



Congreso **ANCEI**

Vitoria-Gasteiz, 27 y 28 de mayo de 2016

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



Asociación Nacional de
Comités de Ética de la Investigación



Congreso **ANCEI**

Vitoria-Gasteiz, 27 y 28 de mayo de 2016

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

Edición coordinada por Inés Galende Domínguez



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.

© 2016 ANCEI y sus autores

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

ISBN: 978-84-16732-07-4

Depósito legal: M-18072-2016



Presentación

Han pasado ya casi 5 años desde que, en unas jornadas organizadas por el Instituto de Salud Carlos III, se sembró la semilla que –meses más tarde– dio lugar a la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación. Su Acta Fundacional (abril de 2012) y la Asamblea Constituyente (noviembre de ese mismo año), fueron el punto de partida de las actividades que han ido aglutinando en torno a ANCEI a un gran número personas que forman parte de Comités de Ética de la Investigación, acreditados por las diferentes Comunidades Autónomas.

Desde la Junta Directiva hemos ido trabajando los elementos que consideramos prioritarios para asentar el liderazgo de ANCEI, como lugar de encuentro de los asociados, a nivel nacional e internacional, y poder dar a conocer a la Sociedad en general la importancia del trabajo que los CEI realizan.

Iniciamos nuestra andadura con la publicación de una página web, con un fondo documental básico para el trabajo diario de los CEI, que incluye los documentos de referencia en ética de la investigación; guías y recomendaciones internacionales sobre investigación clínica; legislación con diferente ámbito de aplicación, etc. Incluimos, también, diferentes espacios con información sobre actividades y noticias, y un área restringida de acceso sólo para socios en la que vamos incorporando documentos internos de la Asociación. Esta iniciativa fue premiada en el año 2013, como una de "las mejores ideas" en Sanidad por Diario Médico; reconociendo así nuestro trabajo y el de Esolva, que nos asesoró, realizó el diseño, y es responsable del mantenimiento y actualización de la web. Actualmente, y previa consulta, tanto a los socios como a los usuarios y visitantes, estamos valorando la actualización de diseño y contenidos, además de incorporar una plataforma educativa *moodle*, para la realización de actividades formativas online.

También hemos utilizado las redes sociales, principalmente twitter, para comunicar novedades a nuestros seguidores, pues somos conscientes de la gran potencialidad que tiene, y que aún no hemos sabido aprovechar al máximo.

Desde el inicio, nos incorporamos a la red europea de Comités de Ética de la Investigación (EURECNET) y hemos participado en las reuniones, y colaborado en cuantas actividades se han realizado. Por destacar las más recientes, en la revisión de documentos tan importantes para los CEI como el Reglamento Europeo, las normas de BPC de la ICH o las pautas de la CIOMS.

Sin embargo, de lo que nos sentimos realmente orgullosos es de los dos congresos que hemos celebrado, en los que la participación de todos ha sido lo más importante. No solo por

la asistencia, sino por las aportaciones a través de los grupos de trabajo, en las comunicaciones al Congreso, y en las intervenciones promoviendo el debate en las diferentes mesas.

Aunque es un muy breve resumen, o más bien una breve reseña histórica de ANCEI, he querido empezar así la presentación del este libro de *Ponencias y Comunicaciones del 3^{er} Congreso de ANCEI*, fundamentalmente por tres razones: primero porque quiero que sirva de reconocimiento para el trabajo de las personas que han formado parte de la “primera” Junta Directiva, y que serán relevadas en este tercer Congreso; segundo, porque es un recorrido iniciado que creo se debe continuar; y tercero, porque estoy convencida de que este Congreso supondrá “un antes” y “un después”, en la historia de ANCEI.

Ya centrándome en el programa del Congreso, y por tanto en el contenido del libro, hemos querido empezar debatiendo sobre el papel que juegan, o deben jugar, los actuales Comités de Ética de la Investigación (CEI/CEIC) en la evaluación de proyectos de investigación, diferentes a los ensayos clínicos con medicamentos. El pasado curso académico finalizó la primera promoción de Licenciados de Grado en Medicina, según el Plan Bolonia, en algunas facultades españolas; pero también en otros “grados” de ciencias de la salud, se exige al estudiante la realización de un Trabajo Fin de Grado (TFG, como ellos lo denominan) que en muchas ocasiones son nuevos proyectos de investigación, o la continuación de algún modo de otros realizados por el Director del TFG. La cuestión es que, generalmente, son estudios que deberían ser valorados por un CEI y sin embargo, por desconocimiento o por “no ser ensayos clínicos”, muchas veces no son revisados por estos comités. Por otro lado, si los CEI deben revisarlos, la sobrecarga de trabajo que puede suponer para los mismos puede ser abrumadora; además, ¿son los CEI de la Universidad correspondiente, o del hospital donde los estudiantes hacen las prácticas, los que deben revisarlos? ¿Qué tiene que ver la protección de datos personales con los TFG? Muy recientemente, el pasado 4 de mayo de 2016, se ha publicado en el D.O.C.E. el nuevo Reglamento Europeo sobre Protección de Datos Personales, de enorme trascendencia en este contexto. Estas cuestiones, son abordadas por expertos –tanto de un CEI de un hospital universitario como de una Universidad Pública– que nos transmiten su experiencia y reflexionan sobre ello; también se aborda este tema en alguna de las comunicaciones incluidas en el libro.

En las textos de las ponencias que corresponden a la segunda Mesa, y a modo de transición, hemos querido que se presenten algunas propuestas de mejora en el funcionamiento de los CEI, teniendo en cuenta la nueva reglamentación sobre ensayos clínicos. De especial interés es el capítulo dedicado al “Memorando” de colaboración entre los comités que actuarán como CEIm; es decir, los comités que –finalmente– serán acreditados para revisar los ensayos clínicos con medicamentos. Este Memorando ha sido elaborado por un grupo de personas que forman parte de CEIC en diferentes –no todas– las CC.AA. y coordinado por la AEMPS.

Aunque, en este periodo transitorio, hasta 2018, en el que esté operativo el Portal Europeo para que pueda aplicarse el Reglamento Europeo 536/2014, la mayor parte de los actuales CEIC se han adherido al citado Memorando, la realidad es que los mismos CEIC que han sido Comités de Referencia (según el Real Decreto 223/2004, ahora derogado) son los que realmente están actuando como si fueran ya CEIm acreditados. Pero aún hay muchas cuestiones que resolver, antes de establecer los criterios para la acreditación de los CEIm (que deberán ser consensuados en el Comité Técnico de Inspección, según establece el RD 1090/2015) como, por ejemplo, la necesidad de establecer los criterios comunes a todos los CEI en el territorio nacional, ya que incluso los CEIm deben primero ser acreditados como CEI.

En otras ponencias de esta segunda mesa, se plantean también otras cuestiones en relación con los estudios de bajo riesgo, denominados como bajo nivel de intervención; o el destino de las muestras biológicas utilizadas en los ensayos clínicos, una vez concluido este, o si se envían para su análisis a terceros países.

Finalmente, y dada la expectación que el RD 1090/2015 había generado, los diferentes “afectados” por su entrada en vigor exponen su experiencia y opinión, tras estos primeros 5 meses de aplicación. Los textos son bastante clarificadores de la situación real, aunque se da un margen de confianza para que la situación mejore.

Con la Conferencia Magistral tenemos la oportunidad de valorar la importancia que tiene para los CEI conocer mejor –lo que es y lo que significa– el *Big Data*, y como los *Real World Data* son un complemento a tener en cuenta en la investigación clínica. La ponente, experta en este campo de la investigación, nos aporta su visión fruto de su experiencia profesional en el campo de la *e-Health*, y nos expone el papel que deben tener los CEI, al respecto.

Aunque este año, no se incluyen en el libro, sino que se incorporan al área de socios de la web de ancei (www.ancei.es), en el Congreso no faltará tiempo para que los grupos de trabajo nos pongan al día de sus propuestas, ni tampoco para las Comunicaciones libres, que nos llevarán a la realidad del día a día de los CEI en España.

Como en ocasiones anteriores, llega el momento de los reconocimientos: en primer lugar, a las personas que han trabajado de forma intensa y desinteresada para que el Congreso sea un éxito, con especial reconocimiento al esfuerzo y dedicación de Iciar Alfonso y su equipo; al Comité organizador; al Comité científico, cada año compuesto por personas que presentaron comunicaciones en el congreso previo; a los ponentes y moderadores; a Ergon y a todas las personas que, de una u otra forma, han colaborado con ANCEI en la difusión del programa.

Este año, hemos tenido –además–, el apoyo institucional del Gobierno Vasco, especialmente de la Dirección de Farmacia del Departamento de Salud, y del Ayuntamiento de Vitoria-Gasteiz, a las que desde aquí queremos agradecer toda su colaboración.

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

Solo me queda desearos que la lectura del libro sea de utilidad, y a los asistentes al Congreso, que disfruten de las oportunidades que un congreso de 2 días en Vitoria-Gasteiz nos brinda.

Muchas gracias a todos.

Inés Galende

Presidente de ANCEI



Congreso **ANCEI**

Vitoria-Alava, 27 y 28 de mayo de 2016

Viernes 28 de mayo 2016

08:30-09:00

Entrega de Documentación

09:00-09:30

Inauguración

09:30-11:15

Mesa 1: Los Comités de Ética de la Investigación ante los nuevos retos en investigación

Moderador: **Pablo Ferrer Salvans**

- **LA EVALUACIÓN DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN LIGADOS A LA UNIVERSIDAD: TRABAJOS FIN DE GRADO (TFG) DE LOS ALUMNOS DEL PLAN BOLONIA; TESIS DOCTORALES, TRABAJOS FIN DE MÁSTER O PUBLICACIONES**

Mar García Saiz. *CEIC Hospital Universitario de Canarias*

- **¿QUÉ CEI DEBE EVALUAR UN ESTUDIO CUANDO ESTÁN IMPLICADOS PROFESIONALES DE LA UNIVERSIDAD Y DE LOS CENTROS SANITARIOS?**

Isabel López-Abadía Rodrigo. *Comité de Ética Universidad País Vasco*

- **LA PROTECCIÓN DE DATOS DE SALUD EN INVESTIGACIÓN A PARTIR DE BASES DE DATOS Y REGISTROS CLÍNICOS**

Guillermo Alcalde Bezhoid. *CEIC Hospital Universitario Araba*

- **INVESTIGACIÓN CON TERAPIAS AVANZADAS**

Itziar Astigarraga Aguirre. *Hospital Universitario Cruces*

11:15-11:45

Pausa Café

11:45-13:30

Mesa 2: Implicaciones de la nueva normativa que regula los ensayos clínicos con medicamentos

Moderador: Iciar Alfonso Farnós

- **MEMORANDO DE COLABORACIÓN AEMPS/CEIm**
Itziar de Pablo López de Abechuco. *CEIC Hospital Ramón y Cajal*
- **NECESIDAD DE ARMONIZAR LOS CRITERIOS PARA LA ACREDITACIÓN DE CEI EN EL ÁMBITO NACIONAL**
Javier Arias Díaz. *Universidad Complutense de Madrid (UCM)*
- **INVESTIGACIÓN CON MUESTRAS BIOLÓGICAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS**
Pilar Nicolás Jiménez. *Universidad del País Vasco UPV/EHU*
- **ADAPTACIÓN DE LOS SEGUROS A LA NUEVA NORMATIVA**
Ricard Ferrer Clavería. *Compañía de Seguros Segurcaixa Adeslas*

13:30-15:00

Pausa-Comida

15:00-17:00

Documentos y conclusiones de los Grupos de trabajo de ANCEI

Moderadora: M^a Concepción Martín Arribas

- **PROPUESTAS LEGISLATIVAS**
- **EFICIENCIA Y PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO**
- **MEMORIA DE ACTIVIDADES**
- **ACTIVIDADES FORMATIVAS**
- **CRITERIOS PARA PUBLICAR EN LA WEB**

17:00-18:30

Asamblea General de Socios - ANCEI

Sábado 28 de mayo 2016

09:00-11:00

Mesa 3: Adaptación de los Comités de Ética de la Investigación a las exigencias del Real Decreto 1090/2015: futuro de los CEI/CEIm

Moderadora: Emma Fernández de Uzquiano

- **VISIÓN DEL CEI: COMPOSICIÓN Y FUNCIONAMIENTO: RELACIÓN CON LA AEMPS, PROMOTOR E INVESTIGADORES**
Amparo Barreda Aznar. *CEIC Hospital General de Castellón*
- **VISIÓN DEL INVESTIGADOR: RELACIÓN CON EL CEI, AEMPS Y PROMOTOR-CRO**
Manuel Fernández Martínez. *Hospital Universitario Cruces*
- **VISIÓN DEL PROMOTOR/CRO: RELACIÓN CON LOS INVESTIGADORES, CEI Y AEMPS**
Lydia Domínguez Burgo, Astrid Pañeda Rodríguez. *SERMES*
- **VISIÓN DEL GERENTE/FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN**
Glòria Palomar Frías. *Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT)*
- **VISIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN GENERAL: RELACIÓN CON LOS CEI, PROMOTOR, ADMINISTRACIÓN AUTONÓMICA E INVESTIGADOR**
María Antonia Serrano Castro. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*

11:00-11:30

Pausa Café

11:30-13:00

Comunicaciones libres

Moderadora: Coloma Moreno Quiroga

13:00-13:45

Conferencia Magistral: Los Real World Data, como una de las aplicaciones más valiosas del BIG DATA, y los CEI

Visitación López López. *E-Health Telefónica España*

13:45

Clausura

COMITÉ ORGANIZADOR

Iciar Alfonso Farnós
Inés Galende Domínguez
M^a Concepción Martín Arribas
Emma Fernández de Uzquiano
César Loris Pablo
Pablo Ferrer Salvans
Coloma Moreno Quiroga
Jon Leonardo Aurteneche
María Rodríguez Velasco
José Ignacio Emparanza Knorr
Amaia Martínez Galarza
Ana Aguirrezabal Arredondo
Julio Audicana Uriarte
Isabel López-Abadía Rodrigo

COMITÉ CIENTÍFICO

M^a Concepción Martín Arribas
Coloma Moreno Quiroga
Pablo Ferrer Salvans
Octavio Rivero Lezcano
Rosendo Bugarín González
Alexis Rodríguez Gallego
María González Hinjós
Laura Herrero Olivera
Guillermo Alcalde Bezhold
Montse Granados Plaza
Emma Fernández de Uzquiano
Enrique Caso Peláez



Autores

Guillermo Alcalde Bezhold

Médico especialista en Nefrología. CEIC Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz.

Iciar Alfonso Farnós

Médico especialista en Farmacología Clínica. CEIC de Euskadi.

Itziar Astigarraga Aguirre

Médico especialista en Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia.

Amparo Barreda Aznar

Farmacéutica. CEIC Hospital General de Castellón.

Itziar de Pablo López de Abechuco

Médico especialista en Farmacología Clínica. CEIC Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Lydia Domínguez Burgo

Diplomada en Nutrición Humana y Dietética. SERMES CRO. Madrid.

Emma Fernández de Uzquiano

Farmacéutica. CEIC Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Manuel Fernández Martínez

Médico especialista en Neurología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia.

Pablo Ferrer Salvans

Médico especialista en Farmacología Clínica. CEIC Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Mar García Saiz

Médico especialista en Farmacología Clínica. CEIC Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Isabel López-Abadía Rodrigo

Médico Especialista en Medicina Legal y Forense. Comité de Ética en la Investigación con Seres Humanos. Universidad del País Vasco. Bilbao.

Visitación López López

Licenciada en Ciencias Químicas. E-Health Telefónica España.

Pilar Nicolás Jiménez

Doctora en Derecho. Universidad del País Vasco. Bilbao.

Gloria Palomar Frías

Economista. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí. Sabadell.

Astrid Pañeda Rodríguez

Graduada en Bioquímica. SERMES CRO.



