevant committees at national level.
- Serving as a link between scientists, citizens and political decision-makers.
- Providing the public with information on issues related to scientific advances and the impact of their applications, promoting public awareness and dialogue.

MANDATE AND RESPONSIBILITIES - DIFFERENCES

Czech Republic: the competence of the committee is given by the law on Human embryonic stem cell research → the main task is to take part in approval process for this kind of research. The committee doesn't deliver opinions at all.

Belgium: compulsory yearly survey about the activities of the medical ethics commissions and organization of a biannual conference about ethical issues in the area of health and life sciences.

Sweden: commenting in the media on current medical ethics issues.

Finland: (National Committee on Medical Research Ethics (TUKJA) preparing legislative acts, serving as an expert on medical research ethics, advising regional ethics committees in matters of ethical principle related to medical research and providing training. Upon request, issuing opinions on proposals that have been rejected by regional ethics committees, providing training sessions.

Greece: coordinating other relevant committees at national level.

The Nuffield Council on Bioethics (UK): supporting bioethics debate in wider society and in educational settings through a range of communications and education activities: producing teaching resources, collaboration with children's radio station to produce a series of audio features exploring ethical dilemmas around topical issues.

Opinions I

The Councils issue opinions:

- At the request of a person/an authority.
- On their own initiatives.
- On problems raised by research and research applications in the fields of biology, medicine and health care.
 - The problems are studied from ethical, social and legal aspects.
 - Most opinions are made public.

Opinions II

Who is entitled to request opinions:

- a) Members of government/parliament.
- b) The president of the parliament, president of the republic.
- c) The scientific research institutes, the health care institutions, high schools/universities.
- d) Medical ethics committees attached to a health care institution.

Opinions III

Non-exhaustive list of topics for opinion issued by various councils recently:

- Human enhancement.
- Medically Assisted Human Reproduction.
- Direct-to-consumer Genetic tests.
- Reality TV shows in hospitals.
- Large scale database.
- Funding for expensive drugs.
- Euthanasia.
- Bioethical issues arising from research on vulnerable populations.

Opinions IV

- Ethical issues arising from the public access to the state registry for research purposes.
- Research on persons without the capacity to consent.
- Reform of the reproductive medicine act.

- Clinical trials in adult or minor patients who are unable to give informed consent in emergency.
- Interventions into the human corpse which are not part of the routine autopsy and on handling with biologic material of human origin.
- Pharmacological trials in developing countries.
- Bioethical considerations for involuntary exchange of embryos.

CURRENT WORK AND RECENT DISCUSSIONS AT VARIOUS COUNCILS I

- Brain death and organ transplantation.
- Prohibition of incest.
- Stem cell research and prohibition of cloning.
- Assisted suicide.
- Ethics in hospitals.
- Big data in health research.
- Vulnerability of elderly people residing in institutions.
- Code of Ethics for Health Care delivery.
- Transplantation of organs and tissues of human origin.
- Coercive feeding of inmates on hunger strike.
- Dementia and Alzheimer disease: ethical issues.
- Pediatric biobanks.
- Shaken baby syndrome.

CURRENT WORK AND RECENT DISCUSSIONS AT VARIOUS COUNCILS II

- Social contract for couples.
- Human cremation.
- Ethical questions of immunisation against infectious disease.
- Participatory medicine.
- Ethical issues in end-of-life situations.
- Co-payment and out-of-pocket payments within public health care.
- Ethical aspects on care robots and surveillance in the health care of the elderly.
- ADHD-diagnosis - ethical aspects.
- Children and clinical research.
- The culture of scientific research.
- Aesthetic/cosmetic procedures, sports science and medicine, genome editing.

INVOLVEMENT CONCERNING THE REGULATION ON CLINICAL TRIALS I

Level and degree of involvement varies

Lithuania: representation in a working party on drafting the Regulation during the EU Pre-sidency. A working group is being established to implement the provisions of the Regulation, where the Committee will be represented.

Germany: not looking at the Clinical Trials Regulation now or in the future.

Austria: The Commission was informed by the head of delegation in the negotiation phase. Right now involvement in any work.

Greece: The Commission is going to deal with how this Regulation will be incorporated to the country

Ireland: The committee has had no involvement in the new regulation

Italy: issued a declaration on the proposal

INVOLVEMENT CONCERNING THE REGULATION ON CLINICAL TRIALS II

Estonia: the Regulation is discussed in the separate council separate from national one.

Czech Republic: the committee does not deal with clinical trials at all.

The Nuffield Council: not working directly on the new Clinical Trials Regulation but it is relevant to the current work (the project on children and clinical research).

Portugal: no issuance of opinion, but brought the subject to the attention of the parliament.

Cyprus: it has not dealt with the issue yet.

Sweden: the council is not directly involved.

Finland: negotiates the implementation of new provisions with the relevant ministry and other authorities.

NEC FORUM

An independent informal network of representatives of the National Ethics Councils for the exchange of information, experience and best practices on issues of common interest in the field of ethics and science.

- The NEC Forum consists of the chairpersons and the executive secretaries of the National Ethics Councils.
- All 28 EU NECs are expected to be represented.
- Forum network is developing an important role in exchanging good practices between Member States and beyond.
- In order to enrich the work of the network, third countries associated to framework programmes have also been invited lately to participate.
- Annual meeting is organized by the member states giving the presidency of the Council of the European Union.
- The NEC Forum follows the method of "open coordination".
- As usual, the members of the European Group on Ethics and a representative from the Council of Europe is invited.

SOME IDEAS FOR THE FUTURE OF THE NECS

- Improve European coordination?
- Joint opinions or endorsing opinions from councils in other countries.

- Move to non-medical issues (security, social sciences, emerging technologies, energy, environment).

ETHICS TOPICS IN HORIZON 2020 WORK PROGRAMME 2014-2015 - SCIENCE WITH AND FOR SOCIETY

GARRI.5.2014 - Ethics in Research: Promoting Integrity

The research misconduct cases in the 1980s in the United States have led to the adoption of guidelines and codes of conduct, however, the cases are very complex and diverse. As there is **no single approach to research misconduct, the pros and cons of different methods should be assessed**, including the analysis of cases where suspicion was confirmed and lead to sanctions.

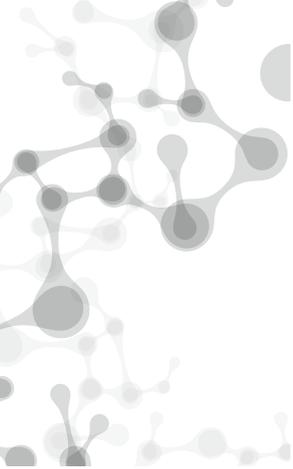
GARRI.6.2014 - Reducing the risk of exporting non ethical practices to third countries

Due to the progressive globalisation of research activities, the risk is higher that **research with sensitive ethical issues is conducted by European organisations outside the EU** in a way that is not acceptable in Europe. In order to reduce the risk, European, national and international ethics bodies should collaborate actively and at multiple levels. Good practices shall be identified with the aim of elaborating a code of conduct for all actors.

USEFUL LINKS

- NEC Forum: <http://ec.europa.eu/research/science-society/index.cfm?fuseaction=public.topic&id=1305>
- EURECNET: <http://www.eurecnet.org/index.html>

Comunicaciones



Evolución de la actividad investigadora del CEIC: análisis cuali-cuantitativo

L. Chocarro, J. Asensio, M. Ramírez
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Justificación. El CEIC ha evidenciado una evolución, tanto en la cantidad como en la orientación de los estudios presentados para evaluar sus aspectos éticos. No solo se están realizando ensayos clínicos, sino también proyectos de investigación, y estos últimos son tanto con diseño cuantitativo como cualitativo. Asimismo está recibiendo mayor número de trabajos liderados por enfermeros. Nos parece interesante analizar esta realidad que aportará datos relevantes sobre la transformación que está viviendo el hospital.

Objetivos. *Objetivo principal:* conocer la evolución de la actividad investigadora presentada en el CEIC. *Objetivos secundarios:* conocer el perfil del investigador principal. Identificar las áreas de interés. Conocer los diseños más utilizados.

Material y métodos. Estudio descriptivo, retrospectivo, cuanti-cualitativo. Se utilizó el registro oficial del CEIC para la construcción de una base de datos Excel sobre la que se aplicaron estadísticos básicos. Para realizar el análisis de contenido de los títulos de los estudios se utilizó el programa Atlas.ti. Se aplicó codificación abierta y axial identificándose cuatro temas: enfermedad, fármacos, célula y cuidados.