Índice

PONENCIAS

MESA: Los Comités de Ética de la Investigación ante los nuevos retos en investigación

1. Introducción a la mesa 3
Pablo Ferrer Salvans
2. La evaluación de los proyectos de investigación ligados a la Universidad:
Trabajos Fin de Grado (TFG) de los alumnos del Plan Bolonia, Tesis Doctorales,
Trabajos Fin de Máster o Publicaciones 5
Mar García Saiz
3. ¿Qué CEI debe evaluar un estudio cuando están implicados profesionales de la
Universidad y de los centros sanitarios? 13
Isabel López-Abadía Rodrigo
4. La protección de datos de salud en investigación a partir de bases de datos
y registros clínicos 19
Guillermo Alcalde Bezhoid
5. Investigación en terapias avanzadas 29
Itziar Astigarraga Aguirre

MESA: Implicaciones de la nueva normativa que regula los ensayos clínicos con medicamentos

6. Introducción a la mesa 35
Iciar Alfonso Farnós
7. Memorando de colaboración AEMPS/CEIm 37
Itziar de Pablo López de Abechuco
8. Investigación con muestras biológicas en ensayos clínicos 45
Pilar Nicolás Jiménez

MESA: Adaptación de los Comités de Ética de la Investigación a las exigencias del Real Decreto 1090/2015: futuro de los CEI/CEIm

9. Introducción a la mesa 51
Emma Fernández de Uzquiano
10. Visión del CEI: Composición y funcionamiento. Relación con la AEMPS, promotor e investigadores 53
Amparo Barreda Aznar
11. Visión del investigador: Relación con el CEI, AEMPS y promotor-CRO. 59
Manuel Fernández Martínez
12. Visión del promotor/CRO: Relación con los IP, CEIm y AEMPS. Impacto del nuevo Real Decreto en Sermes CRO. 65
Astrid Pañeda Rodríguez, Lydia Domínguez Burgo
13. Visión del Gerente/Fundación de Investigación: Implicaciones de la nueva normativa que regula los ensayos clínicos con medicamentos 69
Glòria Palomar Frías

CONFERENCIA DE CLAUSURA

14. *Real World Data*: El complemento perfecto para la investigación clínica. 73
Visitación López López

COMUNICACIONES

- Tarjeta de paciente e información al médico de familia en los ensayos clínicos 81
María Acer Puig, Montserrat Solanilla Puértolas, Javier Gómez Arbonés, Joan A. Schoenenberger Arnaiz
- Evolución del tipo de investigaciones en atención primaria. 87
Laia Barrachina Bonet, Vicente Gil Guillen, Javier Díez Domingo
- Visita de verificación de las condiciones de realización de un estudio de investigación con telemedicina. 93
María Rodríguez Velasco, Iciar Alfonso Farnós, Arantza Sáez de Lafuente Morínigo, Arantazu Hernández Gil, Jon Iñaki Betolaza San Miguel
- Ensayos clínicos de bajo riesgo según el Real Decreto 1090/2015. 99
M^a Alexandra Gualdrón Romero, Concepción Solanas Guerrero, Fernando Rodríguez Fernández
- Análisis y evolución de la actividad de un CEIC de un hospital monográfico de alta especialización en oftalmología. Implicaciones de las exigencias del Real Decreto 1090/2015. 103
Gisela Carmona Ibáñez, Mónica Hernández, Amparo Navea Tejerina

• Ensayos clínicos con terapias avanzadas en un hospital pediátrico	107
<i>Silvia Martín Prado, Manuel Ramírez Orellana, Gustavo Melen Frailich, Julia Asensio Antón, María Teresa Pozas del Río</i>	
• Dificultades en la obtención del dictamen por un CEIC	111
<i>Laila Barrachina Bonet, Javier Díez Domingo, Vicente Gil Guillen</i>	
• Análisis de ensayos clínicos, estudios post-autorización y avales éticos evaluados por un CEIC en 2015 y evolución en los años 2008-2015	115
<i>Manuel Soria Soto, María Dolores Nájera Pérez, Nuria De Béjar Riquelme, Alberto Gómez Gil, Moisés Pascual Barriga, Noemí Manresa Ramón</i>	
• Análisis de las aclaraciones solicitadas por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) en la evaluación de los ensayos clínicos, y motivos de denegación, durante los años 2013, 2014 y 2015	117
<i>Manuel Soria Soto, María Dolores Nájera Pérez, Caridad del Toro Iniesta, José Antonio Macías Cerrolaza, Francisco Piqueras Pérez, Ana Aranda García</i>	
• Reflexiones sobre la evaluación de los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos por parte de los Comités de Ética de la Investigación, desde el Real Decreto 944/1978 al Real Decreto 1090/2015.	121
<i>Pablo Ferrer Salvans, Inés Galende Domínguez</i>	
• Evaluación de una herramienta audiovisual como medio de información para participar en un estudio clínico	127
<i>M^a Ángeles Gálvez Múgica, Itziar de Pablo López de Abechuco, Amaya Revilla Monaj, Mónica Aguilar Jiménez, Marta del Álamo Camuñas, M^a Luisa Serrano Olmeda, Elisa Lorente, José Daniel San Andrés</i>	
• Selección mediante cribado de estudios clínicos de mínimo riesgo	135
<i>Arantza Sáez de Lafuente Morínigo, Felipe Aizpuru Barandiaran</i>	
• Investigaciones con muestras de poblaciones con origen en países en vías de desarrollo sanitario	139
<i>Laura Herrero Olivera, M^a Concepción Martín Arribas</i>	
• Perspectiva de género en los ensayos clínicos y proyectos de investigación desarrollados en una Comunidad Autónoma	145
<i>Isabel Gutiérrez Cía, Blanca Obón Azuara, María González Hinjós, Mónica Torrijos Tejada, Carlos Aibar Remón, María Teresa Ruiz Cantero</i>	
• Seguimiento de los proyectos de investigación por un Comité de Ética de la Investigación	147
<i>Arantza Hernández Gil, Isabel Pérez de Laborda Hurtado de Saracho, María Rodríguez Velasco, Iciar Alfonso Farnós, Jon Iñaki Betolaza San Miguel</i>	

An abstract graphic of a molecular structure, composed of various sized grey circles (nodes) connected by thin grey lines (edges), resembling a network or a chemical molecule. It is positioned in the bottom right corner of the page.

Ponencias



Los Comités de Ética de la Investigación ante los nuevos retos en investigación. Introducción a la mesa

Pablo Ferrer Salvans

Comité de Ética de la Investigación del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Los comités, a los que cada cambio legislativo les cambia el nombre, iniciaron su andadura prácticamente al principio de los 80 bajo un concepto amplio de revisar los proyectos de investigación y ayudar a su desarrollo y puesta en marcha. Asumieron su responsabilidad de estructuras de proximidad con los pacientes, investigadores y directivos de los hospitales pese a los grandes vacíos legales existentes. La mayor parte de los problemas éticos y de todo tipo, vinculados a la investigación, se resolvieron a criterio de los CEIC, basándose en analogías con las normas establecidas para los ensayos clínicos, creando una cultura de ética y metodología hasta la llegada de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, que vino a llenar alguno de los mencionados vacíos.

Aproximadamente por esta época la Ley Orgánica 4/2007 estableció las bases para la modernización de la Universidad española y la convergencia con el Espacio Europeo de Educación Superior, por los acuerdos de Bolonia. Desde entonces se han ido sumando decretos y órdenes que, con mayor o menor acierto, han ido obligando a realizar cambios en los planes de estudios, nuevas materias, y cambios de concepto en la enseñanza, en el manejo de datos y en la comunicación. Se procura no solo la adquisición de conocimiento, sino la de aptitudes, de entre las cuales la capacidad para investigar es una de las más apreciadas. Los estudiantes han de participar o desarrollar proyectos de investigación como parte de su currículo. Los profesionales ya formados tienen que investigar para mantener su competencia.

Muchos de los proyectos a desarrollar, no solo los del mundo hipocrático, sino los de ciencias sociales y otros campos, incidirán sobre seres humanos. Es un momento en que una gran parte del soporte legal está por desarrollar, lo cual puede contemplarse desde un punto de vista positivo y de gran creatividad, si los CEI saben –y pueden– adoptar el papel de consejos de proximidad institucionales y contribuir a llenar el vacío del futuro. Poder cumplir el papel de comité independiente, especialmente designado para la consideración, observación y consejo de los protocolos de investigación, como decía la Declaración de Helsinki 1975 en Tokio, es tal vez la mejor de sus opciones.



2

La evaluación de los proyectos de investigación ligados a la Universidad: Trabajos Fin de Grado (TFG) de los alumnos del Plan Bolonia, Tesis Doctorales, Trabajos Fin de Máster o Publicaciones

Mar García Saiz

*Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Canarias.
Tenerife.*

La investigación clínica es el pilar básico que permite el avance de las Ciencias de la Salud. Sin embargo, la investigación en seres humanos puede suponer riesgos y en todo momento debe establecerse una adecuada valoración de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta que pocas veces el paciente participante va a recibir un beneficio directo. Por ello, cualquier proyecto de investigación requiere una valoración cuidadosa por parte de un Comité de Ética de la Investigación (CEI), evaluando entre otros, los aspectos metodológicos del estudio, la relevancia clínica, el respeto por las personas (consentimiento informado y confidencialidad), la competencia del equipo investigador e incluso la repercusión económica y social que pueda tener, además de considerar los aspectos legales.

Los proyectos de investigación que se presentan a un CEI pueden clasificarse en torno a 5 ejes⁽¹⁾ basados en los siguientes criterios: desde un punto de vista legal (trámites que deben seguirse para su evaluación); en función de la entidad financiadora y la gestión económica propuesta; según el número de centros participantes; en base al tipo de diseño propuesto; y según el factor principal de exposición.

Sin embargo, tendríamos que añadir una nueva categoría de clasificación: en base a la finalidad docente del proyecto de investigación, dada la experiencia vivida en los CEI en los últimos años.

En este sentido, con la incorporación de las Universidades al Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), se han modificado los planes docentes estableciéndose el Trabajo de Fin de Grado (TFG) como una asignatura obligatoria dentro de las titulaciones de Grado⁽²⁾. A nivel de postgrado, los Títulos de Máster también requieren la realización de un Trabajo Fin de Máster (TFM), y los programas de doctorado, en los que es imprescindible presentar un Proyecto de Tesis Doctoral, siguen vigentes.

Cuando los TFG, TFM o proyectos de Tesis Doctoral corresponden a titulaciones en la rama de conocimiento de Ciencias de la Salud (Medicina, Enfermería, Fisioterapia, Farmacia, Psicología, etc.), dichos trabajos pueden plantearse como proyectos de investigación biomédica que requieren la evaluación por parte de un CEI, al igual que cualquier otro proyecto de investigación.

El Reglamento del Trabajo Fin de Grado/Máster de Medicina de la Universidad de La Laguna establece que el trabajo de investigación tutelado debe permitir a los estudiantes acreditar la adquisición de conocimientos y competencias en el área de la investigación básica,

traslacional o clínica, mediante la elaboración, presentación y defensa oral de un trabajo de iniciación a la investigación elaborado por el estudiante, bajo la supervisión y dirección de un profesor que imparta docencia del Grado o Máster⁽³⁾.

Hay determinados aspectos que caracterizan a los TFG/TFM:

- Los objetivos que se plantean suelen ser poco ambiciosos desde el punto de vista científico. Suelen ser de tipo descriptivo y pocas veces de carácter intervencionista.
- Pretenden ser realizados en cortos periodos de tiempo (en ocasiones unos meses).
- El grado de competencia y responsabilidad que se puede exigir a un alumno de pregrado como investigador no es el mismo que el de un profesional titulado.
- La formación de los alumnos en metodología de la investigación y en los requerimientos éticos y legales de la investigación, suele ser escasa.
- La tutorización no siempre es la adecuada, sobre todo en los TFG donde debería ser más estrecha.
- Cada Universidad y Facultad tiene su propia normativa, directriz o guía docente para la elaboración del TFG o TFM, y en estos documentos raramente se hace referencia a aspectos éticos relacionados con el trabajo.

En conjunto, los cambios docentes en la Universidad han llevado a la presentación de numerosos proyectos de TFG y TFM en los CEI de los centros/instituciones donde se pretenden realizar, o en los CEI de la Universidad correspondiente, lo que ha supuesto un incremento en la actividad evaluadora. Sin embargo, no se ha establecido una clara comunicación entre las Universidades y los centros asistenciales para determinar objetivos, criterios y plazos de evaluación. Estos proyectos se suman a los ya existentes relacionados con Tesis Doctorales u otro tipo de proyectos ligados a la Formación Sanitaria Especializada, en los que los investigadores suelen ser profesionales con mayor formación, competencia y responsabilidad para llevar a cabo la investigación.

EXPERIENCIA DEL CEI DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS (HUC)

En el CEI del HUC, a partir del año 2013 se observó claramente una afluencia de proyectos de investigación ligados a TFG que se sumaron a los TFM y Tesis Doctorales ya existentes.

En previsión de la demanda que se iba a generar, a partir del año 2014 (cursos 2014-2015 y 2015-2016) se establecieron unas recomendaciones respecto a la necesidad de que los TFG/TFM planteados como proyectos de investigación biomédica con pacientes de nuestro centro o área de influencia, fueran evaluados por el CEI del HUC antes de su puesta en marcha.

En general, se establece que –como con cualquier otro proyecto de investigación– los alumnos de Grado o Máster deben presentar el protocolo de su proyecto con los apartados habituales en cualquier investigación clínica, siempre avalados por el correspondiente tutor, y esperar el dictamen del CEI antes de su puesta en marcha. Ello se aplica a TFG en los que se vayan a usar datos clínicos de pacientes, muestras biológicas o si se plantean estudios de intervención diagnóstica o terapéutica.

Sin embargo, se consideran dos excepciones cuando:

- El alumno se incorpora a un proyecto de investigación ya autorizado por el CEI o en proceso de autorización.

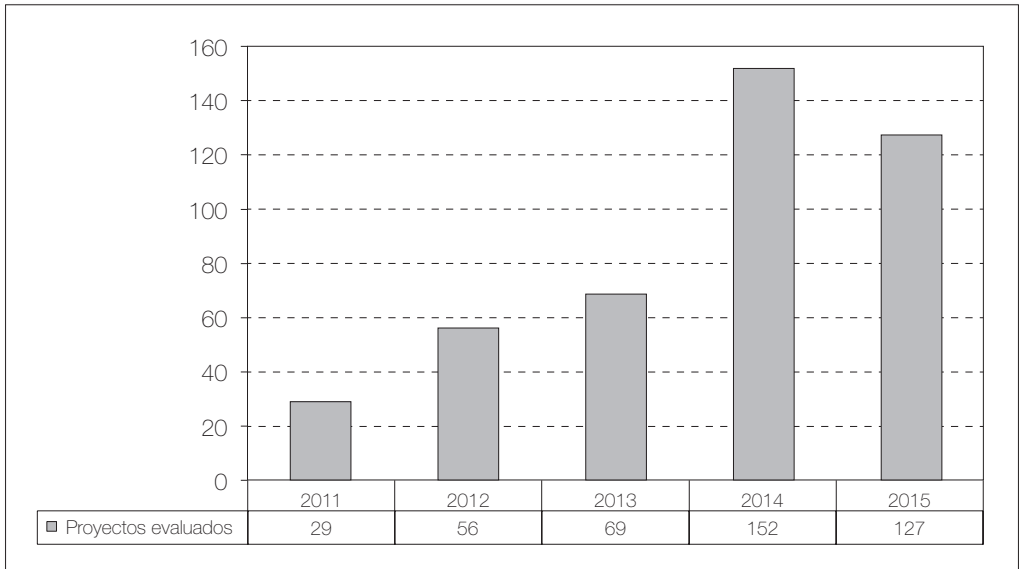


FIGURA 1. Evolución del número de proyectos de investigación biomédica presentados y evaluados por el CEI del HUC en los últimos 5 años. No se incluyen los ensayos clínicos y estudios postautorización con medicamentos.

- Se plantea un estudio observacional de carácter retrospectivo en el que únicamente se requiere la recogida de datos de la historia clínica y el factor principal de exposición no es un medicamento.

En el primer caso, el alumno simplemente debe firmar un compromiso como investigador colaborador para participar en dicho proyecto. En el segundo caso, se considera que el riesgo al que se puede someter al paciente es mínimo, y que si se mantiene de forma adecuada la confidencialidad no es necesaria la evaluación detallada del proyecto por el CEI. Así, se ha establecido un método de evaluación rápida en la Secretaría Técnica del CEI, donde el alumno, avalado por el tutor correspondiente, presenta el resumen del proyecto y recibe un registro de la entrada del proyecto en el CEI sin procederse a emitir dictamen. De esta manera se acortan los periodos de evaluación de modo que los estudiantes tengan más facilidad para cubrir los plazos previstos, y se evita, al menos en parte, una sobrecarga en el CEI.

En cualquier caso, la actividad del CEI se ha visto incrementada en los últimos años, de modo que del año 2012 al 2014 prácticamente se triplicó el número de proyectos de investigación evaluados por el CEI (Fig. 1), principalmente a expensas del incremento de los proyectos ligados a TFG. Algunas medidas adoptadas por la Universidad de la Laguna en 2015, sobre todo la posibilidad de que varios alumnos presenten un proyecto de forma conjunta, ha permitido que el número de proyectos presentados en 2015 no haya seguido creciendo.

En el periodo 2014-2015, una buena parte de los alumnos y sus tutores han optado por diseñar estudios observacionales de carácter retrospectivo que pasan un proceso de evaluación rápida, si bien también se han presentado al CEI proyectos relativos a estudios epidemiológicos de carácter prospectivo que han sido evaluados por la vía habitual. Algunos alumnos han escogido la incorporación a proyectos de investigación ya en marcha (Fig. 2).



FIGURA 2. Proporción de proyectos ligados a la docencia y formación (TFG, proyectos de tesis o proyectos de residentes) en relación al resto de proyectos de investigación presentados en el CEI del HUC durante 2014 y 2015. Los TFG aparecen clasificados según el método de evaluación adoptado por el CEI. Se encuentran excluidos los ensayos clínicos y estudios postautorización con medicamentos.

En cambio, en ningún caso se ha optado por la presentación de estudios en los que el factor principal de exposición fuera un medicamento o producto sanitario. Varios proyectos presentados no fueron evaluados dado que se trataba de encuestas anónimas entre los propios alumnos, estudios de factores ambientales en el hospital, estudios forenses o estudios de experimentación animal.

Respecto al origen de los TFG, en el año 2014 el 96% de los TFG correspondieron al Grado de Medicina y solo el 6% al Grado de Enfermería, mientras que en el año 2015 el 25% de los TFG presentados correspondieron a Enfermería; no hubo TFG de otras Titulaciones.

En dicho periodo (2014-2015) no se han presentado TFM y los proyectos de Tesis Doctoral han sido escasos, pero hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones la finalidad docente del proyecto no consta en la documentación que se presenta al CEI.

Además, en el año 2014 se llevó a cabo un Curso de Metodología de Investigación Avanzado dirigido a Especialistas en Formación (MIR y FIR) en nuestro centro, y entre los objetivos del curso estaba el diseño de un proyecto de investigación, su presentación al CEI y su puesta en marcha, por lo que hubo 15 proyectos de investigación relacionados con esta actividad formativa.

En conjunto, la actividad de nuestro CEI se ha visto modificada de forma sustancial con la introducción de proyectos de investigación cuya finalidad es además docente o formativa; ello ha obligado a establecer vías alternativas de evaluación que agilicen el procedimiento pero sin menoscabar los derechos y seguridad de los pacientes de nuestro centro.

INFORMACIÓN RELATIVA A OTRAS INSTITUCIONES (UNIVERSIDAD, CENTROS ASISTENCIALES, CEI) DE NUESTRO PAÍS

documentos de instrucciones o recomendaciones a seguir para la evaluación ética de los TFG/TFM o Tesis Doctorales. La mayoría de las Guías Docentes Universitarias no abordan la evaluación ética en caso de realizarse proyectos de investigación clínica, o consideran que no es necesaria dicha evaluación ética dado que el fin del estudio es el aprendizaje por parte del alumno y no la investigación en sí.

Sin embargo, algunas Universidades (Universidad del País Vasco, Universidad Autónoma de Madrid, Universidad de Alcalá, Universidad de Castilla la Mancha, Universidad de Córdoba o Universidad de Burgos) a través de sus CEI o de los CEI de los Hospitales Universitarios correspondientes, han desarrollado documentos de instrucciones o recomendaciones para los alumnos que presenten TFG/TFM⁽⁹⁻¹¹⁾. En términos generales, los diversos documentos son bastante coincidentes en las estrategias de evaluación que plantean.

En algunos casos se desaconseja la realización de TFG/TFM que conlleven investigaciones con seres humanos, sus muestras o sus datos, que deben pasar por un CEI antes de comenzar; si bien debe ser una decisión del director/tutor y del propio estudiante el realizar un trabajo de este tipo, una vez informados sobre las dificultades añadidas que entraña su realización.

También se encuentran casos en los que se hace distinción entre el TFG para el que no sería necesaria la evaluación del CEI, y el TFM que se equipara a un proyecto de investigación en cuanto a la necesidad de someterse al dictamen ético del CEI.