Resultados. En los últimos 5 años se ha producido una evolución en la actividad investigadora del Hospital, y se objetiva un aumento en la producción científica por parte de enfermería. Asimismo se identifican diferencias en el área de interés para medicina y enfermería, siendo los aspectos relacionados con el cuidado físico, social y psicológico de los pacientes el más explorado por enfermería.

Conclusiones. La inclusión de la profesión de enfermería en la Universidad y su evolución dentro del Espacio Superior Europeo han impulsado la actividad investigadora de enfermería. Analizando las áreas de interés por perfiles profesionales se objetiva que para el profesional de medicina es importante avanzar en los tratamientos farmacológicos, la descripción, el tratamiento y el diagnóstico de enfermedades, mientras que para enfermería el interés se centra en los aspectos relacionados con el mantenimiento de las necesidades básicas, la educación sanitaria y la consecución del bienestar del paciente. Medicina centra su prioridad en “no restarle” posibilidades al enfermo, realizando un correcto diagnóstico y tratamiento, mientras que para enfermería es importante contemplar todas las esferas que configuran a la persona atendiendo los aspectos básicos y especializados del cuidado.



Análisis de la actividad del CEIC HGUCR (2008-2013)

E. Segura Molina, A. Ambrós Checa
Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real)

Justificación. La actividad de los CEIC se ve influenciada por los cambios en la cantidad y las características de los proyectos presentados.

Objetivos. Analizar la actividad del CEIC y describir la evolución de la actividad en este periodo.

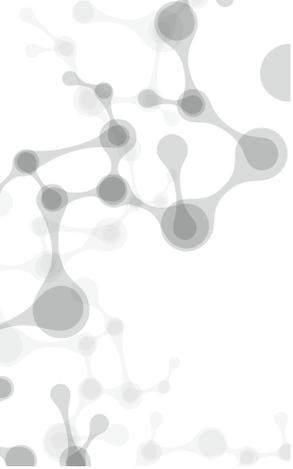
Material y métodos. Se han analizado los protocolos presentados al Comité Etico de Investigación Clínica durante el periodo 2008-2013. Se realiza un análisis descriptivo de los estudios presentados (ensayos clínicos, estudios postautorización y otros estudios de investigación).

Resultados. Se han recibido un total de 394 protocolos (56 ensayos clínicos, 99 estudios postautorización y 239 estudios de otras características). El número total de estudios presentados y evaluados se ha incrementado desde 2008 (27) a 2013 (83). Los Servicios más implicados en ensayos clínicos son Nefrología (29%) y Oncología (16%). En estudios postautorización Oncología (14%) y Cardiología (8%), aunque destaca el aumento de la participación de Atención Primaria (7%). La mayor parte de los proyectos de investigación han sido presentados por personal de Enfermería (10%), y los Servicios de Anestesia (9%) y Medicina Intensiva (8%). En relación al promotor el más frecuentemente implicado es la industria (70%), aunque se incrementa el número de estudios realizados por grupos colaborativos (25%) y promotores independientes (5%).

Este aumento del número de protocolos presentados se traduce en un incremento en la actividad en las reuniones del CEIC, para lo que se ha calculado el promedio de valoraciones realizadas por el CEIC en cada reunión, considerando como valoración la suma de nuevos protocolos, enmiendas y aclaraciones evaluados. El promedio de valoraciones realizadas por reunión fue de 5,0 en 2008 frente a 12,91 en 2013, donde se alcanza el máximo de actividad por reunión.

Conclusiones. El número total de estudios presentados para la evaluación por el CEIC se ha incrementado. El mayor aumento se ha producido en el número de estudios no promovidos por la industria farmacéutica, orientados en su mayor parte al desarrollo de tesis doctorales y a la presentación a convocatorias de investigación públicas y privadas.

Agradecimientos. A todos las personas que forman y han formado parte del CEIC.



Pautas administrativas a seguir en la investigación clínica en la Comunitat Valenciana

B. Pedros Mari, M.P. Sánchez Clemente, R. Uso Talamantes, J.L. Trillo Mata, F. Gómez Pajares

Programa PECME. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat

El presente organigrama-tríptico de pautas administrativas establece los pasos a seguir en la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios que se lleva a cabo en nuestra Comunidad Autónoma.

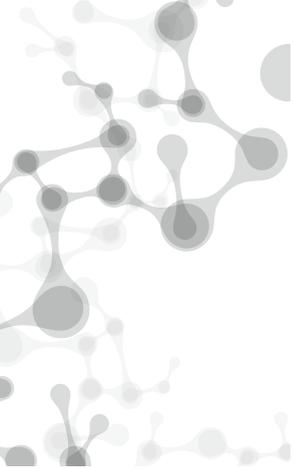
El presente organigrama se estructura en tres partes:

1. Un guión de preguntas y respuestas tipo SI/NO, que facilita poder determinar ante que tipo de investigación clínica nos encontramos en cada caso.
2. El organigrama propiamente dicho, distribuido por tablas, que nos clarifica las cuestiones de Evaluación (E), Autorización (A) y Legislación (L) aplicable a cada tipo de investigación clínica en cada caso.
3. Abreviaturas, aclaraciones y significados de las tablas.

El presente organigrama ha sido elaborado y consensuado por el Comité Ético Autonómico de Estudios Clínicos de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Comunitat Valenciana (CAEC), del Programa de Estudios Clínicos de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Comunitat Valenciana (PECME), en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat, dando difusión del mismo, a todos los Comités Éticos de Investigación Clínica de la Comunitat Valenciana actualmente acreditados (CEIC).

Eran numerosas las consultas telefónicas y por correo electrónico que tenían entrada en la Secretaría del Programa PECME en esta materia, ya que en muchas ocasiones, el investigador principal y colaboradores, desconocen el trámite administrativo a seguir, para que su investigación sea evaluada y autorizada por la autoridad competente en cada caso en concreto.

Por todo lo expuesto, el presente organigrama de pautas administrativas tiene por objeto clarificar en primer lugar, ante que tipo de investigación clínica nos encontramos, y en segundo lugar, quien ha de evaluar en cada caso, a quien le corresponde la autorización en su caso y siempre con indicación de la normativa estatal y autonómica vigente en la presente materia.



Evolución actividad CEIC HGMC en el periodo 2008-2013

E. Segura Molina, L. Sánchez, F. Pérez Roldán

CEIC Hospital General Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real)

Justificación. Los cambios evolutivos en la actividad de los CEIC y las características de los proyectos presentados pueden aportar datos relevantes en relación a las áreas de interés en investigación en su zona de influencia.

Objetivos. Analizar la actividad del CEIC y conocer los cambios que se han producido en este periodo, a nivel cualitativo y cuantitativo, en la investigación desarrollada en nuestra zona.

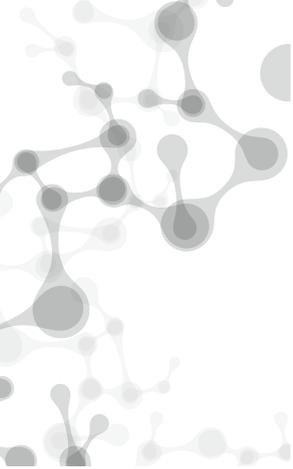
Material y métodos. Se han analizado los protocolos presentados al Comité Ético de Investigación Clínica durante el periodo 2008-2013. Se realiza un análisis descriptivo de los estudios presentados clasificados como: ensayos clínicos, estudios postautorización y otros estudios de investigación.

Resultados. Durante este periodo se han presentado un total de 153 estudios (21 ensayos clínicos, 47 estudios postautorización y 87 proyectos de investigación propios del centro y tesis doctorales). En 2008 el 7% de los protocolos presentados correspondían a ensayos clínicos, que en 2013 suponen un 19%. En estudios postautorización en 2013 este porcentaje representa el 37% de los estudios presentados frente al 14% en 2008. En relación a otros proyectos se aprecia una disminución en 2013 (44% del total) respecto a 2008 (79%). La mayor actividad en ensayos clínicos la presenta el Servicio de Oncología con un 24% del total de los ensayos clínicos presentados, en estudios postautorización Neurología con el 26% y en otros estudios Digestivo (13%) y los estudios presentados por el personal de Enfermería (11%). Como promotor el más implicado es la industria farmacéutica con un 87% del total de proyectos evaluados.

La repercusión del incremento de número de proyectos presentados en la actividad de las reuniones del CEIC se analiza según el promedio de nuevos protocolos, enmiendas y aclaraciones valoradas por reunión/año. El promedio de valoraciones realizadas por reunión fue de 3,0 en 2008 frente al 4,91 en 2013, el máximo de actividad por reunión/año se observa en 2010 (5,09).

Conclusiones. El número total de estudios presentados para la evaluación por el CEIC se ha incrementado, destacando el aumento de estudios promovidos por la industria farmacéutica en nuestra zona. Es destacable señalar que el hecho de encontrarnos en un área rural no ha sido impedimento para la participación de ensayos clínicos y estudios promovidos por la industria, ni para el desarrollo de investigación por los profesionales del centro. El buen hacer depende de las personas más que de la ubicación.

Agradecimientos. A todas las personas que forman y han formado parte del CEIC.



Nivel de información recibido y comprendido en pacientes que participan en ensayos clínicos oncológicos

M. Solanilla, L. Rumi, A. Zapata, A. Moroba, V. Martínez, X. Gómez
Hospital Universitari Arnau de Vilanova

Justificación. La participación activa del paciente en ensayos clínicos (EC) mejora la comprensión de la información, su satisfacción y confianza en el médico, y resulta positivo en el cumplimiento y la efectividad de los tratamientos. A pesar esto, muchos expertos señalan que los pacientes ni reciben suficiente información para abordar adecuadamente su problema, ni la comprenden totalmente, ni realizan las preguntas necesarias para entender claramente su diagnóstico.

Objetivo. Conocer el nivel de información recibida y comprendida en pacientes que participan en EC oncológicos.

Material y métodos. De febrero de 2011 a febrero de 2013 se aplicó una encuesta transversal a pacientes oncológicos atendidos en un hospital de nivel II que, de manera consecutiva, entraban a formar parte de un EC, y se excluyeron aquellos en que un representante había dado el consentimiento informado (CI).

Las variables recogidas fueron: ser consciente de participar en un EC, haber recibido el CI antes de empezar el tratamiento, haber leído el CI antes de firmarlo, haber entendido el CI, tener copia del CI en casa, saber qué tratamiento se investiga y cual es el de referencia, haber sido informado (de forma clara) por su médico o investigador sobre los beneficios esperados y los posibles efectos adversos, y saber con quién contactar en caso de duda o algún efecto adverso. Todas estas variables eran cualitativas con tres categorías (sí/no/no lo recuerdo). El cuestionario fue autocumplimentado y anónimo.

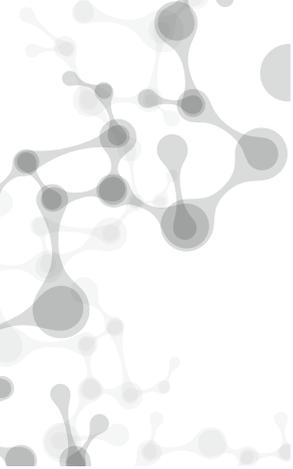
La medida de frecuencia utilizada fue la prevalencia acompañada del intervalo de confianza del 95%. La medida de asociación utilizada fue la odds ratio (OR) acompañada del IC95%. El nivel de significación aceptado fue de $p < 0,05$.

Resultados/conclusión. De las 100 encuestas entregadas se recibieron 97.

El 95,9% (93/97) eran conscientes que participaban en un ensayo clínico, con un IC95%: 92,0%-99,8%. Recibieron el CI antes de empezar el tratamiento el 87,1% (IC95%: 80,3%-93,9%), lo leyeron antes de firmar el 58,1% (IC95%: 48,1%-68,1%), lo entendieron el 78,5% (IC95%: 70,2%-86,8%), guardaban una copia en casa el 54,8% (IC95%: 44,7%-64,9%), saben cuál es el tratamiento investigado y el de referencia el 57,0% (IC95%: 46,9%-67,1%), el médico/investigador le informó claramente sobre los beneficios esperados y posibles efectos adversos 81,7% (IC95%: 73,8%-89,6%), y sabía con quién contactar en caso de duda o efecto adverso el 89,2% (IC95%: 82,8%-95,6%).

Se observó una asociación positiva entre el hecho de haber recibido el CI antes de iniciar el tratamiento y el hecho de leerlo, con una OR de 14,9 (IC95%: 1,8-124,9). Además, el hecho de haber leído el CI antes de firmarlo se asoció con una mejor comprensión, y con el hecho de saber con quién contactar en caso de dudas o efectos adversos con una OR de 7,61 (IC95%: 2,25-25,66) y 7,17 (IC95%: 1,42-36,05) respectivamente.

Debería mejorarse el porcentaje de pacientes que leen el CI para que de este modo se involucren más en su participación en el EC.



El programa de estudios clínicos de medicamentos y productos sanitarios de la Comunitat Valenciana (PECME)

M.P. Sánchez Clemente, B. Pedros Mari, R. Uso Talamantes, J.L. Trillo Mata
Programa PECME. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat

El Programa de Estudios Clínicos con Medicamentos y Productos Sanitarios (PECME), dependiente de la Conselleria de Sanitat, tiene por objetivo:

- Promover la correcta realización de los estudios clínicos con medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana, de conformidad con la legislación vigente en la presente materia.
- Garantizar que los miembros de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) correctamente acreditados de nuestra comunidad, estén capacitados para evaluar la investigación clínica en cuanto a las cuestiones metodológicas, éticas y legales. Para ello, se realizan jornadas formativas con el fin de unificar criterios de actuación, mediante el correspondiente documento de consenso.
- Establecer y organizar sistemas de información adecuados entre la administración sanitaria autonómica, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, los CEIC, los investigadores y los promotores de la misma. En este sentido, actualmente se encuentra en pilotaje, el Sistema de Información y Comunicación para ensayos clínicos con medicamentos, denominado "Gestor PECME" e integrado con el Sistema de Información y Comunicación de ensayos clínicos con medicamentos del Ministerio de Sanidad "SICCEIC". El Gestor PECME no solo se configura como un Sistema de Información para gestionar el proceso de evaluación de un ensayo clínico con medicamentos, sino como herramienta de gestión de tareas de la propia secretaría del CEIC (convocatorias, actas, altas y bajas de miembros).

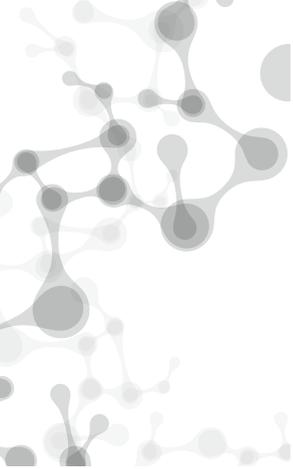
El Programa PECME se articula con la intervención de las siguientes entidades:

- El Consejo de Dirección y la Comisión Delegada del PECME.
- El Coordinador del PECME y su adjunto.
- El Comité Ético Autonómico de Estudios Clínicos de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Comunitat Valenciana (CAEC).
- 22 CEIC locales.
- El CEIC Corporativo de Atención Primaria. Su ámbito de actuación se delimita a toda la investigación que se realizan en centros de atención primaria.
- El CEIC Corporativo de Salud Pública. Su ámbito de actuación se delimita a toda la investigación que se realiza en materia de Salud Pública, como por ejemplo, vacunas.
- El Comité Autonómico de Estudios Posautorización Observacionales de Medicamentos y Productos Sanitarios (CAEPO). No es propiamente un CEIC, sino el órgano asesor de

la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, para la autorización de estos estudios con medicamentos.

- El Comité Autónomo de Estudios Postcomercialización Observacionales, de seguimiento prospectivo, de Productos Sanitarios que tengan marcado CE (CAEPRO). No es propiamente un CEIC, sino el órgano asesor de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, para la autorización de estos estudios con productos sanitarios.

Finalmente, en la Comunitat Valenciana, contamos con un modelo único normalizado de contrato económico, entre la gerencia de un centro sanitario, el promotor y los investigadores, tanto para ensayos clínicos, como estudios posautorización.