En la mayor parte de los casos, se considera que cualquier TFG que suponga el estudio sobre personas (ej. cuestionarios, exploraciones), sus datos personales (ej. revisión de historias clínicas) o sus muestras biológicas (ej. análisis sobre excedentes de muestras asistenciales) debe ser revisado por un CEI acreditado antes de su inicio. A pesar de ello, se establecen procedimientos de evaluación simplificada en TFG en los que el estudiante se incorpore a un proyecto que ya cuenta con la aprobación del CEI correspondiente o de otro CEI acreditado, o cuando el trabajo se realiza mediante revisión de historias clínicas o incluso muestras biológicas ya recogidas para otra función. En dichas situaciones, se establecen una serie de requisitos que aseguren la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos y se instauran unos plazos cortos para emitir una autorización por parte del CEI (10 días).

Otra alternativa que se propone es la de plantear una "línea de TFG" de forma similar a como se plantean líneas de investigación por parte del tutor/director, con la idea de proponer al alumnado trabajos de diseño similar. Esto supondría una solicitud de evaluación única para múltiples trabajos, que estarían diseñados de forma similar.

En cualquier caso, resulta llamativo que muchos CEI e Instituciones no se hayan planteado esta situación, o al menos que la información sobre la forma en la que deben actuar los alumnos y sus tutores/directores no se encuentre fácilmente accesible.

A MODO DE CONCLUSIONES

Tras el análisis de la situación, se observa que la llegada masiva a los CEI de TFG, TFM u otros proyectos ligados a la docencia y la formación, ha obligado a un nuevo planteamiento del proceso de evaluación de los CEI, y a adoptar medidas que contrarresten la sobrecarga de trabajo en plazos muy cortos de tiempo. Hay que tener en cuenta que los miembros de la mayor parte de los CEI no están profesionalizados y deben compaginar su carga laboral habitual con su actividad evaluadora en el CEI.

Probablemente, lo ideal sería que no se llevaran a cabo investigaciones clínicas con pacientes en el nivel de pregrado, dado que no se puede exigir a los alumnos la competencia y responsabilidad necesarias para abordar un proyecto de este tipo. Sin embargo, si la tutorización es apropiada y hay una adecuada formación previa, un alumno de Medicina u otra titulación de Ciencias de la Salud puede estar capacitado para llevarlo a cabo, no pudiéndosele negar esta oportunidad.

Con el fin de adaptarse a esta nueva etapa docente, se observa que los CEI de Universidades e Instituciones Sanitarias han optado por promover vías de evaluación simplificada o rápida para determinados proyectos, con el objetivo de conseguir un adecuado balance entre la evaluación ética, metodológica y legal que cualquier proyecto de investigación en humanos requiere y la situación real a la que nos vemos sometidos los CEI (gran volumen de trabajo, cortos periodos de evaluación, estudios con finalidad docente y limitada utilidad científica).

El desconocimiento de lo que supone la investigación, y de los requisitos que hay que cumplir para llevarla a cabo, es el principal problema con el que se encuentran los estudiantes universitarios; y, en ocasiones, los tutores/directores de esos trabajos tampoco conocen adecuadamente los requerimientos para poner en marcha un proyecto de investigación. Sería preciso informar a todos aquellos profesionales que tutorizan este tipo de proyectos de la importancia de orientar y dirigir adecuadamente a sus alumnos, sabiendo que la investigación con humanos está regulada y controlada. No es una buena práctica el transmitir a los alumnos que puede realizarse este tipo de trabajos sin un control externo de los estándares éticos y legales.

La aprobación de este tipo de proyectos por parte del CEI de la institución, debería considerarse en el entorno universitario europeo como una garantía de calidad científica y un indicador del prestigio de la propia Universidad, y no como una traba burocrática más que es necesario pasar.

Por último, los CEI Universitarios y los de las Instituciones Sanitarias deberíamos establecer criterios comunes para la evaluación de los proyectos ligados a la docencia universitaria, pero que se desarrollan en centros sanitarios en un entorno eminentemente clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cantero Caballero M. Proyectos de investigación biomédica: una propuesta de clasificación. En: Galende Domínguez I, Coordinadora Guías operativas para CEIC/CEI-III. Controversias actuales en la evaluación de la Investigación Biosanitaria. Madrid: Fundación AstraZeneca; 2010.p. 11-24.
2. Rekalde Rodríguez I. ¿Cómo afrontar el trabajo fin de grado? Un problema o una oportunidad para culminar con el desarrollo de las competencias. Revista Complutense de Educación 2011; 22: 179-93.
3. Universidad de La Laguna. Reglamento del Trabajo Fin de Grado/Máster de Medicina. La Laguna, 19 de Diciembre de 2011. Disponible en: http://www.ull.es/view/centros/medicina/Trabajo_de_fin_de_grado/es
4. CEISH. Informe del Comité de ética en la investigación con seres humanos (CEISH) sobre la revisión de los Trabajos de Fin de Grado (TFG) que se realicen con seres humanos, sus muestras y/o sus datos en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Vicerrectorado de Investigación de la UPV/EHU. Leioa, julio de 2014. Disponible en: http://www.ehu.eus/documents/2458096/2528821/TFG_InformeCEISH_Cast.pdf.

5. Comité de Ética de Investigación y Experimentación Animal. Universidad de Alcalá. Instrucciones para los investigadores y para los estudiantes de Grado y Posgrado en relación con la declaración de los aspectos éticos de los proyectos y contratos de investigación y los estudios para los Trabajos de Fin de Grado y Trabajos de Fin de Máster. Fecha de consulta: 20/04/. Disponible en: https://portal.uah.es/portal/page/portal/investigacion/area/comite_etica/Instrucciones%20para%20los%20Investigadores%20y%20estudiantes.pdf
6. Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz. Procedimiento para la presentación de Trabajos de Fin de Grado al Comité de Ética de la Investigación de la FJD. Fecha última revisión: 09/12/2015. Disponible en: <https://www.uam.es/ss/Satellite/Medicina/en/1242681893070/contenidoFinal/1242681893070.htm>
7. Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Recomendaciones para la presentación de Trabajos de Fin de Grado al Comité de Ética de la Investigación. Fecha de consulta: 20/4/2016. Disponible en: <https://www.uam.es/ss/Satellite/Medicina/en/1242681893070/contenidoFinal/1242681893070.htm>
8. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. Recomendaciones para la presentación de Trabajos de Fin de Grado al Comité de Ética de la Investigación de Puerta de Hierro. Fecha de consulta: 20/4/2016. Disponible en: <https://www.uam.es/ss/Satellite/Medicina/en/1242681893070/contenidoFinal/1242681893070.htm>
9. CEIC del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. CEIC del Hospital Universitario de Guadalajara. CEIC del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. CEIC del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instrucciones para la evaluación ética del trabajo de investigación del Trabajo Fin de Grado/Máster de Medicina a realizar con pacientes de los hospitales asociados a la UAH o de su área sanitaria. Fecha de consulta: 20/4/2016. Disponible en: <http://www.uah.es/facultad-medicina-ciencias-salud/estudiantes/documentos/instrucciones-TFGM-CEI-hospitales.pdf>
10. Comisión Trabajo Fin de Grado. Facultad Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería. Universidad de Castilla La Mancha. Normas Éticas del Trabajo Fin de Grado. Curso 2011-2012. Fecha de consulta: 20/4/2016. Disponible en: <https://www.uclm.es/to/factole/logopedia/pdf/tfg/normasEticas.pdf>
11. Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Burgos y Soria. Procedimiento. Fecha de consulta: 20/4/2016. Disponible en: <https://www.hgy.es/ceic/Trabajogrado.doc>



3

¿Qué CEI debe evaluar un estudio cuando están implicados profesionales de la Universidad y de los centros sanitarios?

Isabel López-Abadía Rodrigo

Comité de Ética de la Investigación con Seres Humanos. Universidad del País Vasco. Bilbao.

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) se van enfrentando a la evaluación de proyectos que pueden resultar cada vez más complejos, no solo por su contenido sino también por la diversidad de procedencias del personal de investigación y los distintos temas que abordan.

Esta complejidad hace cada vez más necesaria la colaboración entre las diferentes instancias que se relacionan con la investigación biomédica, así como con otros tipos de investigación en seres humanos.

Entre los problemas más frecuentes que se plantean se encuentra el definir qué comité debe evaluar cada estudio y si deben ser varios, qué parte debe evaluar cada uno, y en qué orden y forma debe presentarse el proyecto.

El Comité de Ética de la Investigación con Seres Humanos de la Universidad del País Vasco se ha encontrado con este problema especialmente en relación con varios supuestos:

1. Investigadores de un mismo equipo de distintas procedencias: algunos miembros de la Universidad y otros no.
2. Realización del proyecto en diferentes localizaciones: instalaciones universitarias, hospitales, colegios, residencias, etc.
3. Sujetos de estudio de distintas procedencias: pacientes de distintos servicios de salud o entidades privadas, estudiantes universitarios, niños de enseñanza pública o privada...
4. Muestras biológicas de colecciones y biobancos diversos.
5. Datos personales procedentes del propio sujeto o de diferentes archivos.

En un intento de facilitar el proceso de evaluación de proyectos tanto para el investigador como para los propios comités, se han creado protocolos y se ha llegado a acuerdos con las distintas entidades implicadas.

INVESTIGADORES DE DIFERENTES PROCEDENCIAS Y DIFERENTES LOCALIZACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El criterio que se sigue es el siguiente:

- Siempre que haya **al menos un investigador con vinculación con la UPV/EHU**, los comités de la Universidad podrán evaluar el proyecto:

- Si existen **investigadores vinculados con otras entidades** que no cuentan con comité de ética, la Universidad evalúa el proyecto en su totalidad.
- Si **el proyecto ya ha sido evaluado** por otro comité acreditado, el comité de la Universidad no evalúa el proyecto, se limita a ratificarlo si fuera necesario, en base al principio de confianza. Esto es relativamente frecuente en los casos de proyectos interuniversitarios (participación de varias Universidades nacionales o extranjeras). Si ya se ha revisado el proyecto y obtenido informe favorable por parte del comité de ética de alguna de las Universidades que colaboran, se ratifica el informe favorable sin hacer nueva evaluación. Esto se hace así salvo que se vaya a realizar parte del proyecto en instalaciones y con personal de la UPV/EHU, y proceda evaluar la adecuación de las instalaciones para ello (utilización de agentes biológicos, por ejemplo) en cuyo caso se revisa exclusivamente la adecuación de las instalaciones y la cualificación del personal de la Universidad que vaya a realizar esas tareas. No se revisa el proyecto en su totalidad, se da por bueno el informe del correspondiente comité, salvo que existieran dudas sobre la acreditación del mismo.

PROYECTOS CONJUNTOS ENTRE INSTITUCIONES SANITARIAS E UNIVERSIDAD

Esto es un caso muy frecuente debido a que muchos médicos son también profesores universitarios por lo que se reúne la doble condición en los investigadores. Además, el hecho de realizarse el proyecto en hospitales universitarios añadiría la doble condición en cuanto a la localización de la investigación. Aquí se planteaba el problema de qué comité era el competente debido a que tanto la Universidad como los hospitales públicos cuentan con CEIs.

Para tener un criterio común y objetivo en estos casos, y no dejar al arbitrio del propio investigador a qué comité acudir, con la consiguiente inseguridad para todos, se llegó a un acuerdo entre los diferentes comités implicados al que se ha dado publicidad para el conocimiento de los investigadores.

Partiendo de la base de proyectos en los que participan tanto investigadores de instituciones sanitarias como investigadores universitarios (pudiendo ser la misma persona la que reúne ambas condiciones), se establece la diferencia según la procedencia del sujeto de investigación.

Si el proyecto se realiza sobre pacientes tanto del servicio público de salud como de instituciones sanitarias privadas serán los CEIs de los hospitales públicos los que evaluarán el proyecto. Esto se hará así siempre que se vayan a realizar actividades sobre pacientes:

- Reclutar como voluntarios.
- Realizar una intervención terapéutica.
- Recoger sus muestras biológicas.
- Hacer pruebas diagnósticas.
- Acceder a sus datos de información clínica.

La asignación al CEI de un hospital u otro se realiza en función de la zona geográfica, siendo solo tres los hospitales (uno por provincia) para el caso de pacientes de centros privados, y cinco en el caso de pacientes del Servicio Público de Salud.

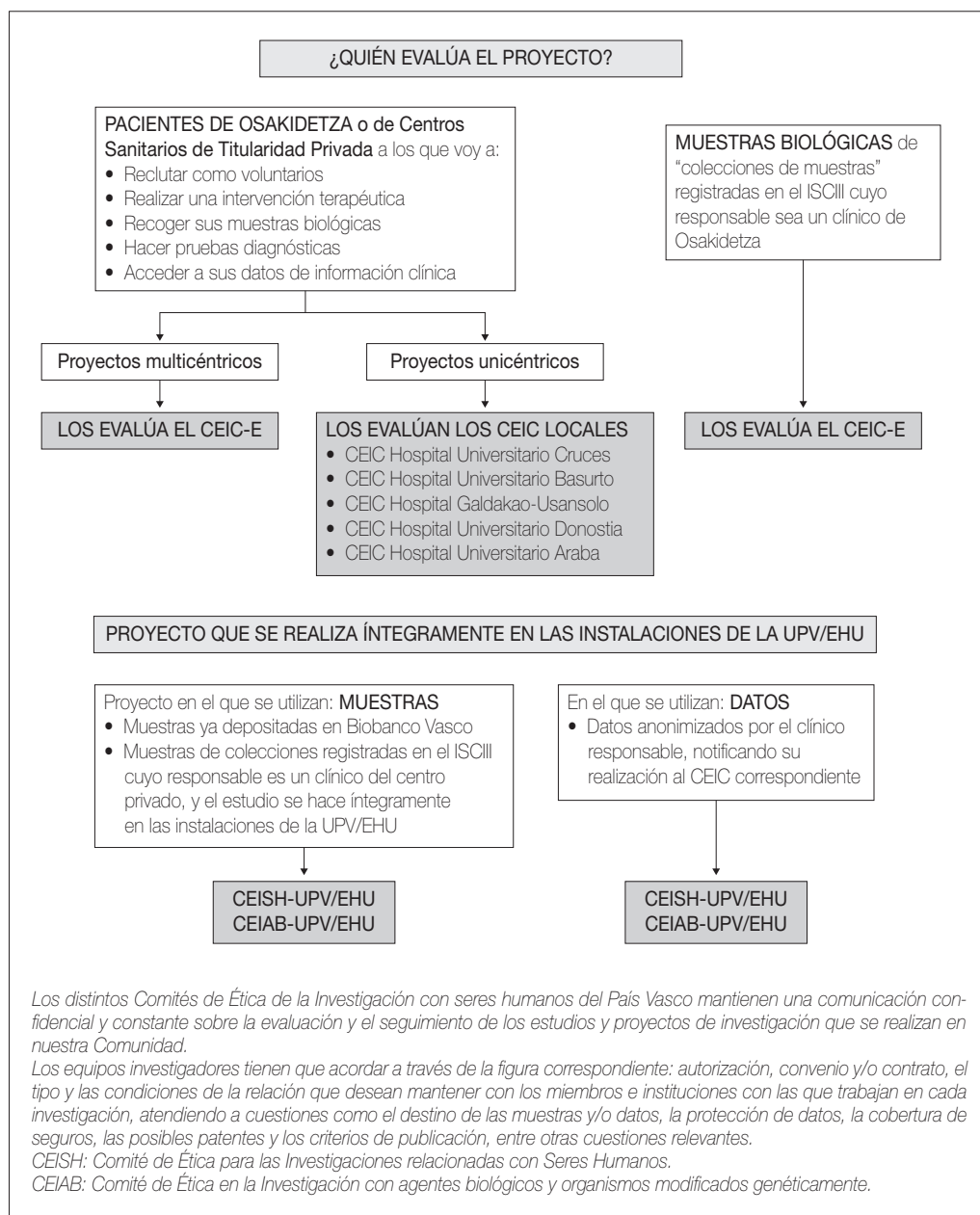


FIGURA 1. ¿Quién evalúa el proyecto?

- Los comités serán los siguientes (ver figura 1):
- Proyectos multicéntricos: CEIC-E.
 - Proyectos unicéntricos: CEIC de los hospitales públicos, adjudicándose a uno u otro según la zona geográfica correspondiente.

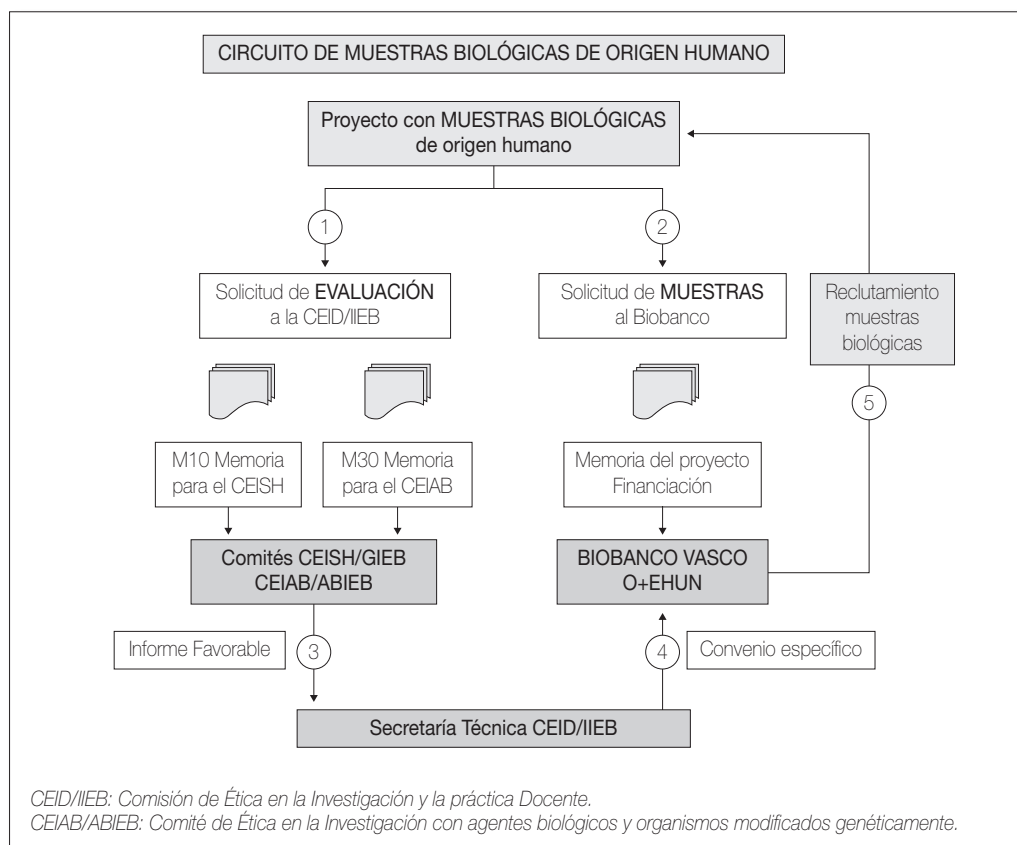


FIGURA 2. Circuito de muestras biológicas de origen humano.

- Muestras de colecciones, cuyo responsable clínico trabaja en el Servicio Público de Salud: CEIC-E.
- Muestras de colecciones depositadas en un Centro Privado o en Biobanco Vasco: CEISH-UPV/EHU.
- Datos que llegan disociados a la UPV/EHU: CEISH-UPV/EHU.

MUESTRAS DE BIOBANCO

En el caso de muestras biológicas también se creaba un problema específico en el caso de biobancos, ya que si la toma de muestra es directamente del sujeto de investigación nos remitimos al acuerdo anterior. En el caso de biobancos se planteaba el problema de quién evaluaba el proyecto en su conjunto, el consentimiento informado para la utilización de la muestra, y en qué orden actuarían los comités de la Universidad y los específicos del biobanco. Por ello también se llegó a un acuerdo específico para que los investigadores supieran en qué orden y qué documentación debían presentar en cada comité. Tratándose de muestras biológicas, la Universidad ve implicados dos de sus comités (seres humanos y

agentes biológicos) por lo que el investigador tiene que presentar documentación tres veces (pero se pretende que se haga de manera simultánea para intentar reducir los plazos). El esquema del que conocemos como “circuito de muestras” se recoge en la figura 2.

DATOS PERSONALES

Los proyectos que se realizan por parte de la Universidad en colaboración con instituciones externas no universitarias, ni sanitarias son cada vez más frecuentes. De momento, al no contar con Comités de Ética de la Investigación, en la mayoría de las instituciones tanto públicas como privadas (escuelas, empresas diversas, etc.), la Universidad realiza la evaluación completa de los proyectos, pero exige un compromiso por parte de las otras instituciones, a través de documentos de autorización o compromisos de realizar el proyecto conforme a protocolo aprobado.

COLABORACIÓN ENTRE COMITÉS

Mediante los diferentes acuerdos se pretende facilitar la labor tanto de los investigadores como de los comités de ética, evitando duplicidades en las evaluaciones e incertidumbre en cuanto a quién corresponde evaluar qué en cada caso. La colaboración pretende igualmente, crear criterios comunes, de manera que sea independiente el que un investigador acuda a uno u otro comité porque el resultado será similar en cuanto a criterios de evaluación y, en lo posible, a tiempos para obtener los informes en cada caso.



4

La protección de datos de salud en investigación a partir de bases de datos y registros clínicos

Guillermo Alcalde Bezhold

Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz.

Hasta hace poco tiempo, la utilización de la información contenida en la historia clínica para investigación, o la recogida de información clínica para mantener registros identificados, apenas tenía limitaciones para los profesionales sanitarios. Esta situación ha cambiado de modo sustancial debido a varios factores.

Por una parte, la creciente importancia que la legislación otorga a la protección de la intimidad, la privacidad y la confidencialidad de los datos de carácter personal, es un fiel reflejo de la mayor preocupación que suscita en los ciudadanos la protección de sus datos. Por otra parte, el desarrollo de los sistemas informáticos de información sanitaria e historia clínica electrónica facilita el acceso a la información clínica a la vez que nos puede hacer más vulnerables a la invasión de nuestra intimidad por terceros.

Sin embargo, hay expertos que han denunciado la desproporción existente entre las restricciones que se imponen al acceso y uso de la información clínica identificable con fines de investigación y el riesgo real de abuso, alertando sobre el impacto que estas restricciones pueden suponer para el avance del conocimiento científico. Hay que tener en cuenta que la información clínica almacenada en registros de diverso tipo es una herramienta fundamental para la investigación biomédica y en particular para la epidemiología.

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE UN REGISTRO

Un registro se puede definir como un sistema organizado para la recopilación, almacenamiento, extracción, análisis y diseminación de la información. Recoge información de personas individuales (no de poblaciones) y la información que se recoge puede referirse a una enfermedad concreta; una condición (como por ejemplo un factor de riesgo) que predispone a la ocurrencia de un evento relacionado con la salud; o la exposición previa de sustancias (o circunstancias) para las que se conocen o se sospecha que puedan producir efectos adversos en la salud. Existen múltiples ejemplos de registros creados con fines asistenciales o de planificación sanitaria (CMBD, registro de defunción, de cáncer, de enfermedades raras, de pacientes renales, etc.) pero existen otros muchos creados únicamente con fines de investigación.

Un registro se diseña para dar respuesta a unos objetivos específicos, que se definen antes de comenzar la recogida y análisis de los datos. Hay registros cuyos datos se obtienen de la historia clínica y en otros, los datos se recogen específicamente para crear el registro y

no pueden obtenerse de otras fuentes de información, por lo que tienen además un carácter prospectivo.

La investigación clínica a partir de registros tiene una importancia trascendental. En efecto, los estudios observacionales adquieren un papel predominante en la investigación clínica porque incorporan pacientes habitualmente excluidos de los ensayos clínicos. Aportan información sobre la salud en condiciones reales relacionada con incorporación de nuevas tecnologías o terapias, así como de su correspondiente evaluación económica. Son claves para obtener información sobre efectos a largo plazo o infrecuentes, además de dar información útil para evaluar la calidad de la asistencia.

La investigación que se realice utilizando registros debe estar bien fundamentada, mediante una metodología correcta, por equipos competentes y debe tener utilidad social. Por este motivo, cada registro con fines de investigación debe contar con un protocolo o memoria científica, donde conste el fundamento del mismo, el método a seguir, la fuente de información, los datos que se van a recoger, el procedimiento de análisis, así como la identificación y definición de responsabilidades del investigador principal y del resto del equipo investigador.

REGULACIÓN LEGAL DE LOS REGISTROS CON FINES DE INVESTIGACIÓN

La entrada en vigor de la **Ley 14/2007, de investigación biomédica (LIB)**, vino a completar el panorama legislativo de la investigación biomédica. Sin embargo, esta Ley ha excluido de su ámbito de actuación los estudios meramente observacionales, definido como el que se realiza sobre individuos respecto de los cuales no se modifica el tratamiento o intervención a que pudieran estar sometidos, ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su integridad personal. Según esta definición, la investigación con registros es observacional por lo que no está regulada por la LIB. La propia LIB establece la condición supletoria para las cuestiones no previstas en esta norma a la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente (LAP) y a la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal (LOPD).

Los únicos estudios observacionales que disponen de regulación específica son aquellos en los que el factor de exposición fundamental estudiado es un medicamento, regulados por la **Orden SAS/3470/2009, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano**. Estos estudios, denominados estudios posautorización con medicamentos, se realizan con medicamentos ya comercializados en las condiciones habituales de uso, suelen ser observacionales prospectivos y son esenciales en el ámbito de la farmacovigilancia. En esta Orden se establece que estos estudios están sometidos a la clasificación previa por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) antes de su realización. En función de la clasificación de la AEMPS, se definen unas rutas administrativas de aprobación, que pasan por: obtener el consentimiento escrito del paciente, salvo que se utilicen registros ya existentes que no contengan datos de carácter personal; la aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC); autorización por la AEMPS o por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y por último, la conformidad de la Dirección del Centro donde se realiza el estudio.

La **Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente** y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (LAP), regula el acceso a la historia clínica para investigación, como fuente principal de información que nutre

a los registros. La LAP establece que el acceso a la historia clínica debe garantizarse para los profesionales implicados en la asistencia, pero también permite el uso de la historia clínica sin el consentimiento del sujeto cuando sea necesario para comprobar la calidad de la asistencia, el respeto de los derechos del paciente o cualquier otra obligación del centro en relación con la asistencia. La Ley de Salud Pública autoriza también el acceso a la historia clínica cuando sea necesario para prevenir un riesgo o peligro grave para la salud de la población.

La LAP establece que el acceso a la historia clínica con fines de investigación se rige según lo dispuesto en la LOPD, aclarando que el acceso con estos fines obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que como regla general quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos. En este sentido, se podría plantear la duda de si esta separación es suficiente para no exigir el consentimiento del sujeto para el acceso a la historia o si por el contrario se aplica la LOPD.

La Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (LOPD), resultado de la trasposición de la Directiva Europea 95/46/CE, es, en ausencia de una legislación específica, el marco normativo para la investigación con registros. Su ámbito de actuación incluye los datos de carácter personal registrados en soporte físico, susceptibles de tratamiento y todos sus usos posteriores. Quedarían excluidos de la protección de la LOPD los datos de fallecidos (protegidos por la Ley 1/1982, de protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia), los datos anónimos o anonimizados, los datos de personas jurídicas y los datos incluidos en las fuentes accesibles al público.

La LOPD define los datos de carácter personal como cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables, aclarando que se considera identificable toda persona cuya identidad pueda determinarse, directa o indirectamente, si no requiere plazos o actividades desproporcionados. Los datos relacionados con la salud se consideran por la LOPD datos especialmente protegidos, que merecen un régimen de protección más estricto; siendo éste un concepto muy amplio que incluye las: informaciones concernientes a la salud pasada, presente y futura, física o mental, de un individuo, incluyendo el porcentaje de discapacidad y su información genética.

La LOPD establece una serie de principios básicos aplicables a la protección de datos. Los datos de carácter personal que se recaban deben ser adecuados, pertinentes y no excesivos y deben cancelarse cuando dejen de ser necesarios o pertinentes. Los datos no podrán usarse para finalidades incompatibles con aquellas para las que los datos hubieran sido recogidos, teniendo en cuenta que no se considerará incompatible el tratamiento posterior de éstos con fines históricos, estadísticos o científicos (cuando se trate de datos no especialmente protegidos).

Por otra parte, la LOPD recoge el derecho de información en la recogida de datos, que supone que se debe dar Información expresa, precisa e inequívoca al interesado de los usos de los datos, incluyendo la existencia de un fichero o tratamiento de datos, fines de la recogida y destinatarios de la información, quién es el responsable del tratamiento, del carácter obligatorio o facultativo de la recogida de datos y de las consecuencias de la obtención y de la negativa a suministrarlos, de los derechos que le asisten en cuanto al acceso, rectificación, cancelación y oposición (ARCO) y de la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante.

Sin embargo, para los datos relacionados con la salud, considerados por la LOPD datos especialmente protegidos, se establece un régimen de protección más estricto, de tal manera que solo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando el afectado consienta expresamente o así lo disponga una Ley. Dichos tratamientos se permiten cuando sea necesario para la prevención, diagnóstico, asistencia o gestión sanitaria, siempre que se realice por un profesional sanitario. Por tanto, **entre las excepciones legales previstas al consentimiento que marca la LOPD para recabar datos de salud no se encuentra la investigación**, a diferencia de lo que ocurre en Francia o Reino Unido, lo que supone un obstáculo importante para realizar investigación observacional con registros.

La LOPD contempla excepciones al consentimiento para ceder datos protegidos cuando sea necesario para resolver una urgencia o para realizar los estudios epidemiológicos en los términos establecidos en la legislación sobre sanidad estatal o autonómica. Como ejemplo, se ha autorizado que el Registro Nacional de Enfermedades Raras pueda ceder los datos sin el consentimiento de los afectados, basándose en su consideración de estudio epidemiológico promovido por la Autoridades sanitarias, tal como se ha recogido en los informes jurídicos de la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD). Lógicamente, tampoco es preciso el consentimiento cuando los datos se hayan disociado previamente.

Un problema añadido de que la investigación con registros se regule por la LOPD, es que al tratarse de Ley de carácter general, no hace referencia a los Comités de Ética de la Investigación (CEI) ni a ningún otro tipo de supervisión ética del manejo de los datos para investigación, al margen de la que realiza la AEPD o sus equivalentes autonómicos. Como se ha comentado, tampoco recoge la LOPD exenciones al consentimiento para utilizar los datos de salud para un registro, salvo que se considere que va encaminado a valorar la calidad de la asistencia o que se encuadre en estudios epidemiológicos en el campo de la salud pública.

La LOPD obliga a que toda persona o entidad que proceda a la creación de ficheros de datos de carácter personal deba notificarlo previamente a la Agencia de Protección de Datos. En el caso de las Administraciones públicas, deberá mediante una disposición publicada en el BOE o diario oficial correspondiente. De este modo, todas las Comunidades Autónomas han inscrito sus ficheros de historia clínica y diferentes registros con motivos de investigación. En el caso de los hospitales de Osakidetza, cada centro tiene declarado un fichero denominado “investigación médica y estudios de salud” que ampara los datos recogidos en las diferentes investigaciones que se realizan en cada centro. A todos estos ficheros se les exige un nivel de seguridad alto, por tratarse de datos identificados especialmente protegidos.

REFERENCIAS INTERNACIONALES SOBRE LA INVESTIGACIÓN CON REGISTROS

La **Declaración de Helsinki** (DH), aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), y auténtico referente ético mundial en la investigación biomédica, hace referencia tanto a la investigación experimental con seres humanos, como a la que se realiza con datos o material de origen humano identificable. La DH exige que cualquier proyecto de investigación sea aprobado por un CEI antes de comenzar. Añade que en la investigación médica que utilice datos o material de origen humano identificables, se debe

obtener el consentimiento del sujeto para la recogida, almacenamiento y/o reutilización. Sin embargo, la DH recoge excepciones al consentimiento cuando sea imposible o impracticable; en cuyo caso, la investigación puede llevarse a cabo únicamente tras ser evaluada y aprobada por un CEI.

La AMM también ha promulgado una **Declaración sobre las Consideraciones Éticas de las Bases de Datos de Salud**. En esta Declaración se profundiza en algunos aspectos éticos como el derecho del paciente a saber si su información se almacena en una base de datos y los fines para los que se puede utilizar. También establece la obligatoriedad del consentimiento informado de los pacientes si su información se revela a terceros, o si acceden a la información personas que no participan en la asistencia, a menos que existan circunstancias excepcionales que lo justifiquen; concretamente, que lo exija la ley o cuando un comité independiente de revisión ética, nombrado especialmente, ha otorgado su aprobación. En estos casos excepcionales, la Declaración establece que se debe comunicar a los pacientes el uso potencial de su información, incluso si no tienen derecho a oponerse.

Las **Pautas Internacionales para Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos**, del CIOMS, revisadas en 2008, también establecen la necesidad de que cualquier proyecto de investigación epidemiológica con seres humanos deba ser evaluado por un comité ético, además de la obligatoriedad de obtener el consentimiento informado (CI) del participante. La exención del consentimiento, según estas pautas, debería considerarse excepcional y ser aprobada siempre por un comité ético salvo si lo autoriza la legislación.

En este sentido, es muy interesante la **Recomendación nº R (97) 5, de 13 de febrero de 1997, del Comité de Ministros del Consejo de Europa** a los Estados miembros sobre Protección de Datos Médicos, indicando que debe permitirse el uso de los datos médicos que tienen, a los profesionales sanitarios habilitados para realizar su propia investigación médica, en la medida en que el sujeto afectado haya sido informado de esta posibilidad y no se haya opuesto. Esta recomendación añade que, siempre que sea posible, los datos médicos usados para fines de investigación científica deben ser anónimos. En caso de que la anonimización hiciese imposible una investigación con fines legítimos, podría llevarse a cabo con datos personales siempre y cuando: el sujeto ha dado su consentimiento informado; o lo otorgue el representante legal cuando el afectado sea una persona incapacitada, en el marco de una investigación relacionada con la condición médica del afectado; o el órgano designado por la ley nacional haya autorizado la revelación de los datos con el fin de llevar a cabo un proyecto de investigación médica de interés público relevante.

Independientemente del valor que puedan tener estas recomendaciones internacionales, estas excepciones al consentimiento no se han recogido en la legislación española, por lo que la investigación observacional con registros ha quedado en una situación de indefinición legislativa. En este sentido, es especialmente preocupante la Sentencia nº 1165/2008, de 30 septiembre, del Tribunal Superior de Justicia de Asturias, en la que con motivo de la publicación de los datos clínicos de un menor en una revista científica, que según el dictamen de la AEPD no aparecía de forma identificable, se condenó a los facultativos responsables de la asistencia del paciente, y de forma subsidiaria al Servicio Asturiano de Salud, por acceder a la historia clínica con motivo de investigación sin el consentimiento de los familiares. Esta interpretación legal pone en riesgo la realización de gran parte de la investigación observacional.

CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA INVESTIGACIÓN OBSERVACIONAL

El consentimiento del afectado para investigación se recoge en la normativa específica que regula la investigación biomédica, exigiéndose que se recoja por escrito. Como se ha comentado, la LOPD no hace excepciones a la obtención del consentimiento para investigación ni a la revisión ética de dichos proyectos por un CEI.

Sin embargo, la LIB permite que de forma excepcional se puedan usar muestras para investigación sin consentimiento del sujeto, cuando éste no sea posible o represente un esfuerzo no razonable. En este caso, es necesario el dictamen favorable de un CEI, que deberá valorar los siguientes requisitos: que la investigación sea de interés general; que se realiza por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras; que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente; que no conste una objeción expresa del mismo; que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal; y que se han valorado el esfuerzo para obtener el consentimiento.

Dado que las muestras biológicas tienen un grado de protección similar, o incluso mayor que los datos de carácter personal, parece lógico que se hubiesen contemplado excepciones legales similares al consentimiento para utilizar los datos de carácter personal relacionados con la salud para la investigación observacional, tal como ocurre con la puesta en marcha de registros identificados.

EVALUACIÓN DE REGISTROS POR UN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

En vista de las diferentes recomendaciones internacionales, antes de poner en marcha un registro debería someterse a la evaluación y aprobación de un CEI

La evaluación de un registro por parte del CEI debería centrarse en los siguientes aspectos: Pertinencia del registro y su utilidad social; Calidad de los datos (los datos que se recaben de los sujetos para el registro deben ser adecuados, pertinentes y no excesivos en función de los fines de investigación); la competencia del equipo investigador; la relación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación; la selección de los sujetos de investigación y evaluación de su vulnerabilidad; la información que se proporciona a los sujetos; la idoneidad del proceso de consentimiento informado; la evaluación de la capacidad de los sujetos y las decisiones de sustitución en caso de menores y/o incapaces; las medidas para garantizar la privacidad y confidencialidad de los datos y los contactos previstos con el sujeto; y la comunicación de resultados obtenidos del registro. Finalmente, el comité deberá realizar un seguimiento de la investigación a través de los informes de progreso y el informe final, que se comprometan a remitir los investigadores; y realizará una evaluación de las incidencias con repercusión ética que puedan surgir.