Problemática del sistema de indemnización en ensayos clínicos en España

E. Asensi Pallarés, P. Montalvo Rebuella
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid

Entre las funciones que tradicionalmente se han venido exigiendo a los comités de ética de la investigación, y más concretamente dentro de sus miembros a los licenciados en derecho, es velar por aquellos aspectos éticos relativos a los derechos y garantías que tienen los participantes en un ensayo.

Entre los múltiples derechos que tienen los participantes se encuentra la posibilidad de ser indemnizado para el supuesto de sufrir un efecto indeseado durante su participación en un ensayo clínico.

La presente comunicación se centra en abordar la evolución que ha tenido nuestro país en el sistema de compensación por daños como consecuencia de la participación en un ensayo, y que se espera con la aprobación del nuevo Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

A la hora de analizar la situación existente en nuestro país, en relación con los sistemas de compensación económica en caso de que se produzca un efecto no deseado durante la participación de un sujeto en un ensayo clínico, es preciso remitirnos a la normativa aplicable y la postura que vienen manteniendo nuestros Tribunales al respecto.

La primera nota destacable, es la completa ausencia en la normativa nacional de una regulación específica sobre los pasos que debe seguir el perjudicado y/o sus herederos para recibir una compensación como consecuencia de una complicación sufrida en el marco de un ensayo clínico.

Uno de los principales problemas que tienen los sujetos que se someten un ensayo y sufren un daño, es poder determinar a quién dirigirse, especialmente en los supuestos en los que el ensayo se lleva a cabo en la medicina pública y el paciente está recibiendo asistencia con independencia del ensayo.

No son pocas las sentencias en las que se advierte un error en el planteamiento de la demanda.

Así, podemos encontrar supuestos en los que el reclamante no plantea un problema de deficiente praxis sanitaria ante la administración sanitaria, esto es, no achacan error o negligencia alguna en el proceso asistencial, sino que solicitan una indemnización como consecuencia de los supuestos daños sufridos durante su participación en un ensayo clínico.

En estos casos, es importante aclarar que no estamos ante un supuesto de responsabilidad patrimonial de la Administración, por el mero hecho de que la atención sanitaria se prestara

en un Hospital público o que el investigador principal fuera un facultativo del hospital; sino que estamos ante un caso de responsabilidad específica de ensayos clínicos, actualmente regulado en Real Decreto 223/2004, 6 febrero, y a quien debe dirigirse la reclamación es al promotor y al investigador, o bien a la compañía de seguros con la que tienen suscrita la póliza (Vid, sentencia de la Sala de lo Contencioso del Tribunal Superior de Justicia de Madrid, de 20 de marzo de 2014).

Igualmente, nos encontramos con resoluciones judiciales en sentido contrario, en las que la demanda se ha dirigido en esta ocasión contra el investigador, y sin embargo quedó acreditado que los efectos adversos sufridos por el demandante no fueron como consecuencia del medicamento empleado en el ensayo, ni de las medidas terapéuticas ni diagnósticas adoptadas para su realización, y sí por la toxicidad sufrida como consecuencia de la administración errónea de la medicación, por parte del personal del hospital público (Vid. Sentencia de la Audiencia Provincial de Barcelona, de 24 de octubre de 2006 (613/2006).

En estos casos, se van a plantear no solo problemas sobre los verdaderos responsables, por tanto sobre la vía de reclamación más adecuada, sino también sobre el seguro que debe responder, el del hospital o el suscrito para el ensayo.

En este sentido, es necesario que nuestro sistema permita facilitar los pasos para que cualquier sujeto que sufre un daño durante un ensayo pueda tener todas las garantías para obtener una compensación.

Es decir, si bien existe un desarrollo normativo del sistema de responsabilidad en materia de ensayos clínicos, que tiene principales características, que es una responsabilidad solidaria y objetiva, e incluso se regula la obligación del promotor/investigador de suscribir un seguro, nada se dice sobre los pasos que debe seguir el perjudicado para obtener una indemnización.

Nuestra normativa en materia de ensayos clínicos parte en sus inicios de una completa ausencia del derecho a ser resarcido por los daños derivados de la participación en un determinado ensayo, ni el RD 944/1978 de 14 de abril de 1978 ni la Orden de 3 de agosto de 1982 hacía referencia alguna a la posibilidad de recibir una indemnización como consecuencia de sufrir un perjuicio físico en el contexto de la participación en un ensayo clínico.

Sin embargo, la aprobación del Real Decreto 561/1993 de 16 de abril, debe ser considerado como un punto de inflexión en la protección de los derechos y garantías de los pacientes.

El RD 561/1993 se promulga para desarrollar la regulación de los ensayos clínicos incluidos en la Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad⁽¹⁾, como la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento⁽²⁾, en relación con los ensayos clínicos, se regula por primera vez en nuestro país el derecho a recibir una indemnización, así como la especial necesidad de proteger al participante, obligando al investigador/promotor a compensar, tanto asistencial como económicamente hablando, al paciente y/o familiares en caso de que se produjese una complicación en el marco de un ensayo clínico.

Por primera vez se regula que en el consentimiento informado, se debe informar al paciente de los derechos y responsabilidades⁽³⁾.

En concreto, dentro del Anexo 6º del Real Decreto se establece la posibilidad que en la Hoja de Información se incluyese el modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo.

Como precursor de la protección del participante en el ensayo clínico, el Real Decreto 561/1993 regula por primera vez la obligación previa al inicio del ensayo clínico de la suscripción de un seguro que cubra los daños y perjuicios, que como consecuencia del mismo

podiera sufrir el participante en el estudio⁽⁴⁾, desarrollando con ello lo establecido en el artículo 62.1 de la Ley 25/1990⁽⁵⁾.

Siguiendo la finalidad protectora de la norma, el Real Decreto establecía la responsabilidad solidaria del promotor, investigador y titular del hospital para el caso que el seguro no cubriese el daño objeto de reclamación, tal y como se recogía en el capítulo dedicado a los ensayos clínicos de la Ley del Medicamento⁽⁶⁾.

Con la fijación de esta responsabilidad solidaria se establecía un doble mecanismo de protección al sujeto participante, por un lado protegerle para el caso de existir problemas de cobertura del seguro, y por otro evitar que posibles responsables se declarasen insolventes y/o alegasen falta de legitimación para responder del daño que debe ser objeto de reparación pecuniaria.

Aunque la inclusión de la obligación de contratar el seguro obligatorio y la fijación de la responsabilidad solidaria establecieron un precedente desde el punto de vista de la protección del sujeto participante en el ensayo, desde nuestro punto de vista la principal novedad respecto a la protección de derechos y garantías del paciente, es la relativa a establecer los criterios de responsabilidad entre el ensayo y el daño que se pretende que sea indemnizado.

El artículo 13.5 del Real Decreto 561/1993 establece expresamente que: “Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido”.

Es decir, con independencia del mecanismo de producción, todo daño sufrido durante el periodo de duración del ensayo, y en el año posterior, está relacionado con el mismo, debiendo acreditar el promotor/investigador la no causalidad para no indemnizar al sujeto.

En cambio, transcurrido el año de finalización del ensayo, se vuelve al criterio general del artículo 217 de la Ley de Enjuiciamiento Civil, respecto a la carga de la prueba, concurriendo la misma en quien pretende ser indemnizado.

Por tanto, la protección del paciente respecto a los criterios de carga de la prueba quedaban perfectamente establecidos.

Desde el punto de vista de la responsabilidad, nos encontramos ante una responsabilidad objetiva pura, requiriendo únicamente la relación causa- efecto entre el ensayo y el daño sufrido para obtención de una indemnización, con independencia de la existencia o no de una negligencia por parte del investigador/promotor.

Igualmente, es importante reseñar que el RD 561/1993 delimita que daños son y cuales no son indemnizables.

A este respecto, establece que serán indemnizables los daños que sean consecuencia del sometimiento al ensayo clínico, no así aquellos casos que el daño sea inherente a la patología objeto del estudio o dentro de los efectos secundarios propios de la medicina prescrita para dicha patología⁽⁷⁾.

Aunque posteriormente lo veremos al analizar la postura de nuestros Tribunales a la hora de resolver estos temas, nos encontramos en numerosas ocasiones en las que es difícil definir cuál es el origen del daño, llegando a desestimar indemnizaciones cuando no se puede acreditar fehacientemente por el paciente que el daño es consecuencia del fármaco objeto del ensayo, y no de la propia patología o de los medicamentos propios para tratarlo, encontrándonos en determinados supuestos ante una auténtica “prueba diabólica” para el paciente.