Por otra parte, algunos registros tienen que ser aprobados por la Autoridad Sanitaria competente, y en el caso de los registros asociados a estudios de farmacovigilancia, deben aprobarse también por la AEMPS. En el caso de los registros creados por las Administraciones Públicas, deben declararse a la AEPD y publicarse mediante la correspondiente disposición en un Boletín Oficial.

Una cuestión relevante es si se deben declarar todos los registros a la AEPD. En este caso, los registros que no contengan datos de carácter personal no se tienen que declarar a la

AEPD. En los registros que contengan información obtenida de la Historia Clínica Informatizada (HCI), no sería necesario porque el fichero denominado “Historias clínicas” está declarado con uso previsto para fines de investigación. No obstante, si los registros contienen datos identificativos, las medidas de seguridad serían las mismas que para la HCI. Si el registro tuviera información adicional a la contenida en la HCI, se considera que no forma parte de la misma, y el registro se debería declarar siempre que contenga datos de carácter personal, es decir que permita un nexo con una persona identificada o identificable.

CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LOS REGISTROS

Como regla general, para incorporar datos de carácter personal a un registro, se debe solicitar el consentimiento de los sujetos después de suministrar una información adecuada sobre los aspectos científicos relevantes y los procedimientos de seguridad adoptados. El sujeto debe ser informado como mínimo de los siguientes aspectos:

- La justificación y objetivos del registro y/o proyecto de investigación.
- Los beneficios esperados.
- Los riesgos y molestias a los que se exponen.
- El tratamiento que se va a hacer de sus datos.
- Quiénes tendrán acceso a la información.
- Cómo se va a garantizar la confidencialidad de los mismos.
- Si se prevén cesiones de datos a terceros y los derechos que le asisten según la LOPD (entre ellos los de acceso, oposición, cancelación y rectificación de la información).

Los sujetos tienen derecho a no consentir en la investigación y a revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones de su decisión y sin que ello suponga ningún tipo de penalización o discriminación. Todos estos aspectos deberán ser valorados por el CEI.

Como se ha comentado, únicamente los registros creados con fines asistenciales o que se pueden enmarcar en estudios epidemiológicos de las Administraciones Públicas quedarían exentos de solicitar el consentimiento del sujeto para la inclusión de los datos. Por este motivo, y solo excepcionalmente, debería prescindirse del consentimiento para la creación y/o uso de registros con fines de investigación con datos de carácter personal. En cualquier caso, esta excepción debería estar justificada por el investigador y ser aprobada por un CEI. Los motivos que se suelen aducir para omitir el consentimiento son los relacionadas con la validez del estudio (se necesita incluir a todos o la mayoría de los pacientes), que el esfuerzo para solicitar el consentimiento sea desproporcionado o que el tema a investigar constituye un interés de salud pública.

La cesión de los datos contenidos en un registro a terceros solo podrá realizarse si el interesado ha otorgado el consentimiento expreso previamente, a menos que: la cesión haya sido prevista, informada y autorizada por el interesado en el consentimiento inicial; se den las circunstancias excepcionales legalmente establecidas (estudios epidemiológicos, urgencia sanitaria o de salud pública), o se hayan disociado los datos antes de la cesión. En todo caso, las cesiones con motivos de investigación deberán justificarse y ser aprobadas por un CEI.

Cuando los datos del registro se obtengan directamente de la historia clínica, un criterio habitual de los CEI es no exigir el consentimiento explícito del sujeto si el investigador forma

parte del equipo médico que le atiende, aunque ya se ha comentado que hay sentencias que no avalan esta interpretación. Sí es recomendable que, una vez extractada la información necesaria e incorporada al cuaderno de recogida de datos, se codifique o anonimice para evitar vulneraciones del deber de confidencialidad. En todo caso, la investigación y el procedimiento de obtención de la información deberían aprobarse por un CEI.

Como regla general, deberá valorarse en todos los registros si es necesario utilizar datos identificados, y si se pueden alcanzar los mismos fines mediante datos disociados. En este sentido, el recientemente publicado Reglamento Europeo de Protección de Datos, aplicable a partir de mayo 2018, establece una nueva categoría: los **datos personales seudonimizados**, entendidos como aquellos datos que no puedan atribuirse a un sujeto sin información adicional, siempre que dicha información se mantenga separada y sujeta a medidas técnicas y organizativas destinadas a garantizar que no se produzca la identificación. El Reglamento establece que únicamente podrán tratarse datos personales con fines de investigación científica si se garantizan los derechos de los interesados, y siempre que dichos fines no puedan lograrse sin identificación, incluyendo medidas como la seudonimización. El Reglamento prevé que la legislación de los Estados Miembros pueda establecer excepciones a los derechos de los sujetos si éstos imposibilitan la investigación científica, y siempre que sea imprescindible la identificación.

CONCLUSIONES

- La inclusión de datos de un sujeto en un registro con fines de investigación exige siempre el consentimiento expreso del sujeto.
- Los registros creados con fines de asistencia, con motivos de salud pública o para estudios epidemiológicos de la Administraciones Públicas quedarían exentos de este consentimiento.
- Se deberían establecer excepciones al consentimiento para incorporar datos a un registro, al igual que la LIB establece para muestras biológicas, teniendo en cuenta que tanto la Declaración de Helsinki como la legislación de los países de nuestro entorno han contemplado estas excepciones.
- El acceso a la historia clínica para obtener datos, y el contacto con el sujeto debería realizarlo el equipo encargado de la asistencia.
- En cualquier registro debería valorarse siempre si realmente es necesario usar datos identificados.
- La creación de registros con fines de investigación deberá aprobarse por un CEI, que deberá revisar los aspectos éticos y legales implicados, incluyendo la obligación de declarar los ficheros a los organismos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General. Fortaleza, Brasil, 2013.
- Pautas Internacionales para la revisión ética de estudios epidemiológicos (CIOMS, 2009).

- Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
- Alcalde G. La investigación observacional con datos de carácter personal. Análisis de la situación y recomendaciones para los comités éticos de investigación clínica. Editorial Comares; 2012.
- Alcalde G, Alfonso I. El acceso a la historia clínica con motivos de investigación. *Revista Española de Derecho y Genoma Humano* 2013; 39: 137-72.
- Gallego S, Fernández MF, Riaño I. Un nuevo criterio judicial sobre los requisitos para la investigación y las publicaciones científicas. *Med Clin.* 2011; 36: 264-6.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud. Washington: Asociación Médica Mundial; 2002.
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). *Diario Oficial de la Unión Europea* 4 mayo 2016.



5

Investigación en terapias avanzadas

Itziar Astigarraga Aguirre

Responsable del Área de Investigación Materno-infantil y Reproducción Humana del Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces. Barakaldo.

INTRODUCCIÓN

Muchas enfermedades todavía no tienen tratamiento en el momento actual, por lo que es necesario avanzar en la investigación para descubrir nuevos medicamentos e innovar en las pruebas diagnósticas y en nuevas terapias. Las terapias avanzadas (TA) incluyen los medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular). Comprenden productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico, y constituyen nuestras estrategias terapéuticas para algunas enfermedades.

Los nuevos avances en genética y en biotecnología celular y molecular han permitido el desarrollo de este tipo de terapias, que también presentan nuevos desafíos y retos para su fabricación, evaluación y autorización por parte de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y las Agencias Reguladoras, en comparación con los medicamentos más convencionales.

MARCO LEGAL SOBRE MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS

Su marco legal lo constituye el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, que traspone la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. En general, la autorización de comercialización de estos medicamentos se realiza mediante el procedimiento centralizado solicitado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en la que se ha creado en 2009 un comité especializado, el Comité de Terapias Avanzadas (CAT). El Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada contempla la exclusión de algunos medicamentos de ese procedimiento centralizado y su autorización corresponde, pues, a las autoridades nacionales, en el caso de España a la AEMPS.

Desde el punto de vista regulatorio para estos medicamentos, las definiciones que se establecen son las siguientes:

- **Medicamento de terapia génica**, es un medicamento biológico con las características siguientes: incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está

constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica; su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

- **Medicamento de terapia celular somática**, es un medicamento biológico con las características siguientes: contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante; se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

- **Producto de ingeniería tisular**, se entenderá aquel: que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas, para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices. La ingeniería de tejidos se trata de medicamentos basados en células o tejidos que han sido manipulados para regenerar, restaurar o substituir tejidos; a menudo es conocida como medicina regenerativa.

Las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes: las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas; las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

La fabricación de estos productos deberá contar con la autorización de las autoridades competentes del Estado Miembro. En el **Real Decreto 477/2014, de 13 de junio**, se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Estos medicamentos reciben una autorización de uso (no de comercialización) en el marco de una institución hospitalaria, que será la responsable del medicamento. La autorización de uso será solicitada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios siguiendo las instrucciones indicadas en este Real Decreto.

REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS

Los proyectos de investigación clínica con medicamentos de terapias avanzadas (MTA) deben cumplir la legislación vigente sobre ensayos clínicos con medicamentos (**Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano**). Se requiere el dictamen de un Comité de Ética de la Investigación, la conformidad de la dirección de los centros participantes y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

En este tipo de ensayos clínicos es necesario solicitar la calificación de Producto en fase de investigación clínica (PEI) para dicho medicamento, o justificar por qué no se solicita. También se requiere que hayan sido elaborados por fabricantes autorizados para fabricar medicamentos en investigación de terapias avanzadas. Cuando el fabricante se encuentre en España debe contar con la correspondiente autorización de la AEMPS. Cuando la elaboración se realice en todo o en parte en instalaciones de centros vinculados al Sistema Nacional de Salud, dichas instalaciones deben contar con la certificación de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación, emitida por la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS. También, deben fabricarse de conformidad con los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación. Se suele exigir una sala blanca con requerimientos muy estrictos.

TERAPIA GÉNICA: AVANCES, DIFICULTADES Y NUEVOS RETOS A PROPÓSITO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Según la revista *Journal of Gene Medicine*, en el año 2015 estaban en marcha un total de 2.142 ensayos clínicos de terapia génica. La mayor parte están relacionados con la terapia del cáncer (64,2%). En las enfermedades monogénicas (9,2% del total) se están consiguiendo resultados favorables en eficacia y seguridad. La gran mayoría de los protocolos se fundamentan en la terapia génica de adición; bien a través de vectores integrativos que facilitan la inserción del gen terapéutico en el genoma de las células diana, o bien a través de vectores no integrativos. Entre los ensayos clínicos de enfermedades monogénicas que están en marcha destacan por su eficacia los que se están realizando sobre células madre hematopoyéticas (CMH).

Uno de los grupos de enfermedades donde la terapia génica está consiguiendo mayores éxitos son las inmunodeficiencias primarias (IP) que son enfermedades genéticas producidas por mutaciones que afectan a genes involucrados en el funcionamiento correcto del sistema inmune. Están consiguiendo la curación de pacientes en diferentes ensayos clínicos realizados en inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X, o por deficiencia de adenosina deaminasa, enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad de Wiskott-Aldrich y otros. La estrategia general consiste en la modificación genética de células hematopoyéticas pluripotenciales (HSC) y su posterior trasplante en los pacientes. Sin embargo, se plantean algunas dificultades para la elección de vectores, riesgo de genotoxicidad/mutagenicidad, problemas de silenciamiento génico y ausencia de regulación del trasngen.

Se revisarán algunos ejemplos de ensayos clínicos desarrollados en Europa en los últimos años con resultados esperanzadores, que plantean la terapia génica como una buena alternativa terapéutica efectiva y segura en algunos pacientes.

PRIMER ENSAYO CLÍNICO DE TERAPIA GÉNICA EN ESPAÑA EN ANEMIA DE FANCONI

En la unidad mixta de terapias avanzadas del IIS Fundación Jiménez Díaz, en los laboratorios de la Universidad Autónoma de Madrid/CIEMAT, CIBER de Enfermedades Raras, y bajo la dirección del Dr. Juan A. Bueren, se está desarrollando un interesante plan de investigación

de terapia génica de CMH que tiene por objeto el desarrollo de nuevas terapias de fallos congénitos de médula ósea (anemia de Fanconi), anemias raras (déficit de piruvatoquinasa eritrocitaria) e inmunodeficiencias (deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I). Para el tratamiento de la Anemia de Fanconi del subtipo A y la deficiencia piruvatoquinasa eritrocitaria, se han desarrollado ya sendos vectores lentivirales que han sido designados por la Comisión Europea como Medicamentos Huérfanos para estas enfermedades. En el caso de la anemia de Fanconi han obtenido ya la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios del ensayo clínico de terapia génica, y en 2016 se ha administrado esta terapia a 2 pacientes, uno procedente del Barcelona y otro de Bilbao. Se pretende tratar la enfermedad en unos 20 pacientes europeos, 10 de ellos españoles.

Como refiere el propio Dr. Bueren en un reciente seminario científico, “los antecedentes de la terapia génica, con 10 casos de leucemia en el pasado por este tipo de ensayos, obligan a ser muy precavidos en este terreno. La clave de los éxitos recientes (con supervivencia del 100% en algunos casos) parece estar en la nueva generación de lentivirus que se emplean como *taxi* o nueva familia de vectores. Es decir, en el vehículo para llegar hasta las células del paciente y corregir el defecto congénito de la enfermedad”.

Este trabajo multicéntrico en el que participan varios hospitales españoles, en colaboración con centros internacionales, ha tenido varias fases y es un proceso que ha tardado más de 10 años. Los resultados parecen esperanzadores, pero todavía es demasiado pronto para asegurar su eficacia y seguridad a largo plazo.

ENSAYO DE TERAPIA CELULAR EN OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN IIS BIOCRUCES

En abril de 2014, se inició en el Hospital Universitario Cruces un ensayo clínico independiente y multicéntrico denominado **TERCELOI: “Terapia celular basada en células madre mesenquimales aplicada a pacientes con osteogénesis imperfecta”** que pretende demostrar la **seguridad** y la eficacia de la terapia celular basada en infusiones de células madre mesenquimales inmunológicamente compatibles, en pacientes pediátricos no sometidos a ningún tratamiento inmunosupresor, que sufren formas graves de osteogénesis imperfecta. Desde la concepción de la idea inicial del proyecto en 2009, hasta la puesta en marcha del ensayo clínico y el desarrollo posterior se presentaron diversas dificultades.

La **osteogénesis imperfecta** o “*enfermedad de los huesos de cristal*” constituye un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que se caracterizan por la fragilidad ósea, la disminución de la masa ósea y una elevada incidencia de fracturas. En nuestro ensayo clínico hemos elegido el tipo de OI debida a mutaciones en heterocigosis en los genes *COL1A1* o *COL1A2*. Consecuentemente, los osteoblastos son incapaces de sintetizar y transferir fuera de la célula la cantidad y/o calidad adecuada de colágeno tipo 1, dando lugar a una matriz ósea deficiente que predispone a fragilidad ósea. Los niños afectados sufren entre otros problemas, deformaciones óseas derivadas de una curación anómala de las fracturas, fracturas vertebrales por compresión y talla baja. Hasta la fecha no existe un tratamiento curativo para la OI. Se requieren frecuentes intervenciones quirúrgicas. El tratamiento rehabilitador es un pilar fundamental para contribuir a maximizar la función y actividad física. No obstante, el uso compasivo de fármacos que inhiben la reabsorción ósea (bifosfonatos) ha contribuido en las últimas décadas a reducir el número de fracturas en los individuos afectados.

Diversas publicaciones previas sugerían que la presencia de una baja proporción de osteoblastos normales en pacientes de OI sería suficiente para normalizar la función del tejido esquelético. Partiendo de la hipótesis de que las células madre podrían injertarse y contribuir a la formación de tejido óseo sano, se ha investigado en experimentación animal en modelos murinos con OI y se han realizado algunos ensayos clínicos previos en este campo. La **terapia celular** basada en la infusión de MSCs en modelos murinos de OI ha mostrado resultados muy prometedores en cuanto al aumento de la densidad ósea y la consecuente disminución del número de fracturas y anomalías esqueléticas.

Las **células madre mesenquimales** (MSCs) son células multipotentes que pueden diferenciarse fácilmente a osteoblastos, condrocitos y adipocitos. Pueden obtenerse de distintos tejidos del individuo, ser expandidas *in vitro*, son muy poco inmunogénicas y muestran una especial capacidad de migración hacia los tejidos dañados. El primer ensayo clínico basado en MSCs se realizó hace más de 15 años y en la actualidad las MSCs adultas se han utilizando en muchos pacientes sin efectos adversos. Todas estas características nos llevaron a plantear que las MSCs puedan tener un efecto beneficioso en una enfermedad como la OI.

Por ello, hemos propuesto que niños con OI causada por mutaciones *COL1A1* y *COL1A2* podrían beneficiarse de la terapia celular alogénica basada en células madre, de un donador histocompatible, sin tener que someterse a ningún tratamiento inmunosupresor. El **ensayo clínico TERCELOI*** ha supuesto la creación de un verdadero puente traslacional entre la investigación básica y un equipo clínico multi e interdisciplinar, constituyendo el primer ensayo clínico con células madre mesenquimales en niños con osteogénesis imperfecta a nivel nacional. Hasta el momento actual ha recibido esta terapia 2 pacientes con resultados preliminares de eficacia favorables y buena tolerancia.

PERSPECTIVAS ECONÓMICAS Y COMERCIALIZACIÓN

De todos los ensayos clínicos completados, pocos medicamentos de terapias avanzadas alcanzan la comercialización. En el año 2014 en España, tras su debida autorización, se disponía de 3 tratamientos de terapia avanzada: el implante de condrocitos autólogos, de queratinocitos para tratamiento de quemados y de células troncales limboconiales para lesiones corneales. También la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado el primer medicamento de terapia génica con el nombre comercial de Glybera® (contiene una variante del gen de la lipoproteína lipasa humana) para adultos con esta deficiencia que presentan ataques graves y múltiples de pancreatitis a pesar de una dieta baja en grasas.

Tras la autorización, un escollo a superar es la inclusión en la prestación farmacéutica y el establecimiento de las condiciones de financiación y precio en el Sistema Nacional de Salud. El elevado precio de estos nuevos y complejos medicamentos puede imposibilitar la financiación por el SNS.

El apoyo a la investigación en terapias innovadoras y avanzadas debe ser claro y contundente. Los análisis de coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio son importantes, pero complejos de realizar. Superar las dificultades de producción y comercialización, conseguir unos precios razonables y asegurar la financiación pública, son elementos claves para que los medicamentos de TA se incorporen al arsenal terapéutico disponible.



6

Implicaciones de la nueva normativa que regula los ensayos clínicos con medicamentos. Introducción a la mesa

Iciar Alfonso Farnós

Comité de Ética de la Investigación de Euskadi.

El Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano establece, en el artículo 18, que cada Estado Miembro implicado debe determinar qué organismos deben evaluar la solicitud de realización de un ensayo clínico, y articular la participación de los comités éticos dentro de los plazos de autorización para obtener el dictamen único. En cumplimiento de esta exigencia, el 24 de diciembre de 2015 se publicó el Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

El Real Decreto 1090/2015 define los **Comités de Ética de la Investigación (CEI)** como *“órganos independientes y de composición multidisciplinar, cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica, y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes”*. A su vez define los **Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)** como los *“Comités de Ética de la Investigación que además están acreditados de acuerdo con los términos de este real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios”*. El RD 1090/2015 establece que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en coordinación con las comunidades autónomas, a través del Comité Técnico de Inspección, fijará los criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de estos comités. En cumplimiento de estas exigencias los Comités Éticos de Investigación Clínica, que tienen dos años para acreditarse como CEIm, tendrán que adaptarse, si así se determina, a las exigencias de composición y funcionamiento recogidas en esta norma; o bien acreditarse como CEI, una vez se publique la normativa que desarrolle la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

El Real Decreto 1090/2015 atribuye a la AEMPS la responsabilidad de autorizar los ensayos clínicos con medicamentos, determinando que la evaluación de los aspectos de la parte I del ensayo (información clínica, datos de calidad, preclínica, farmacología y toxicología) corresponderá de forma conjunta a la AEMPS y al CEIm, siendo este último el responsable de la evaluación de la parte II (aspectos locales y de valoración riesgo/beneficio del ensayo). Además, determina que la AEMPS establecerá los mecanismos y procedimientos de cola-

boración e intercambio de información en materia de estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios con los CEIm, a través de un «memorando de colaboración» que delimite las responsabilidades de los CEIm y de la AEMPS.

La publicación del memorando ha permitido unificar criterios de evaluación de aspectos de la parte II, como los referentes a la idoneidad de investigadores e instalaciones o a la cobertura del seguro. Actualmente, el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos está trabajando en la elaboración de los criterios para evaluar el consentimiento informado o la investigación con muestras biológicas.

Las ponencias de esta mesa van a permitir abordar aspectos novedosos de la nueva normativa, como el abordaje global del memorando de colaboración entre la AEMPS y los CEIm o aspectos específicos, como las nuevas referencias a la cobertura del seguro o el cumplimiento de los aspectos éticos y legales en la investigación con muestras biológicas en los ensayos clínicos. Además, se va a tratar la necesidad de armonizar los criterios de acreditación como CEI/CEIm en las diferentes Comunidades Autónomas, aspecto clave en el nuevo papel que van a asumir los actuales Comités Éticos de Investigación Clínica.



7

Memorando de colaboración AEMPS/CEIm

Itziar de Pablo López de Abechuco

Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

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⁽¹⁾, establece procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en toda Europa fijando un procedimiento de evaluación coordinada dirigida por el Estado Miembro notificante con plazos de evaluación muy tasados, con el fin de llegar a una posición única europea sobre la parte I. La coordinación de la decisión única para los ensayos clínicos con medicamentos (ECM), así como de otros aspectos de supervisión relativos a aquellos CEIm acreditados para la evaluación de estudios con medicamentos le corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El 13 de enero de 2016 entró en vigor el Real Decreto 1090/2015 (RD)⁽²⁾, de 4 de diciembre, por el que se regulan los EC, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos. Este RD atribuye a la AEMPS la responsabilidad de autorizar los EC en nuestro país; además de establecer los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información, en materia de estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios, con los CEIm.

En lo relativo a la evaluación de ECM, la evaluación de la parte I del ensayo corresponderá de forma conjunta a la AEMPS y al CEIm, y se asigna a este último, la responsabilidad de la evaluación de la parte II.

El “*Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos*”⁽³⁾ es un documento público y sujeto a modificaciones donde se recogen, identifican y delimitan las responsabilidades de los CEIm y de la AEMPS, así como aquellos aspectos que serán objeto de evaluación. Resume los acuerdos entre la AEMPS y los CEIm para dar cumplimiento al RD, y establece una colaboración y comunicación efectivas entre ellos. El Memorando debe servir también de marco en el que se unifiquen criterios en torno a la evaluación y autorización de los ECM en España. El resto de estudios clínicos con medicamentos o las investigaciones con productos sanitarios se regirán por su propia normativa de desarrollo. Durante estos dos primeros años, solo podrán evaluar ECM aquellos CEIm que figuren adscritos a este Memorando. En este momento figuran 100 CEIm adscritos al Memorando⁽⁴⁾.

El Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (GCEC) cuya composición viene recogida en el Memorando, tiene entre sus funciones la elaboración del mismo, hacer un seguimiento de su aplicación y establecer propuestas de modificación. De momento, y hasta que se

acrediten los CEIm, participarán en este grupo un número de CEIC/CEIm que en su conjunto hayan sido responsables de emitir el dictamen en al menos el 85% de los ensayos clínicos evaluados. El grupo se reunirá once veces al año, y mantendrá tantos contactos informales como sea preciso para garantizar sus funciones.

El Memorando define diferentes roles y responsabilidades. Así, corresponde a la AEMPS facilitar el procedimiento de evaluación y la emisión del dictamen por parte del CEIm de los estudios clínicos con medicamentos, con objeto de integrar ambas evaluaciones en una decisión única por estudio, válida en todo el país. La AEMPS será el punto nacional de contacto. El CEIm es responsable de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales del ensayo conforme a lo que establecen el RD y el Memorando, realizar el seguimiento desde su inicio hasta la recepción del informe final y emitir los correspondientes dictámenes a sus actuaciones. CEIm y AEMPS podrán recabar el asesoramiento mutuo sobre cualquier cuestión relacionada con el ECM cuando éstas sean pertinentes.

Entre otros, los aspectos que deben evaluarse en un ECM son:

1. EVALUACIÓN DE LA PARTE I

La parte I incluye de forma general los datos de calidad, preclínica, farmacología y toxicología, y los datos clínicos.

El informe de evaluación de la parte I respecto a los datos clínicos y no clínicos seguirá estas directrices:

- La AEMP preparará el borrador del informe de evaluación de los ECM fase I, EC con medicamentos de terapias avanzadas y alérgenos; lo enviará al CEIm y después lo trasladará al promotor integrando ambas valoraciones.
- El CEIm preparará el borrador de informe del resto de ensayos clínicos, lo enviará a la AEMPS para que integre sus valoraciones y que posteriormente lo traslade al promotor.

El reparto de responsabilidades de esta evaluación se puede consultar en la Tabla I.

El peso de la evaluación en lo relativo a datos de calidad y no clínicos, recae en la AEMPS; el CEIm puede hacer comentarios si lo considera oportuno de los datos relativos a la seguridad pues tendrá acceso a los mismos.

En relación a los datos clínicos, el peso de la evaluación recae en el CEIm. La AEMPS evaluará si el ECM ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previas, o si forma parte de un Plan de Investigación Pediátrico, y tiene dictamen del Comité Pediátrico.

Son también aspectos de esta parte la categoría y fase del ensayo, la coherencia con los datos no clínicos, los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia, cumplimiento de normas BPCs, aspectos estadísticos, necesidad, estructura y función del comité de monitorización de datos, definición de fin de ensayo.

Los ensayos clínicos fase IV y los de bajo nivel de intervención serán evaluados solamente por el CEIm, aunque la AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.

Se considera un **ensayo clínico de bajo nivel de intervención** aquel que cumpla todas las condiciones siguientes: a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados; b) según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación

TABLA I. Reparto de responsabilidad en la evaluación parte I.

Reparto de responsabilidades en la evaluación de la parte I	CEIm	AEMPS
DATOS RELATIVOS A LA CALIDAD		X ^(a)
DATOS NO CLÍNICOS, FARMACOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS		X
DATOS CLÍNICOS		
Calificación ensayo clínico de bajo nivel de intervención	X	(b)
Justificación y pertinencia del ensayo clínico	X	(c)
Diseño del ensayo clínico	X	(d)
Tratamiento	X	(e)
Características de la población	X	
Medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal	X	(e)
Identificación de riesgos y medidas para minimizar daños	X	(f)
Criterios de interrupción del tratamiento y retirada de un sujeto	X	
Enmascaramiento y rotura del ciego	X	
Comité de monitorización de datos de seguridad		X
Definición de fin de ensayo		X
Criterios de finalización anticipada del ensayo clínico	X	
Aspectos estadísticos		X
Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (BPC)		X
Valoración global de las cargas para los sujetos del ensayo	X	
Accesibilidad al tratamiento una vez terminado el ensayo	X	
Valoración global beneficio/riesgo	X	X

^(a) La AEMPS evaluará la calidad de los medicamentos y de los productos sanitarios sin marcado CE que puedan utilizarse en el ensayo.

^(b) La AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.

^(c) La AEMPS evaluará si el EC ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previo o si forma parte de un PIP y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO).

^(d) La AEMPS valorará la categoría y fase del ensayo.

^(e) La AEMPS evaluará si hay coherencia con los datos no clínicos.

^(f) La AEMPS evaluará los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia.

se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados, y c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados Miembros implicados.

Para la valoración del punto b) de las condiciones anteriores, esencialmente cuando el uso fuera de indicación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados, se tomará como referencia el considerando 11 del Reglamento Europeo. Las pruebas científicas publicadas que respalden la seguridad y la eficacia de un medicamento en investigación, que no se utilice según las condiciones de la autorización de comercialización, pueden incluir datos de alta calidad publicados en artículos de revistas científicas, así como protocolos de tratamiento nacionales, regionales o institucionales, informes de evaluación de tecnologías de la salud y otras pruebas procedentes.

Para la valoración del riesgo que conllevan los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento indicados en el apartado c), se tomará como referencia el anexo 4 de la directriz *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population*⁽⁵⁾. Según la clasificación de los procedimientos diagnósticos y de seguimiento en función del riesgo que impliquen, tal y como figuran en la Tabla II, se acuerda aceptar para estos estudios de bajo nivel de intervención los que figuran en las dos columnas de la izquierda. No obstante, el CEIm hará una valoración individual en cada caso.

2. EVALUACIÓN DE LA PARTE II

El CEIm evaluará para todo el territorio español los siguientes aspectos:

- El proceso de obtención del Consentimiento Informado (CI), y los documentos de información al paciente que se utilizarán en todos los centros españoles.
- El proceso de selección de los sujetos, los materiales publicitarios y procedimientos utilizados.
- Los procedimientos para gestionar las respuestas a los anuncios y cómo está previsto asesorar/informar a las personas consideradas no aptas.
- Revisará que los pagos o compensaciones proporcionados a los participantes sean apropiados a la carga y las molestias ocasionadas por la investigación. También las compensaciones por pérdida de ingresos relacionados con la participación en el ensayo clínico.
- El presupuesto del ensayo y las compensaciones previstas a los investigadores y centros.
- Revisará que el manejo de datos personales es adecuado y que cumple con la legislación de protección de datos personales.
- Revisará que el ensayo se plantee de modo que los investigadores principales de cada centro participante sean profesionales cualificados con el perfil indicado para las responsabilidades que el estudio requiere.
- Valorará que en el equipo investigador participen otros profesionales necesarios para el desarrollo del ensayo o la atención médica a los participantes. Para ello, evaluará el CV de los investigadores principales, la declaración de conflicto de intereses y afiliaciones institucionales de los mismos, y tendrá en cuenta la declaración responsable del promotor de que los investigadores reúnen las condiciones para un correcto desarrollo del ensayo.
- Revisará que las características generales de los centros en los que se propone realizar el ensayo clínico sean las adecuadas para la realización del mismo. Para ello, tendrá en cuenta la declaración del director del centro sanitario o institución (u otra persona responsable delegada) en que se encuentra el centro de ensayo clínico, sobre la idoneidad del centro.

TABLA II. Clasificación de distintos procedimientos diagnósticos en función del riesgo.

No or minimal risk	Minor increase over minimal risk	Greater than minor increase over minimal risk
– History taking – Clinical examination – Auxological measurements – Tanner staging – Behavioural testing – Psychological testing* – Quality of Life assessment – Venipuncture* – Heel prick* – Finger prick* – Subcutaneous injection – Urine collection with bag* – Breath condensate collection – Collection of saliva or sputum – Collection of hair sample – Collection of tissue removed from body as part of medical treatment* – Topical analgesia* – Stool tests – Bio-impedancemetry – Transcutaneous oxygen saturation monitoring (pulse oxymetry)* – Blood pressure monitoring – Electroencephalography – Electrocardiography – Vision or hearing testing – Ophthalmoscopy – Tympanometry – Lung function tests (peak flow, exhaled NO, spirometry) – Oral glucose tolerance test – Ultrasound scan – Digitally amplified chest or limb X-ray* – Stable isotope examination	– Urine collection via endoluminal or suprapubic catheter – Arterial puncture – Umbilical catheter – pH metry – Nasogastric tube insertion and use – Transcutaneous oxygen or carbondioxide tension monitoring – Electrophysiological measurements (using stimulation) – Exercise testing (ergometry, spiroergometry) – Raised volume pulmonary function testing (infants) – Peripheral venous lines – Polysomnography – Fasting (≥ 1 meal) – Spinal CSF tap – Bone marrow aspiration – MRI scan – X-ray other than digitally amplified chest or limb X-ray – CT scan* – X-ray DEXA bone density measurement – Use of contrast media – Paracentesis – Skin punch biopsy – Airways or skin hyper-reactivity challenge test	– Heart catheterisation – Endoscopy – Biopsy – Surgery or modification of standard surgical procedure carried out as part of medical treatment – Sedation – Anaesthesia – Systemic analgesia – Hypoglycaemia test – Unstable isotope usage – PET scanning

*Tomado del Reglamento (UE) No 536/2014

- Revisará el cumplimiento de los requisitos sobre la indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto de ensayo como consecuencia de su participación en un ensayo clínico.
- Revisará el cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo clínico

Han pasado varios meses desde la publicación del Memorando de colaboración. En este tiempo, AEMPS y CEIm nos hemos esforzado en funcionar acorde al nuevo escenario. Si bien es cierto que nuestra carga evaluadora en general, ha disminuido, es pronto para hacer una correcta valoración, pues la sobrecarga de trabajo administrativo no permite disfrutar de lo que supondría esta “ventaja”. El procedimiento ha cambiado, pero las herramientas disponibles siguen siendo las diseñadas para un escenario diferente, por lo que esta implementación está suponiendo mucho más esfuerzo del deseado.

1. Aplicación informática, herramienta de comunicación AEMPS-CEI-promotor

La presentación para evaluación de la parte I y II del ensayo deberían realizarse al unísono. Sin embargo, el envío de documentación a la AEMPS y al CEIm se realiza por vías diferentes y de manera no siempre coordinada. Se ha acordado que la AEMPS valide la documentación relativa a la parte I y emita un calendario de evaluación con tiempos máximos que se aceptan para la parte II, aunque la validación de ésta se retrase. La aplicación no permite corregir fechas o validar documentación, dificultando el trabajo diario. Estas carencias las solventamos a través de correo electrónico, aumentando la burocracia. Perdemos trazabilidad de lo solicitado ya que aunque la AEMPS emite aclaraciones y validaciones con copia al CEIm, estos correos no siempre llegan a la secretaria. El promotor no siempre responde a la AEMPS con copia al CEIm, lo que retrasa los tiempos y sobrecarga de nuevo el trabajo.

Según el nuevo RD se permite solicitar aclaraciones a una modificación sustancial, sin embargo la aplicación informática no está preparada para ello, y recurrimos al correo electrónico sin poder modificar las fechas disponibles en la aplicación.

La aplicación solo permite eliminar los registros o cerrar procesos emitiendo un “dictamen”, lo que supone un inconveniente en las evaluaciones de la parte I. En estos casos el CEIm envía a la AEMPs su valoración y no tendríamos que emitir ningún documento adicional al promotor; pero tenemos que hacerlo para cerrar trabajos pendientes en la aplicación, y los documentos así enviados, en ocasiones, generan confusión.

La identificación de los documentos por el promotor en la aplicación, no es uniforme, ocasionando sobrecarga administrativa y más correos para aclarar o solicitar documentos.

Quiero señalar la buena voluntad de la AEMPs para identificar los puntos conflictivos y coordinar los grupos de trabajo para atajar el problema y proponer soluciones.

2. Procedimiento VHP

Los protocolos/modificaciones evaluados por procedimiento de armonización voluntario (VHP) a nivel europeo, también generan problemas administrativos. No siempre recibimos la información de manera correcta y se dilatan los tiempos. Las evaluaciones siguen calendarios diferentes en Europa y en España (parte I y II) cuando lo deseable es que fueran al unísono.

Sigue siendo frecuente la evaluación de estudios por procedimiento nacional que han sido valorados por VHP sin participación del CEIm y en los que no es “recomendable” solicitar aclaraciones a la parte I.

3. Tiempos de evaluación

Por nuestra experiencia –de momento– no se están rebajando los plazos que manejábamos con el RD previo. En muchas ocasiones, los CEIm agotamos o dilatamos los plazos

de emisión de dictamen de la parte II para emitir el dictamen en tiempo y consonancia con la autorización de la AEMPS.

Las evaluaciones que se están gestionando de manera más ágil son aquellas que afectan únicamente a parte I o bien a parte II. Por otra parte, aunque en este RD se contempla el silencio positivo, nuestra experiencia es que no lo estamos poniendo en práctica. Mientras manejemos esta aplicación, preferimos adelantar el dictamen para no dilatar tiempos y por no generar confusión.

4. ECM de bajo nivel de intervención

Según lo que establece el RD 1090/2015 estos estudios están exentos de contratar un seguro de responsabilidad civil específico si se encuentran cubiertos por los seguros de responsabilidad civil de los centros en los que se realiza el estudio. La situación de cobertura es muy variada en el territorio nacional y de momento sabemos que tan solo Madrid, Euskadi, Cataluña, Galicia y Andalucía tienen el problema resuelto.

No obstante, conforme a lo establecido en el documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en España⁽⁶⁾ tendría que presentar el documento que así lo garantice. Anexo VII.

5. Idoneidad de las instalaciones

Documento firmado por el Director del centro o persona en quien delegue. Anexo III del documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en España⁽⁶⁾.