Como consecuencia de la aprobación de 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, se promulga en España el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, actualmente vigente en nuestro país.

El Real Decreto 223/2004, no supone modificación alguna respecto a los principios generales sobre sistema de indemnizaciones respecto al desarrollado en el Real Decreto 561/1993.

Aunque podría parecer que la problemática del sistema de compensación queda perfectamente delimitada y resuelta con el Real Decreto 223/2004, la realidad es completamente diferente como consecuencia de los distintos borradores y normas recientemente publicadas.

A este respecto, mención especial requiere el proyecto del nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos publicado el pasado día 17 de mayo de 2013.

Dicho proyecto, aún sin aprobar, establece una serie de novedades respecto al sistema de compensación y de exoneración de responsabilidad.

La primera y principal novedad se centra en la creación de la figura del **ensayo de bajo riesgo**⁽⁸⁾, que libera de la necesidad de contratar seguro.

Aunque el Real Decreto 223/2004 excluía la necesidad de seguro en ensayos con medicamentos autorizados, y que implicase de facto una mera aleatorización del sujeto, con el nuevo borrador el problema se centra en aquellos medicamentos cuyo uso standard es distinto al de la autorización de comercialización, derivando en la autorización de ensayos clínicos en fase IV sin el necesario seguro de responsabilidad civil.

Por otro lado, y en estrecha relación con la problemática del seguro de responsabilidad civil, se exonera de indemnizar al paciente en aquellos casos en los que el daño sufrido sea consecuencia de las reacciones adversas conocidas en el momento que el sujeto otorga el consentimiento informado, y en caso de ser un medicamento no autorizado para su comercialización se entenderá como reacción adversa conocida aquellas mencionadas en el consentimiento informado⁽⁹⁾.

Es decir, mientras por un lado mantiene la regulación del Real Decreto 223/2004 respecto a los daños derivados de la propia evolución de la enfermedad, introduce una novedad que afecta al régimen de garantías del sujeto participante del estudio, daños que se encuentran tipificados en el consentimiento informado.

La aprobación de dicho supuesto, provocaría un cambio sustancial en la naturaleza jurídica del consentimiento informado, desde el garante del cumplimiento del derecho de información y autorización a participar en el estudio, a un documento de exención de responsabilidad, pudiendo incluir en el consentimiento cualquier tipo de daño aunque no fuese esperado pero con la única finalidad de evitar la responsabilidad y por ende una indemnización.

Para evitar el abuso por parte del investigador/promotor sería necesario exigir documentación científica suficiente que avale las reacciones adversas que se describen en la hoja de consentimiento informado, tal y como así recomienda el Comité de Bioética de España⁽¹⁰⁾.

Pero aún más, de no modificarse el precitado precepto, nos encontraríamos ante la posibilidad de que la responsabilidad solidaria regulada en los anteriores Reales Decretos y en el Borrador en su artículo 9.5⁽¹¹⁾ perdiese su finalidad.

La justificación se centra en que es altamente improbable que, ante la posibilidad de exonerar de responsabilidad con la inclusión de los riesgos en el consentimiento, el promotor/

investigador no incluya todo tipo de riesgos, para evitar tener que incurrir en responsabilidad para aquellos casos que no existe seguro y/o no cubra determinados riesgos.

La postura que venimos exponiendo es compartida por el Comité de Bioética de España⁽¹²⁾, que propone una nueva redacción a ambos preceptos, con el fin de proteger al sujeto participante en el ensayo.

Finalmente, debemos analizar el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE de reciente aprobación, y que requerirá un desarrollo normativo en nuestro país.

Aparte de su mayor desarrollo, 99 artículos frente a los 24 de la Directiva 2001/20/CE, y de las múltiples novedades que introduce para potenciar la realización de ensayos clínicos, introduce desde el punto de vista de la problemática de las indemnizaciones una serie de novedades.

La primera y principal es la introducción de los ensayos de bajo nivel de intervención, de los que ya hemos hablado con anterioridad al referirnos al proyecto de nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos publicado el pasado día 17 de mayo de 2013, y que se regulan de acuerdo con la Recomendación del Consejo de Cooperación y Desarrollo Económico de diciembre de 2012, en el que se establecían diferentes categorías de riesgo para los ensayos clínicos, y declara la conveniencia que estos ensayos clínicos estén sujetos a normas menos rigurosas en lo que se refiere a la monitorización, requisitos del contenido del archivo maestro y exigencias como la necesidad de contratar un seguro.

El Reglamento establece tres supuestos en los que se considera que el ensayo es de bajo riesgo: cuando el medicamento en investigación se utiliza de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización; cuando no se utiliza de acuerdo con las condiciones de la autorización de la comercialización, y su uso se base en pruebas o esté respaldado por datos científicos documentados sobre la seguridad y eficacia de ese medicamento; y, por último, cuando solo suponga un riesgo adicional muy limitado comparado con la práctica clínica habitual.

Esta nueva definición de ensayo de bajo nivel de intervención es importante, y más aún si lo ponemos en relación con mecanismos de indemnización que establece el Reglamento, ya que precisamente una de los supuestos en los que se exige al promotor de la exigencia de contratar un seguro, garantía o mecanismo similar, es el hecho de que se trate de un ensayo de este tipo. Eso sí, se trata de una eximente condicionada a la existencia de un mecanismo de indemnización aplicable que cubra los daños y perjuicios que pueda sufrir el sujeto en el ensayo, como consecuencia de la utilización del medicamento en investigación.

Esta eximente, y sobre todo la necesidad de que –en cualquier caso– el sujeto quede amparado por otro mecanismo, va a exigir que el futuro Real Decreto de ensayos clínicos establezca con claridad cómo se va a amparar al sujeto que se somete a un ensayo de bajo riesgo, o bajo nivel de intervención, en el que no es obligatorio la contratación de un seguro o garantía legal, pero se exige la existencia de otro mecanismo que le ampare.

En la misma línea, si bien es cierto que la norma exige al promotor que se justifique que se trata efectivamente de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención, e incluso impone la exigencia de un archivo maestro al investigador/promotor con los documentos esenciales relacionados con el ensayo, sería igualmente conveniente que se definiera de una forma más exhaustiva, con el fin de evitar futuros conflictos, cuándo se entiende que el respaldo científico

es suficiente, o que el riesgo es mínimo comparado con la practica habitual, para que se pueda calificar el ensayo como de bajo nivel de intervención, puesto que ello va a implicar un menor control de monitorización, y también menor seguridad para el sujeto, como es la posible falta de cobertura a través de un seguro de responsabilidad civil.

Aparte de la introducción del ensayo de bajo nivel de intervención, el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, modifica el sistema de responsabilidad en aquellos casos en los que hay más de un promotor, estableciendo que en un principio todos los promotores asumirán la responsabilidad salvo que por contrato escrito se establezcan las responsabilidades respectivas.

Respecto al promotor, en aquellos casos en los que no está establecido en la Unión Europea se exige que tenga al menos un representante legal, ya sea persona física o jurídica en algún estado de la Unión.

La finalidad es garantizar que los estados miembros puedan adoptar medidas de ejecución, y que puedan iniciar diligencias judiciales en los casos pertinentes, pudiendo incluso exigir que se nombre un representante legal para su territorio.

Con esta regulación busca la protección del sujeto participante en el ensayo para el caso en el que los distintos promotores pretendan exonerarse del deber de indemnizar.

Finalmente, destaca que mantiene la independencia y discrecionalidad de cada estado a la hora de regular el sistema de indemnización para asegurar la indemnización por daños y perjuicios.

CONCLUSIÓN

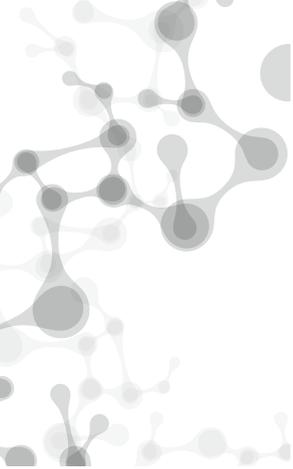
El actual sistema de responsabilidad, pese a establecer unos criterios a favor del sujeto que se somete al ensayo, como son la solidaridad entre los responsables, y criterio de responsabilidad objetiva durante el primer año desde que finaliza el ensayo, adolece de una garantía en cuanto a la vía que debe seguir el reclamante, más aún cuando se trata de ensayos en la medicina pública. Todo ello viene provocado por la convivencia de posibles distintos responsables sometidos a diferentes sistemas de responsabilidad, y con un seguro de responsabilidad también diferente.