Punto conflictivo entre los centros y los promotores. Los centros han organizado la obtención de la firma de este documento de manera individual. Por este motivo, y con el objetivo de una mayor armonización en la información requerida por los centros para la firma del contrato y del anexo, Farmaindustria ha lanzado una propuesta de *documentos necesarios* a presentar para la firma del contrato entre promotor y centro. Es importante, distinguir el papel de CEIm como único evaluador del estudio, y la función que algunas direcciones/gerencias hayan delegado al CEIm como “comisión asesora o supervisora” de los ensayos clínicos que se realicen en su centro. Puntualizar que esta valoración llevada a cabo en los centros, va dirigida a velar por la viabilidad del estudio en el centro y evitar retrasos o detectar puntos de interés de cara a la firma del contrato. Incluso en algunos casos encaminada a la gestión de la investigación del centro. En cualquier caso, es un tema controvertido, pues la impresión de los promotores es que sigue habiendo CEIs que no renuncian a su evaluación “local” y quizás lo más ventajoso para todos es conseguir unificar los documentos solicitados en todos los centros para la firma del contrato/idoneidad de las instalaciones y que la “ventanilla” de entrada de la documentación en el centro sea independiente (CEIm/gestión contrato).

En el grupo de trabajo GCEC abordamos todos estos temas. En estos primeros momentos, el trabajo del grupo ha ido dirigido a unificar los documentos necesarios solicitar para la evaluación del estudio, elaborar los documentos “Memorando actuación AEMPS/CEIm” y “Documento de instrucciones de la AEMPS”, unificar procedimientos de actuación y mejora en la aplicación, etc., todos ellos encaminados a agilizar y mejorar el procedimiento meramente administrativo.

Se abordan los temas a nivel nacional, y se valora la proyección europea que tendrá este escenario a corto-medio plazo.

Dos temas que tenemos en proceso y esperamos resolver pronto: armonizar criterios de evaluación y facilitar instrucciones en relación con las muestras biológicas que obtenidas en el ensayo clínico se pretenden conservar y utilizar con fines futuros; y las recomendaciones al contenido y redacción de la hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Considero que el GCEC es fundamental para la buena coordinación y colaboración entre AEMPS/CEIm, y en el futuro, tras los primeros meses de rodaje, quedan pendientes de abordar otros temas: seguimiento de estudios, mantenimiento de medicación una vez finalizado el estudio, moléculas implicadas en varios estudios y líneas de investigación, balance riesgo/beneficio, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. REGLAMENTO (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
2. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE, 24 de diciembre, 2015.
3. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Versión de 3 de febrero 2016. Fecha de publicación: 4 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.aemps.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>
4. Listado de Comités Éticos de Investigación Clínica que se han adherido al memorando de colaboración. Versión de 14 de marzo de 2016. Fecha de publicación: 15 de marzo de 2016. Disponible en: <http://www.aemps.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>
5. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
6. Documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España. Disponible en: <http://www.aemps.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>



8 Investigación con muestras biológicas en ensayos clínicos

Pilar Nicolás Jiménez
Universidad del País Vasco. Bilbao.

1. INTRODUCCIÓN

La publicación de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB), estableció el marco jurídico para la investigación biomédica en seres humanos o con sus muestras biológicas. Como se detallará más adelante, la LIB incluyó algunas referencias a los ensayos clínicos que provocaron ciertas dudas en relación con su aplicación en este contexto. Estas dudas no han quedado resueltas de manera definitiva con la publicación del Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. Por otra parte, no se han establecido procedimientos o condiciones específicas en este ámbito para la transferencia de muestras a otros países, situación muy frecuente en los ensayos clínicos; o para la recepción y utilización en centros españoles de muestras obtenidas en el extranjero, lo que también puede plantearse en el caso de los ensayos. Tampoco se han establecido las condiciones para el empleo de muestras biológicas de repositorios asistenciales en los ensayos clínicos, o para la solicitud de muestras biológicas para investigaciones futuras en el marco de un ensayo. El objetivo de este trabajo es proponer una interpretación sistemática de la normativa aplicable a la utilización de muestras biológicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos, para sugerir criterios que puedan facilitar el proceso de evaluación por parte de los Comités de Ética de la Investigación. Se prestará especial atención a las condiciones para la circulación internacional de las muestras por su relevancia práctica en el contexto de los ensayos.

2. MARCO NORMATIVO

Por una parte, los ensayos clínicos con medicamentos están regulados por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y por

Este trabajo es un resumen de: Alfonso Farnós I, Nicolás, P. Fernández de Uzquiano, Emma. Aspectos éticos y legales relativos al tratamiento de muestras biológicas humanas en ensayos clínicos con medicamentos. Propuesta de criterios de evaluación para los Comités Éticos de Investigación Clínica. Rev Esp Med Legal. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reml.2015.10.003>

el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Este real decreto prevé la necesidad de garantizar los derechos de los sujetos, la intervención de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la obligación de seguimiento del ensayo; regula, además, aspectos económicos y la función de los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm).

Por otra parte, en cuanto a la regulación del tratamiento de muestras en investigación biomédica, es sabido que la publicación de la LIB estableció un marco regulador específico con objeto de garantizar el respeto a los derechos de las personas que participan en la investigación biomédica, así como la disponibilidad de muestras para la comunidad científica. El RD 1716/2011 ha desarrollado algunos aspectos de la LIB. Una cuestión fundamental en esta regulación es la articulación de tres regímenes distintos de tratamiento de las muestras biológicas: el artículo 22.2 del RD 1716/2011 establece que las muestras biológicas de origen humano que vayan a ser destinadas a investigación biomédica podrán ser almacenadas:

- 1) Para ser utilizadas en un proyecto concreto, de forma que su recogida implica un marco temporal determinado, que finaliza al terminar dicho proyecto. Si se decidiera un nuevo uso de las muestras y no se hubiera previsto en el consentimiento inicial, se deberá recabar un nuevo consentimiento.
- 2) Como colección de muestras biológicas, definidas como el conjunto ordenado y con vocación de permanencia de muestras biológicas de origen humano conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco. Las colecciones se inscribirán en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica si las muestras están relacionadas con sujetos identificables. Deben contar con un investigador responsable, y no pueden ser cedidas a terceros. El consentimiento estará referido a una línea de investigación.
- 3) Como muestras que se incorporen a un biobanco, que podrán ser utilizadas para cualquier investigación biomédica, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.

La LIB establece, en todo caso, que el Comité de Ética de la Investigación (CEI) correspondiente al centro debe evaluar cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico (Artículo 2 de LIB). Actualmente, las funciones de los CEI han sido asumidas, en la mayoría de los centros, por los CEIC, tal como se preveía en la Disposición Transitoria Tercera de la LIB.

2.1. Referencias al tratamiento de muestras en la regulación de los ensayos clínicos

Ni la Ley 29/2006 ni el RD 223/2004 contenían referencias a la utilización de muestras biológicas. Sin embargo, el nuevo RD 1090/2015 dispone que cuando en el ensayo se prevea la recogida de muestras biológicas, se establecerán las previsiones oportunas para que una vez finalizado el ensayo, su utilización en investigación se adecue a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011, en especial en lo relativo al consentimiento informado y a posibles documentos de transferencia de material biológico (art. 3.3). En relación con el consentimiento informado, se deberá informar al participante sobre el destino de las muestras cuando termine el ensayo (art. 4). Pues bien, de acuerdo con el Real Decreto 1716/2011, las muestras, después de finalizado el ensayo, podrán destruirse, anonimizarse, incorporarse a una colección o a un biobanco autorizado. En los dos últimos casos se informará del biobanco o de

la persona responsable de la colección, así como de la ubicación donde serán custodiadas las muestras. Finalmente, el artículo 20 b establece que se comprobará que no se lleve a cabo procedimiento alguno que impida en el futuro la aplicación de lo dispuesto en el Real Decreto 1716/2011 una vez terminado el ensayo. Como se verá más adelante, habrá que tener en cuenta esta previsión en relación con la salida de muestras de España durante el ensayo para que se almacenen en otro país después de su finalización.

2.2. Referencias a ensayos clínicos en la Ley 14/2007 y en el Real Decreto 1716/2011

Revisemos las referencias expresas a los ensayos recogidas en la **LIB** en primer lugar.

Exposición de motivos: «en relación con el objeto y ámbito de la norma se matiza que la investigación biomédica a la que se refiere la norma abarca la investigación básica y la clínica con exclusión de los ensayos clínicos con medicamentos y el implante de órganos, tejidos y células, que se regirán por normativa específica (...). La primera materia específica de la Ley, recogida en el Título II, está dedicada a las investigaciones biomédicas que implican procedimientos invasivos en seres humanos, excluyendo los meramente observacionales. Esta regulación completa el marco normativo de nuestro ordenamiento jurídico sobre investigaciones en las que los seres humanos son sujetos participantes directos, que ya cuenta con la regulación específica de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios».

Artículo 1.3: «La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica».

Artículo 24.2: «En el caso de investigaciones asociadas con la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, deberá asegurarse que los participantes que se asignen a los grupos de control reciban procedimientos probados de prevención, diagnóstico o tratamiento. El investigador hará constar los extremos a los que se refiere el párrafo anterior en el protocolo del ensayo que vaya a someter a evaluación y autorización».

Artículo 43. Utilización de líneas celulares: «La utilización de líneas celulares o de muestras biológicas que se deriven de las investigaciones a las que se refiere este título se regirá por lo establecido en esta Ley y, en su caso, en la normativa sobre ensayos clínicos y sobre utilización clínica de células y tejidos» (la referencia es al Título IV: sobre la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes).

En el **RD 1716/2011** las referencias son:

Exposición de motivos: «De conformidad con el artículo 1.3 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, la investigación biomédica a la que se refiere este real decreto incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica, si bien quedan incluidas en el ámbito de aplicación de este real decreto las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, siempre que se vayan a utilizar con fines de investigación biomédica».

Artículo 3. Ámbito de aplicación. «1. Las disposiciones de este real decreto serán de aplicación: a) A los biobancos con fines de investigación biomédica, colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica y muestras biológicas de origen humano utilizadas en proyectos de investigación, incluidas las que se utilicen en el marco de un ensayo clínico (...) 2. Las disposiciones de este real decreto no serán de aplicación (...)

d) A los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se registrarán por su normativa específica, si bien quedan incluidas en el ámbito de aplicación de este real decreto las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, una vez terminado el ensayo clínico correspondiente y siempre que entren a formar parte de una colección o de un biobanco».

3. INTERPRETACIÓN SISTEMÁTICA Y TELEOLÓGICA DEL MARCO NORMATIVO

De estas referencias resulta lo siguiente: la LIB se refiere en dos ocasiones a la exclusión de los ensayos clínicos de su ámbito de aplicación, una en la exposición de motivos y otra en el artículo 1.3. Esta exclusión se justifica expresamente en la existencia de una normativa específica, a la que se hace mención expresa. En efecto, los ensayos clínicos son estudios de intervención con unos requisitos para su evaluación y aprobación adaptados a los procedimientos particulares que en ellos se desarrollan. Ciertamente la exclusión parece razonable, y lo que la LIB ha supuesto es que la investigación que pueda implicar un riesgo para el paciente no regulada previamente pase a estarlo, colmando así una laguna legal. Sin embargo, cuando se entra a regular cuestiones novedosas, no contempladas en aquella regulación específica, esta justificación desaparece y podría sostenerse que debiera aplicarse la LIB y el RD 1716/2011 también al contexto de los ensayos clínicos, como se prevé en particular en los artículos 24 y 43 de la LIB y en la exposición de motivos del RD 1716/2011 (en este último caso con referencia explícita a la utilización de muestras). Esto afectaría, por ejemplo, al contenido de la información que debe recibir el sujeto, a ciertos derechos (derecho al consejo genético cuando sea pertinente), a las condiciones para la cesión durante el ensayo, etc. No obstante, el artículo 3 del RD 1716/2011 introduce ciertas matizaciones en términos confusos: el RD no se aplicará «a los ensayos clínicos» (¿al régimen general de procedimiento, revisión y autorización o en concreto a la utilización de las muestras?), pero sí a las muestras «obtenidas» en los ensayos (¿y a las muestras previamente obtenidas que se vayan a utilizar en los ensayos?) siempre que entren a formar parte de una colección o de un biobanco (¿si se van a destruir no es preciso informar al sujeto de lo previsto en la LIB o en el RD 1716/2011 en relación con la utilización de sus muestras? ¿Y si se van a ceder durante el ensayo? ¿Y si se van a enviar al extranjero? ¿Y si se van a almacenar en el extranjero una vez haya finalizado el ensayo?).

Para responder a estas preguntas, no debe perderse de vista que la regulación se debe interpretar de manera sistemática y atendiendo a su finalidad y, a la vez, que numerosas normas y/o recomendaciones, relativas a la investigación biomédica (sin exclusiones para los ensayos) establecen requisitos coincidentes con los previstos en la LIB y el RD 1716/2011 para la utilización de muestras biológicas. Por consiguiente, la exclusión de la aplicación de la LIB y el RD 1716/2011 a los ensayos clínicos debe entenderse en el sentido de que estas disposiciones no interfieren en las previsiones específicas que rigen para los ensayos en su normativa específica (sistema de autorización, obligación de seguimiento, aspectos económicos, etc.), que se mantienen y no quedan afectadas por la entrada en vigor de aquellas disposiciones. Por el contrario, la exclusión no debe extenderse a las garantías para los derechos de los sujetos de la investigación introducidas en la LIB y el RD 1716/2011, y que también sean pertinentes en el contexto de los ensayos. Así, un

Comité de Ética de la Investigación no debería hacer una distinción entre ensayo clínico y proyecto de investigación en cuanto a requisitos para el tratamiento de las muestras biológicas. Aunque los ensayos clínicos tengan una normativa específica que regula aspectos particulares de estas investigaciones, los derechos y garantías de los sujetos, que donan sus muestras biológicas en el marco de un ensayo clínico, deben ser protegidos de igual forma que se protegen en cualquier proyecto de investigación biomédica con muestras biológicas. Las investigaciones que se llevan a cabo en el marco de un ensayo clínico con muestras biológicas, o las que se llevan a cabo una vez ha finalizado el ensayo, no dejan de ser proyectos de investigación biomédica con muestras humanas y, por tanto, deberían tratarse con las mismas garantías para los sujetos. Así, el sujeto que dona la muestra para un ensayo debería ser informado sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y sobre la posible repercusión de la información para sus familiares, debería tener la posibilidad de decidir sobre la comunicación de los resultados de los análisis; debería disponer de consejo genético si fuera pertinente y debería conocer las consecuencias de la revocación del consentimiento; además, la transferencia de las muestras debería formalizarse en un acuerdo entre las partes y con ciertas limitaciones.

4. DERECHOS DE LOS SUJETOS Y CIRCULACIÓN INTERNACIONAL DE MUESTRAS

Como ya se dijo, durante el desarrollo de un ensayo clínico es frecuente que las muestras circulen entre países. La Disposición Final Tercera de la LIB prevé el desarrollo reglamentario de «Las normas de intercambio y circulación, interna, intracomunitaria y extracomunitaria, de material biológico de origen humano con fines de investigación», pero este desarrollo todavía no se ha llevado a cabo.

La única referencia específica en la LIB y en el RD 1716/2011 a la necesidad de que los derechos de los donantes queden garantizados en la circulación internacional de muestras se encuentra en el artículo 31 del RD: «Solo se podrán utilizar muestras biológicas de origen humano procedentes de otros países, con fines de investigación biomédica, cuando en su obtención, almacenamiento o conservación y cesión se hayan observado, como mínimo, además de los requisitos previstos por la normativa relativa a la entrada y salida de muestras en el territorio español, las garantías previstas en el presente Real Decreto y demás normativa que resulte aplicable, lo cual será valorado por el Comité de Ética de la Investigación que evalúe el proyecto de investigación y, en su caso, por los comités externos del biobanco». Sin embargo, algunos aspectos relativos a este intercambio de material no han quedado definidos con nitidez, sobre todo en lo referente a la necesidad y procedimiento de evaluación por parte de los comités del proceso de obtención de muestras provenientes de otros países, o de las condiciones de utilización de las que los tienen como destino.

Debe entenderse que la exigencia de que en la obtención de las muestras se hayan observado «las garantías previstas en el presente Real Decreto» supone la necesidad de que se acredite la supervisión del procedimiento de obtención y cesión de muestras por parte de un Comité de Ética de la Investigación en el país de origen, y que dicha evaluación tuviera validez en España. No obstante, esto no queda aclarado en la normativa. Sería adecuado que en este dictamen se describiera dicho procedimiento, particularmente en lo relativo a las

condiciones del consentimiento del donante. De esta forma, se verificaría la posibilidad de utilizarlas en el proyecto que se va a desarrollar en España.

En cuanto a la transferencia de muestras para ser utilizadas en el extranjero, la donación deberá regirse por lo previsto en la normativa española y deberá garantizarse que esas condiciones se van a respetar en el destino (si la donación se produce en España está sujeta a las condiciones previstas en nuestro ordenamiento jurídico). Esto podría limitar de hecho las posibilidades que otorga la legislación española en relación con los diferentes regímenes de utilización de muestras, cuando su destino es el extranjero, puesto que será preciso que se cumplan los requisitos previstos en cada uno de ellos.

El acuerdo de transferencia de muestras que se debe concertar en estos casos (ya sea como convenio autónomo, o como cláusulas incluidas en otro más general entre las partes) desempeña un papel muy importante en el procedimiento de evaluación, puesto que facilita la comprobación del compromiso de respetar los derechos de los donantes cuando las muestras proceden de otros países o se van a analizar en el extranjero.

5. CONCLUSIONES

Los requisitos para el desarrollo de ensayos clínicos en condiciones de calidad y con garantías para el respeto a los principios éticos aplicables a la investigación y a los derechos de los sujetos se regularon por una normativa específica. Años más tarde, la LIB y el RD 1716/2011 establecieron las condiciones para la obtención, almacenamiento y utilización de las muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica. Esta normativa que regula la investigación con muestras en España parece excluir los ensayos clínicos de su ámbito de aplicación, lo que ha suscitado cierta controversia y discusión sobre su alcance y significado. Sin embargo, esta exclusión no debe ser interpretada en sentido absoluto, sino referida a aquellos aspectos que la justifican, y a los ya regulados en su normativa específica. En este sentido, la exclusión no debe derivar en la configuración de dos sistemas distintos de derechos y garantías para los sujetos de la investigación, en función de si participan en un ensayo clínico o en un proyecto de investigación de otras características. Un Comité de Ética no debería hacer una distinción entre ensayo clínico y proyecto de investigación en cuanto al tratamiento de las muestras biológicas se refiere. Por esta razón, y tal y como establece el Real Decreto 1090/2015, en la evaluación de la utilización de muestras en ensayos, los Comités deberían revisar el contenido de la información que debe recibir el sujeto a la luz de la LIB y el RD1716/2011. Además, debería comprobarse la disponibilidad de consejo genético, en su caso, las previsiones sobre el destino de las muestras y las condiciones de cesión, tratamiento, almacenamiento y utilización de muestras fuera del territorio español. La salida de muestras solo debería realizarse previa firma de un acuerdo de transferencia que garantice el cumplimiento de los requisitos legales, éticos y de calidad, la responsabilidad de la institución española donde se obtienen y desde la que se envían, y los compromisos de la institución receptora.