Es más, en el nuevo Reglamento europeo, se recoge una exigencia en cuanto a la obligación de contratar un seguro para determinados ensayos calificados como de bajo riesgo, que resta garantías en el sistema de compensación, provocando la necesidad de que el futuro Real Decreto de ensayos clínicos establezca con claridad cómo se va a amparar al sujeto que se somete a un ensayo de bajo riesgo, o bajo nivel de intervención, en el que no es obligatoria la contratación de un seguro o garantía legal, puesto que hay obligación de que exista otro mecanismo que le ampare.

BIBLIOGRAFÍA

1. Art. 95.2 Ley 14/1986.
2. Arts. 59-69 Ley 25/1990.
3. Arts. 12.3 RD 561/1993.

4. Art. 13 RD 561/1993.
5. Art. 62.1 Ley 25/1990 Solo podrá realizarse un ensayo clínico cuando previamente se hayan adoptado las disposiciones reglamentarias sobre los seguros o indemnizaciones que cubran los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiere de realizarse
6. Art. 62.2 Ley 25/1990 Cuando por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños responderán solidariamente de los mismos, aunque no medie culpa, el promotor del ensayo, el investigador principal del ensayo y el titular del hospital o centro en que se hubiere realizado, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético les eximirán de responsabilidad.
7. Art. 13.6 RD 561/1993.
8. Art. 2.4 Borrador Real Decreto de Ensayos Clínicos 17 de mayo de 2013 «Ensayo clínico de bajo riesgo con medicamentos»: un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes: los medicamentos en investigación son asignados por protocolo, están autorizados y no se modifican para la realización del ensayo clínico; 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 España aun fuera de los términos de la autorización de comercialización; los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo y carga adicionales para la seguridad de los sujetos que son mínimos comparados con los de la práctica clínica habitual.
9. Art. 9.3 Borrador Real Decreto de Ensayos Clínicos 17 de mayo de 2013 “A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que este no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas conocidas en el momento que el sujeto otorga el consentimiento informado antes de iniciar su participación para los medicamentos que se utilizarán durante el ensayo, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento. A estos efectos, cuando el medicamento esté autorizado, se considerarán reacciones adversas conocidas las indicadas en el prospecto. Cuando el medicamento no tenga una autorización de comercialización, se considerarán reacciones adversas conocidas las que se mencionen en la hoja de información al sujeto aprobada por el CEIm”.
10. Informe sobre el Borrador de Real Decreto de fecha 23 de julio de 2013.
11. Art. 9.5 Borrador Real Decreto de Ensayos Clínicos 17 de mayo de 2013 *“Cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. (...)”*
12. Informe sobre el Borrador de Real Decreto de fecha 23 de julio de 2013.



Experiencia de un CEIC en un estudio promovido por la AEMPS para integrar el dictamen del CEIC en el informe de evaluación de ensayos clínicos

A. Rodríguez^{1,2}, M. Navarro^{2,3}, E. Cucurull^{1,2}, X. Ramió¹, I. Fuentes^{1,2}

¹Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. ²Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. ³Unidad de soporte al CEIC. Vall d'Hebron Institut de recerca

ANTECEDENTES

El nuevo Reglamento Europeo de ensayos clínicos con medicamentos establece que cada estado miembro ha de emitir un dictamen único de las solicitudes de ensayos clínicos, incluyendo el examen ético realizado por parte de un comité ético con arreglo al derecho del estado miembro implicado⁽¹⁾.

El Proyecto de Real Decreto de ensayos clínicos en España, siguiendo lo dispuesto en el nuevo Reglamento, establece –en su artículo 20– los aspectos de un ensayo clínico que requieren evaluación por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁽²⁾. El proceso de autorización conlleva la realización de un informe de evaluación que cubre diversos aspectos del ensayo clínico, separados en dos partes. En la parte I se incluyen, entre otros, aspectos relacionados con el conocimiento del medicamento en investigación, el diseño y el balance beneficio-riesgo del estudio, que han de ser evaluados por la AEMPS y el CEIm. La AEMPS coordinará el procedimiento de evaluación y la emisión del dictamen en los ensayos clínicos con medicamentos, con el objeto de facilitar una evaluación única del ensayo y cumplir con los tiempos establecidos. Este hecho supone un cambio respecto al Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos actualmente vigente, que especifica que –para realizar un ensayo clínico– es necesario obtener el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC), previo a la autorización de la AEMPS, sin establecer mecanismos de coordinación en el proceso de evaluación. Para detallar los mecanismos de colaboración e intercambio de información entre la AEMPS y los CEIm, el proyecto de Real Decreto prevé el desarrollo de un memorando de colaboración. Los futuros CEIm serán aquellos Comités de Ética de la Investigación que sean acreditados para emitir un dictamen de un ensayo clínico con medicamentos, función que actualmente llevan a cabo los CEIC.

En 2010 el *Clinical Trials Facilitation Group* (grupo de trabajo de los responsables de las Agencias de Medicamentos de la Unión Europea) puso en marcha un procedimiento de evaluación coordinada y simultánea de ensayos clínicos realizados en dos o más estados miembros de la Unión Europea. Es lo que se conoce como Procedimiento Voluntario de Armonización (VHP, *Voluntary Harmonisation Procedure*)⁽³⁾. Este sistema permite una discusión científica simultánea por parte de los estados miembros involucrados en el ensayo, de manera que las autoridades competentes de dichos estado consensuan un único documento de solicitud de aclaraciones

inicial y un único informe final de evaluación del ensayo que ha presentado el promotor. En caso de que el VHP emita un informe favorable, la autoridad competente de cada país autoriza la realización del ensayo en un tiempo mínimo tras la recepción de la solicitud de autorización, conforme a cada legislación nacional, de manera que se consigue una autorización del ensayo clínico en menos tiempo en comparación con el procedimiento habitual.

Con el objetivo de obtener experiencia sobre lo que podría ser el futuro proceso de autorización de un ensayo clínico, que supondrá la integración de la opinión de la AEMPS y del CEIm respecto al protocolo de un ensayo clínico y el manual del investigador (documentos integrados en la llamada "parte I" de la solicitud de autorización), la AEMPS inició en 2013 un estudio piloto para incluir el informe de evaluación del CEIC en el resultado de la evaluación de la AEMPS a las solicitudes de ensayos clínicos que se hubieran enviado a través del VHP⁽⁴⁾.

MÉTODOS

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la factibilidad de la integración del informe de evaluación del CEIC del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) en el informe de evaluación de la AEMPS en el calendario previsto del VHP, describir las evaluaciones realizadas por el CEIC y el VHP en dicho procedimiento, y compararlas con las emitidas por el CEIC en el dictamen único emitido en el proceso ordinario según el RD 223/2004. Para ello hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo de las solicitudes de ensayos clínicos evaluadas por el CEIC en el estudio piloto de la AEMPS entre junio de 2013 y mayo de 2014. La información ha sido extraída de la base de datos de ensayos clínicos de la secretaría técnica del CEIC y de los informes de evaluación realizados por el servicio de Farmacología Clínica.

El calendario del VHP define un periodo de 60 días para enviar al promotor un informe de evaluación del ensayo clínico presentado. La participación del CEIC en el estudio piloto es de 45 días. El procedimiento se inicia con el envío de la AEMPS al CEIC de la documentación del ensayo clínico a evaluar (protocolo, manual del investigador, formulario de solicitud y documentos de asesoramiento científico de agencias reguladoras o plan de investigación pediátrica cuando procediera), el calendario de evaluación y los datos de contacto de la AEMPS. Dicho envío no coincide con los cinco primeros días de cada mes, como sucede en el procedimiento de evaluación habitual establecido por el RD 223/2004, sino que puede producirse en cualquier día. A partir de ese momento el CEIC disponía de 15 o 20 días para enviar un informe inicial de evaluación a la AEMPS, dependiendo de si España era o no estado de referencia en el VHP, respectivamente. El envío de este informe supone el primero de los dos momentos importantes de comunicación entre el CEIC y la AEMPS en el VHP. Tras el envío del informe, el calendario prevé 5 o 10 días de posible diálogo entre el CEIC y la AEMPS para resolver posibles dudas en relación al informe enviado por el CEIC. El segundo momento importante de comunicación entre el CEIC y la AEMPS ocurre los días 46-47 o 51 del calendario, dependiendo de si España es o no estado de referencia en el VHP, respectivamente. En este momento el CEIC envía su informe final tras recibir la respuesta del promotor a las aclaraciones solicitadas por el VHP en la evaluación del ensayo clínico. De la misma manera que en el primer momento de envío del informe inicial del CEIC a la AEMPS, el calendario prevé un periodo de diálogo entre la AEMPS y el CEIC para resolver posibles dudas en relación al informe enviado por el CEIC, en los días 47-48 y 52-55, respectivamente.

RESULTADOS

El CEIC del HUVH ha participado, entre junio de 2013 y mayo de 2014, en la evaluación de diez solicitudes de ensayo clínico en el VHP. España actuó como estado de referencia en dos ensayos. A nivel nacional dos ensayos fueron unicéntricos y ocho multicéntricos. En nueve ensayos el promotor fue la industria farmacéutica y en un ensayo el promotor fue independiente. Ningún ensayo ha incluido población pediátrica. El grupo de enfermedades evaluadas según la ICD-10 fue de neoplasias en siete ensayos, enfermedades del sistema circulatorio en dos ensayos y enfermedades del sistema respiratorio en un ensayo. Los servicios implicados han sido oncología en seis ensayos, y hematología, neurología, cardiología y UCI en los cuatro ensayos restantes.

Teniendo en cuenta que el calendario de evaluación incluye dos momentos de comunicación con la AEMPS (envío de informe inicial y envío de informe final tras la respuesta del promotor a las aclaraciones) en cada uno de los 10 ensayos, se ha cumplido con el tiempo previsto de envío según el calendario del VHP en 17 de las 20 comunicaciones. De las 3 comunicaciones en que el CEIC no cumplió con el calendario, una se envió 24 días tarde porque el día previsto para la comunicación era en agosto y el CEIC no se reúne dicho mes; la segunda comunicación se envió cinco días tarde porque la AEMPS se retrasó previamente en su envío de documentación al CEIC, y en el tercer caso el CEIC se retrasó un día.

Para realizar las comunicaciones con la AEMPS, el CEIC ha utilizado sus reuniones plenarios (dos al mes) en 16 comunicaciones. En las otras cuatro comunicaciones tuvo que realizarse un procedimiento extraordinario al habitual, de manera que el CEIC delegó en la comisión técnica permanente de ensayos (una subcomisión del CEIC que se reúne una vez al mes para realizar una evaluación preliminar de los ensayos clínicos) la comunicación con la AEMPS. En 2 de estas 4 comunicaciones hubo que consensuar la opinión por correo electrónico ya que los días de reunión del calendario del CEIC no permitían emitir la opinión a la AEMPS cumpliendo el calendario del VHP. Tras la comunicación inicial del CEIC con la AEMPS, no hubo necesidad de utilizar el periodo de diálogo con la AEMPS previsto en el calendario ya que la AEMPS no contactó con el CEIC para aclarar ningún aspecto del informe emitido por el CEIC.

El informe inicial realizado por el VHP fue de solicitud de aclaraciones en los diez ensayos (sobre aspectos clínicos en diez ensayos, aspectos preclínicos en tres ensayos, aspectos estadísticos en 2 ensayos y aspectos de calidad del medicamento en un ensayo). El CEIC realizó un informe de solicitud de aclaraciones en cinco de los diez ensayos (sobre aspectos éticos en 2 ensayos, aspectos clínicos en un ensayo, aspectos estadísticos en un ensayo y aspectos de política de publicación en un ensayo). La AEMPS incluyó en su informe presentado en el VHP todas las aclaraciones solicitadas por el CEIC; asimismo estas aclaraciones fueron incluidas en el documento de solicitud de aclaraciones que el VHP envió al promotor.

El CEIC envió un informe favorable al VHP en los diez ensayos que evaluó. El VHP envió al promotor informes favorables en 9 ensayos y un informe desfavorable en un ensayo. Este informe desfavorable fue en relación a un ensayo en el que el VHP juzgó que el excipiente que se utilizaba en la formulación del medicamento en investigación tenía un balance beneficio/riesgo desfavorable.

Posteriormente al VHP, el dictamen único final del CEIC, emitido según el RD 223/2004, coincidió con la decisión final del VHP en los diez ensayos, siendo favorable en nueve en-

sayos y desfavorable en el ensayo comentado previamente. En este caso, el CEIC cambió su informe emitido inicialmente en el VHP y emitió un informe desfavorable al conocer las inquietudes emitidas por las agencias reguladores en relación a la seguridad del excipiente utilizado en el medicamento en investigación del ensayo.

Todos los CEIC implicados en la emisión del dictamen único según el RD 223/2004 enviaron a nuestro CEIC (que fue CEIC de referencia en los ensayos evaluados) un informe final de evaluación favorable o de delegación. Las aportaciones de los CEIC implicados no generaron aclaraciones mayores a solicitar por nuestro CEIC en relación con la información evaluada en el procedimiento del VHP, y fueron en su mayoría consideraciones a la hoja de información al paciente y aspectos locales.

CONCLUSIONES

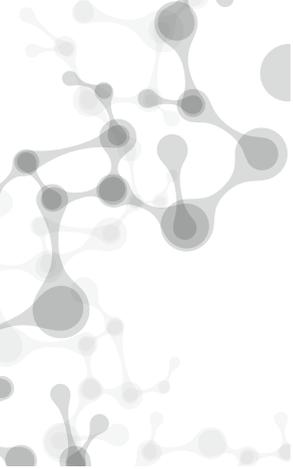
La integración del informe de evaluación de ensayos clínicos realizado por el CEIC con el informe de evaluación de la AEMPS es factible, aunque se necesitan reuniones extraordinarias a las actualmente establecidas en los procedimientos normalizados de trabajo del CEIC. El informe final de evaluación enviado por el CEIC al VHP en el estudio piloto coincidió con el informe enviado por el VHP al promotor en nueve de los diez ensayos. La evaluación del CEIC en el dictamen único realizado según el RD 223/2004 coincidió con el informe final enviado por el VHP al promotor. Todos los CEIC implicados emitieron un informe final favorable o de delegación en el CEIC de referencia al evaluar los ensayos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014.
2. 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. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>
3. Nuevo procedimiento para la evaluación coordinada de ensayos clínicos por las agencias de medicamentos europeas. Nota informativa de la AEMPS, del 20 de mayo de 2010. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2010/NI_procEval-EC_agMedEuro.htm
4. Procedimiento voluntario de armonización: estudio piloto para la inclusión del dictamen del comité ético de investigación clínica en el resultado de la evaluación de un ensayo clínico. Nota informativa de la AEMPS, del 22 de julio de 2013. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2013/NI-MUH_12-2013-VHP-CEIC.htm



Comparativa y valoración de la calidad de los protocolos de estudios autorizados por un CEIC y la publicación de sus resultados

A. Hernández Gil¹, M. Rodríguez Velasco¹, I. Alfonso Farnós¹, J.I. Betolaza²

¹Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E). ²Dirección de Farmacia del Dpto. de Salud del Gobierno Vasco

INTRODUCCIÓN

El Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos⁽¹⁾, establece en su artículo 10 que es función de los comités éticos de investigación clínica realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final. Por tanto, no contempla la realización de este seguimiento por parte de los CEIC hasta la publicación de los resultados del ensayo en cuestión, a pesar de que sí afirma que *el promotor está obligado a **publicar los resultados**, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.* Tampoco establece ningún control de dicha publicación de resultados o ausencia de la misma por otras entidades (autoridades reguladores, etc.).

El mismo Real Decreto insiste en la importancia del seguimiento de los ensayos clínicos por parte de los CEIC, como se refleja en su artículo 14 titulado *Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica.* En él se afirma que los CEIC deben elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo, y establece unos contenidos mínimos a los que deben referirse dichos procedimientos; entre estos mínimos figura *la evaluación inicial de los protocolos y el **sistema de seguimiento de los ensayos.***

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, ya en su preámbulo aboga por el apoyo a la investigación biomédica, y plantea la necesidad de *aprovechar sus **resultados para la salud y el bienestar colectivos.***

Asimismo, afirma que *la Ley regula los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica a partir de los principios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades, y con el fin de favorecer que los **resultados de la investigación se transformen en terapias eficaces para combatir distintas patologías.***

Más en profundidad, en su artículo 27 del capítulo V de la ley, *Gestión de la información,* establece que *los investigadores deberán **hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, atendiendo a los requisitos relativos a los datos de carácter personal a los que se refiere el artículo 5.5 de esta Ley, y sin menoscabo de los correspondientes derechos de propiedad intelectual e industrial que se pudieran derivar de la investigación.***

La declaración de Helsinki⁽³⁾ de la Asociación Médica Mundial, en su última actualización de la 64^a Asamblea General celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013, en su artículo 36, dentro del apartado *Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados*, afirma que *los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores, todos, tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de poner a disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos, y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos, o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.*

Por todo lo descrito previamente, el CEIC-E creyó necesario describir, dentro de sus procedimientos normalizados de trabajo, no solo los procesos de seguimiento de los diferentes tipos de estudio (ensayos clínicos, estudios posautorización y proyectos de investigación), sino también el de **verificación del diseño de los estudios publicados**, a través de un procedimiento específico.

En el año 2009 se creó una comisión de seguimiento en cuyas reuniones se revisan, entre otros aspectos, las conclusiones a las que se llegan una vez realizadas estas verificaciones de estudios publicados.

El CEIC de Euskadi, desde 2012 realiza revisiones periódicas de la publicación de los resultados de los estudios que autoriza, con el fin de comprobar que han sido realizados en las condiciones en las que fueron aprobados, cumpliendo los procedimientos previstos en el protocolo. Así, en 2012 se estableció como objetivo anual del CEIC-E la verificación del diseño de 5 estudios publicados. En 2013 se incrementó este número a 10 y una vez conseguido el objetivo, se estableció este valor como indicador del proceso de seguimiento en 2014.

El objetivo principal de esta comunicación es analizar la concordancia entre el protocolo aprobado y su publicación en revistas científicas. Desde 2012 hasta la actualidad se ha verificado la concordancia de 19 estudios.

Además, en 2014 se ha decidido revisar también la calidad de los artículos publicados, dado que los datos de una investigación válida pueden desvirtuarse como consecuencia de la baja calidad de la redacción de sus resultados. En este sentido, y como objetivo secundario se ha analizado también, la calidad de 8 artículos publicados de los 19 anteriores, para conocer si contienen los datos mínimos necesarios para catalogarlos como publicación de calidad.

MÉTODO

La selección de los estudios a revisar se realiza durante las reuniones de la comisión de seguimiento del CEIC-E, a partir de un listado de los estudios de los cuales se dispone de artículos científicos publicados. Aunque la situación ideal sería realizar búsquedas de los estudios cuya finalización ha sido notificada al CEIC anteriormente, esto no es posible debido a los limitados recursos de que se dispone en la Secretaría.

La comisión de seguimiento decide también los motivos por los que se seleccionan los estudios a revisar: sospecha de un fraude en la publicación, alto interés científico, solicitud de otros miembros del CEIC-E, etc.

Para comprobar el diseño de los protocolos aprobados y los resultados disponibles en el informe final frente a las publicaciones correspondientes, se usa una lista de comprobación, para comparar tanto la documentación autorizada por el CEIC-E como la publicación de sus resultados. En esta lista de comprobación se reflejan los siguientes aspectos, comparando los descritos en el protocolo y modificaciones aprobadas por el CEIC-E e informe final recibido, frente a los mismos aspectos reflejados en la publicación correspondiente:

- Nº de estudios que describe.
- Entidad financiadora.
- Categoría.
- Características.
- Subestudios.
- Población a estudio.
- Modificaciones relevantes en el estudio, tras el comienzo de este.
- Descripción del factor principal de la investigación y sus brazos-criterios de retirada.
- Descripción de los brazos del/de los grupo/s control.
- Variable principal.
- Tiempo de exposición al fármaco.
- Tiempo de seguimiento del estudio.
- Tamaño muestral.
- Tipo de análisis estadístico: pruebas estadísticas, análisis por intención de tratar o por protocolo, etc.
- Resultados del estudio.
- Conclusiones del estudio.

Además, a raíz de la realización de un curso de formación sobre Bioestadística, se dispone de unas guías de publicación de investigación que se considera útil aplicar (Guías de la red Equator (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*⁽⁴⁻⁶⁾) para la revisión de la calidad de las publicaciones. Por ello, en 2014 se ha decidido revisar también la calidad de los artículos publicados, mediante estas guías.

Los miembros de la Secretaría realizan la verificación del diseño de los estudios publicados y la revisión de la calidad de las publicaciones. Durante la reunión de la comisión de seguimiento, se lleva a cabo la discusión de los resultados obtenidos. Si los diseños son dispares entre sí, la comisión de seguimiento puede tomar la decisión de informar al promotor, a las autoridades sanitarias y/o a los editores de la revista científica en la que se publicó el estudio sobre estos hallazgos, así como de llevar a cabo verificaciones *in situ* de las normas de buena práctica clínica. Se registran las decisiones de la comisión de seguimiento en las actas de las reuniones celebradas.

RESULTADOS

Se ha analizado la concordancia entre protocolo y enmiendas aprobadas y publicación de resultados en revistas científicas en 19 estudios. De ellos, 13 son ensayos clínicos con medicamentos (68%), 2 son estudios posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP) (10%), 2 corresponden a investigación clínica con producto sanitario (10%), 1 es un ensayo

clínico con otro tipo de intervención (5%) y 1 es un proyecto de investigación con diseño de estudio descriptivo transversal (5%).

En los 19 estudios en los que se ha analizado la concordancia entre protocolo aprobado y publicación de resultados en revistas científicas, en general, se han registrado desviaciones leves, al igual que en la comprobación de la calidad de los 8 artículos revisados. Dichas desviaciones se refieren fundamentalmente al tamaño muestral, variables secundarias, u omisión de información: pérdidas de pacientes durante el estudio, métodos de aleatorización, modificación del diseño durante el estudio, posibles sesgos o limitaciones del estudio, validez externa, valores absolutos vs relativos,...

En 3 de los 19 estudios se han encontrado desviaciones importantes los siguientes casos:

Respecto al objetivo primario:

- La omisión de la descripción de una modificación sustancial del diseño durante el estudio.
- La emisión del informe final a partir de datos de un cierre parcial y no definitivo de la base de datos del estudio.

Respecto al objetivo secundario:

- La no especificación de los intervalos de confianza o de la desviación estándar en el caso de las variables primarias.

En cuanto a la calidad de las publicaciones, no se han clasificado los hallazgos como leves o importantes, pero se pueden resumir como:

- Ausencia de información:
 - Localización y fechas específicas de los datos registrados.
 - Detalles de cada grupo de tratamiento.
 - Descripción minuciosa del método de aleatorización.
 - Descripción del ciego, si procede.
 - Descripción de las pérdidas de participantes.
 - Descripción de las características demográficas de los participantes.
 - Descripción de modificaciones tras el comienzo del estudio.
 - Discusión de las limitaciones, la extrapolación, y la interpretación de los resultados del estudio.
 - Descripción de un registro del ensayo al que acceder.
 - Antecedentes científicos en la introducción.
 - Nº de participantes incluido en el análisis por cada grupo.
 - Descripción de las fuentes de financiación.
 - Descripción de los esfuerzos realizados para evitar sesgos.
 - En la descripción de los métodos estadísticos: tratamiento de las pérdidas y análisis de sensibilidad.
 - En el apartado de resultados: los participantes ni las pérdidas.
- Cambio en el orden: ítems que deberían figurar según CONSORT en un apartado, y se encuentran en otro.

CONCLUSIONES

Una publicación inadecuada puede dificultar la interpretación de los resultados con repercusión en las guías de práctica clínica e incluso llegar a situaciones de fraude científico.

Dados los hallazgos encontrados, se puede concluir que debe reforzarse el papel de los comités en el seguimiento de los estudios, y en particular en la revisión de la publicación de los resultados de los mismos.

La revisión de las publicaciones de resultados y/o la comprobación de la no publicación de resultados no es exigencia legal para los comités, por lo que debería establecerse quién debería asumir este papel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med.* 2010; 152 (11): 726-32.
3. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007; 147 (8): 573-7.
5. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin J, et al. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013; 346: e7586.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.

Con la colaboración de:

Fundación

AstraZeneca 