9

Adaptación de los Comités de Ética de la Investigación a las exigencias del Real Decreto 1090/2015: futuro de los CEI/CEIm. Introducción a la mesa

Emma Fernández de Uzquiano

Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La reducción de burocracia en el proceso de aprobación de los ensayos clínicos con medicamentos es el principal objetivo del Reglamento Europeo 536/2014 y del nuevo Real Decreto 1090/2015 que entró en vigor el pasado enero en España.

Sin embargo, durante los pocos meses de vigencia de la norma, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado un documento de 26 páginas titulado *Memorando de Colaboración e intercambio de información entre la AEMPS y los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm)*, y un documento de instrucciones de 22 páginas titulado *Instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en España*. Estos documentos no son definitivos y está en el ánimo de la AEMPS que se actualicen periódicamente.

La aplicación de la nueva norma, y el seguir las consiguientes instrucciones de la AEMPS no está siendo fácil para los Comités ni para sus Secretarías Técnicas. Tampoco está siendo fácil para los promotores, que continúan sin ver claras las ventajas que esta norma prometía, y siguen encontrando disparidad en los requisitos que los centros solicitan para formalizar el contrato económico o firmar el documento de idoneidad del centro.

El nuevo RD exige más a los Comités pero no soluciona los problemas clásicos que estos comités arrastran:

- Sobrecarga de trabajo y falta de incentivos.
- Falta de un plan de formación estructurado.
- Dificultades para la renovación de sus miembros.
- Inexistencia de un organismo responsable de responder de la competencia y solvencia de los comités acreditados.
- Disparidad en requisitos, precios por evaluación, modelos de informes, etc. “por libre”
- Secretarías Técnicas sin condiciones ni recursos para adaptarse a la situación que exigía el dictamen único del RD223/2004.

Además, se incorporan nuevas exigencias para los Comités:

- Evaluación de los protocolos en inglés.
- Revisión de las aclaraciones de la parte I y de la parte II del dossier por separado, y en plazos ajustados que pueden ser arbitrarios.
- Mayor número de reuniones, presenciales o no presenciales, para cumplir los nuevos plazos.

Se deja a decisión de las Direcciones/Gerencias de los centros el querer o no contar con un CEIm acreditado en sus instituciones, pero creo que falta información sobre las consecuencias que esta decisión conlleva: la sobrecarga administrativa, las necesidades formativas y de recursos tecnológicos que supone el cumplimiento de la nueva norma, y que dependerán del volumen de trabajo que el CEIm asume (número de estudios evaluados/año).

El nuevo RD 1090/2015 establece que deben existir Secretarías Técnicas profesionales, como pieza clave para poder mantener el intercambio de información con la AEMPS en el proceso de evaluación de los protocolos. Ello conlleva, también, nuevas exigencias para las Secretarías Técnicas:

- Entrada de documentación sin plazos establecidos.
- Comunicación continua y coordinada con la AEMPS, y con los promotores de los ensayos.
- Emisión de un mayor número de informes (Parte I y Parte II) para los ensayos y las modificaciones sustanciales.
- Mayor número de comunicaciones con los miembros del CEIm, para cumplir plazos.
- Organización de un mayor número de reuniones del CEIm, para cumplir plazos.
- Recibir y elaborar informes en inglés (VHP).

En mi opinión, los nuevos requisitos legales y administrativos obligan a una semi-profesionalización de los CEIm y no sólo de sus Secretarías Técnicas. Sin embargo, no todos los gestores responsables en los Hospitales/Fundaciones de Investigación apuestan por dotar a sus comités de los recursos necesarios, para que puedan continuar llevando a cabo su relevante función.

Como reflexión, creo que se debe tener en cuenta que los profesionales que participan en los Comités de Ética de la Investigación son profesionales muy cualificados, en general con una tarea asistencia importante, y que participan en los comités de forma no sólo voluntaria, sino también altruista. ¿Hasta qué punto pueden las Secretarías Técnicas “forzar” a los miembros de los Comités a estar continuamente a su disposición para poder cumplir con los plazos que marca la nueva normativa?

Como a Filiberto Chulia Fernández, abogado del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz, según lo publicado en *Diario Médico* (11 al 17 de abril de 2016), me preocupa que este actual desorden normativo y administrativo pueda desviar a los Comités de Ética de la Investigación de su principal objetivo, que es el de garantizar el respeto de los derechos y el bienestar de los participantes en la investigación clínica.

Visión del CEI: Composición y funcionamiento. Relación con la AEMPS, promotor e investigadores

Amparo Barreda Aznar

Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario de Castellón.

COMPOSICIÓN DE LOS CEIm

El Real Decreto 1090/2015 (RD en adelante) especifica detalladamente la composición del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm); señala que estará constituido por un mínimo de diez miembros, entre los que figurarán médicos (uno de los cuales será farmacólogo clínico), un farmacéutico de hospital o de atención primaria (se incluye este profesional), un diplomado o graduado en enfermería, y, al menos dos miembros, serán ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado o graduado en Derecho.

La aportación mas relevante de este RD en cuanto a la composición de los CEIm es que especifica que el miembro lego (deberá existir al menos uno), entendido como persona ajena a la investigación biomédica o a la asistencia clínica, será una figura que representará los intereses de los pacientes. Este requerimiento exige a los CEIm adaptar su composición para que este miembro sea verdaderamente la voz del paciente y sea capaz, en la medida de lo posible, de aportar la visión y punto de vista del paciente. Recordemos que la anterior normativa¹ simplemente recogía que debían existir en el comité dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias (miembros legos) uno de los cuales debía ser licenciado en Derecho.

Otro aspecto muy relevante en cuanto a la composición, y que directamente va a afectar al funcionamiento del CEIm, es la exigencia de disponer de una **secretaría técnica** profesional y estable, integrada en el organigrama de la institución a la que el mismo esté adscrito o a sus instituciones de apoyo.

Se detallan las funciones que tendrá esta secretaría: gestionar la actividad del CEIm; actuar como interlocutora con todos los agentes interesados, incluyendo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); y asegurar la garantía de los procedimientos (celebración reuniones, cumplimiento plazos, rendir informes solicitados).

El RD especifica también los medios –en recursos humanos y materiales– con los que deberá contar, y como novedad muy relevante, concreta que contará con una jefatura desempeñada por un titulado superior con conocimientos de medicina, metodología de la investigación, bioética, farmacología y regulación de medicamentos, y de la investigación biomédica en general.

¹ Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

También introduce la exigencia de disponer de un presupuesto económico específico anual, destinado a las actividades de formación para los miembros del CEIm así como, en su caso, presupuesto destinado a dietas por asistencia de sus miembros, o posibles expertos o invitados.

Muy importante es también el reconocimiento que, a la labor que realizan los miembros de los CEIm, introduce el RD, señalando que las autoridades competentes establecerán criterios por los que las actividades de sus miembros puedan tener una repercusión positiva en su carrera profesional.

En resumen, los CEIm deberán adecuar sus medios técnicos y humanos para lograr una estructura ágil, eficaz, con dedicación completa en caso de la secretaria, y con miembros formados y capacitados para poder dar respuesta a las exigencias del RD.

Es importante añadir que en los dos años siguientes a la entrada en vigor del RD se dictarán las correspondientes normativas para la reacreditación de los CEIm y, que transcurrido este periodo, aquellos CEIm que no sean acreditados podrán seguir funcionando como CEI, y por lo tanto evaluando todos aquellos proyectos de investigación que no sean ensayos clínicos con medicamentos.

FUNCIONAMIENTO DE LOS CEIm

Los CEIm, además de las funciones que pudieran tener encomendadas en su calidad de CEI, realizarán la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios y para ello:

- Evaluarán los aspectos metodológicos, éticos y legales, y emitirán el dictamen correspondiente.
- Evaluarán las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emitirán el dictamen correspondiente.
- Realizarán un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Cabe destacar que el RD introduce –en sus normas generales de funcionamiento– la posibilidad de reuniones no presenciales mediante multiconferencia telefónica, videoconferencia o cualquier otro sistema análogo, así como la posibilidad de realizar, en determinados casos, una revisión rápida de la documentación correspondiente a un estudio clínico. Ambas situaciones deberán venir detalladas en los procedimientos normalizados de trabajo del CEIm, todo ello con el objetivo de asegurar el cumplimiento de los plazos y la agilidad en el proceso de evaluación.

RELACIÓN CEIm-AEMPS

Los CEIm trabajarán conjuntamente con la AEMPS para integrar la evaluación de uno y otro en una decisión única por ensayo clínico, válida para todo el Estado. El elemento de relación entre ambos será el Memorando de colaboración que:

- Delimita los roles y responsabilidades de los CEIm y la AEMPS,
- Implica evaluar los ensayos con unos criterios establecidos y unos plazos indicados,

- Detalla los aspectos que deben evaluarse en un ensayo clínico,
- Especifica contenido e idioma del informe de evaluación, y cómo se adoptará la decisión sobre la aceptación o no del ensayo.

La evaluación de un ensayo clínico constará de dos partes:

- **Parte I:** se evaluarán los aspectos indicados en el artículo 6 del Reglamento N° 536/2014²; incluye de forma general los datos de calidad, los datos no clínicos, farmacológicos y toxicológicos, y los datos clínicos. La AEMPS preparará el borrador del informe de evaluación de los ensayos clínicos fase I, y ensayos clínicos que incluyan fase I, el de los ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada y de los ensayos clínicos con alérgenos. El CEIm preparará el borrador del informe en el resto de los ensayos clínicos, a excepción de los de fase IV y los de bajo nivel de intervención que serán evaluados solamente por el CEIm. El reparto de responsabilidades entre AEMPS y CEIm en la evaluación de los diferentes aspectos que deben ser valorados en los ensayos clínicos se refleja en la Tabla I.
- **Parte II:** se evaluarán los aspectos indicados en el artículo 7 del Reglamento N° 536/2014. El CEIm evaluará, para todo el territorio español: el cumplimiento de los requisitos de consentimiento informado, las compensaciones a los sujetos por su participación, las compensaciones a los investigadores, las modalidades de selección de los sujetos de ensayo, la protección de datos personales, la idoneidad de los investigadores y de las instalaciones, la indemnización por daños y perjuicios y el cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo.

¿Cómo se hará la comunicación entre la AEMPS y el CEIm?

El nuevo sistema de autorización de ensayos clínicos requiere de una comunicación e intercambio de información frecuente entre AEMPS y CEIm.

El Reglamento N° 536/2014 establecía un portal y base de datos único para la autorización de ensayos clínicos en la Unión Europea. La situación de partida en España es la de un único portal y dos sistemas de bases de datos para la gestión de los ensayos en la AEMPS y los CEIm, respectivamente.

Mientras entra en funcionamiento el portal UE, la AEMPS y el CEIm se comunicarán e intercambiarán información y documentos que consideren necesarios a través de la aplicación SIC-CEIC. El RD señala no obstante, que pueden establecerse otros canales de comunicación que faciliten el desarrollo del proceso.

Como el proceso de evaluación de ensayo clínico y de las modificaciones sustanciales responde a plazos muy tasados, es necesario que el intercambio de información entre la AEMPS y el CEIm se ajuste a estas exigencias. El RD también indica que dichos plazos son plazos máximos, y que el procedimiento de evaluación y decisión no tiene por qué agotarlos en ninguna de sus fases.

Exigencia por lo tanto de ser riguroso en los plazos y ágil en el funcionamiento.

² Reglamento (UE) n° 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.

TABLA I. Extraída del documento *Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Versión 3 feb 2016.*

Reparto de responsabilidades en la evaluación de la parte I	CEIm	AEMPS
DATOS RELATIVOS A LA CALIDAD		X ^(a)
DATOS NO CLÍNICOS, FARMACOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS		X
DATOS CLÍNICOS		
Calificación ensayo clínico de bajo nivel de intervención	X	^(b)
Justificación y pertinencia del ensayo clínico	X	^(c)
Diseño del ensayo clínico	X	^(d)
Tratamiento	X	^(e)
Características de la población	X	
Medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal	X	^(e)
Identificación de riesgos y medidas para minimizar daños	X	^(f)
Criterios de interrupción del tratamiento y retirada de un sujeto	X	
Enmascaramiento y rotura del ciego	X	
Comité de monitorización de datos de seguridad		X
Definición de fin de ensayo		X
Criterios de finalización anticipada del ensayo clínico	X	
Aspectos estadísticos		X
Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (BPC)		X
Valoración global de las cargas para los sujetos del ensayo	X	
Accesibilidad al tratamiento una vez terminado el ensayo	X	
Valoración global beneficio/riesgo	X	X

^(a) La AEMPS evaluará la calidad de los medicamentos y de los productos sanitarios sin marcado CE que puedan utilizarse en el ensayo.

^(b) La AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.

^(c) La AEMPS evaluará si el EC ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previo o si forma parte de un PIP y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO).

^(d) La AEMPS valorará la categoría y fase del ensayo.

^(e) La AEMPS evaluará si hay coherencia con los datos no clínicos.

^(f) La AEMPS evaluará los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia.

RELACIÓN CEIm-PROMOTOR

Es el promotor el que, inicialmente elegirá el CEIm y, una vez éste dé su conformidad, será este CEIm el que evaluará el estudio. El promotor elegirá un CEIm entre los CEI acreditados

que acepten asumir la evaluación cumpliendo los requisitos del nuevo RD y el Memorando de colaboración.

A los efectos de presentar las solicitudes de evaluación de un ensayo clínico la relación entre CEIm y promotor, hasta que esté operativo el portal de la UE, se realizará a través del portal ECM³.

En cuanto a los documentos que debe presentar el promotor para la evaluación del ensayo, son esencialmente los mismos que hasta ahora, pero clasificados en Parte I y II.

Uno de los aspectos mas relevantes que aporta el RD es la desaparición de la figura de los CEIC locales, lo que implica que, como un solo CEIm evaluará el ensayo, y será éste con quien únicamente se comunicará el promotor, desaparece todo el intercambio de información que existía antes entre promotor y el resto de CEIC que no eran el CEIC de referencia. Ello hace que se simplifiquen mucho las comunicaciones con el promotor y se agilice el proceso de emisión de dictamen.

El CEIm comunicará al promotor si la parte II de la solicitud es válida.

El promotor comunicará a través del portal ECM el informe anual de seguridad.

El promotor debe notificar las sospechas de reacciones adversa graves e inesperadas a la AEMPS, pero no al CEIm. Lo hará a través de Eudravigilance_CTM.

El promotor no necesitará seguir enviando los informes anuales sobre la marcha del ensayo.

RELACIÓN CEIm-INVESTIGADOR

Un aspecto nuevo de gran importancia que aporta el RD con relación al investigador es la aparición de los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.

El RD considera un **ensayo clínico de bajo nivel de intervención** aquel que cumple todas las condiciones siguientes:

- a) Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados;
- b) 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 se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados, y
- c) Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados Miembros implicados.

Muchos de los proyectos de investigación de estas características son realizados por investigadores independientes (no ligados a promotores de la industria farmacéutica); aquí el rol del CEIm y su relación con el investigador cobra especial relevancia en el nuevo RD, ya que, es al CEIm a quien le corresponde calificar el ensayo presentado como ensayo de estas características, este tipo de ensayos solo serán evaluados por el CEIm (no necesitan evaluación por parte de la AEMPS); y en su evaluación el CEIm podrá realizar una revisión rápida de la documentación del ensayo.

³ En las disposiciones transitoria segunda y tercera del RD 1090/2015 se detallan como serán los procedimientos para las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos, comunicaciones y notificaciones, así como el procedimiento para la autorización de un ensayo clínico antes de la plena funcionalidad del portal de la UE y de la base de datos de la UE.

Todo ello hace suponer que la evaluación de este tipo de proyectos de investigación será mas ágil, menos complicada que hasta ahora, y potenciará y facilitará la realización de investigación en este ámbito.

El CEIm evaluará la idoneidad del investigador. Para dicha evaluación, el CEIm evaluará el *curriculum vitae* de los investigadores principales, así como las declaraciones de intereses económicos y afiliaciones institucionales de los mismos; y tendrá en cuenta la declaración responsable del promotor de que los investigadores seleccionados reúnen las condiciones para un correcto desarrollo del ensayo

La evaluación de la idoneidad del investigador se hace más imparcial y uniforme para todos los investigadores por igual, ya que un solo CEIm realizará estas tareas.

CONCLUSIONES

El RD, así como las figuras con las que interrelacionan los CEIm exigen cambios muy importantes en el funcionamiento y composición de los CEIm. En la medida en que éstos puedan adaptarse o no a estas exigencias resultará que continúen como CEIm o permanezcan como CEI.

BIBLIOGRAFÍA

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE nº. 307, 24 de diciembre de 2015.
- Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Versión 3 feb 2016. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>
- Documento de Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Versión 3 feb 2016. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>



11 Visión del investigador: Relación con el CEI, AEMPS y promotor-CRO

Manuel Fernández Martínez
Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo.

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, establece en el artículo 18, que cada Estado Miembro (EM) implicado debe determinar qué organismos deben evaluar la solicitud de realización de un ensayo clínico y articular la participación de los comités éticos dentro de los plazos de autorización para obtener el dictamen único. En cumplimiento de esta exigencia, el 24 de diciembre de 2015 se publicó el Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

El reglamento, cuya entrada en vigor se prevé para 2018, acorta los plazos de evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos y diferencia entre la evaluación de aspectos de la parte I, de los que se emitirá una decisión a nivel europeo, y que incluyen de forma general los datos de calidad, preclínica, farmacología y toxicología, y los datos clínicos; en cambio los aspectos de la parte II son competencia de cada EM.

El RD 1090/2015 establece que la evaluación de la parte I del ensayo corresponderá de forma conjunta a la AEMPS y al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), a través del memorando de colaboración. En cambio asigna al CEIm la responsabilidad de la evaluación de la parte II, de forma que el CEIm evaluará, para todo el territorio español, los siguientes aspectos:

- Cumplimiento de los requisitos de consentimiento informado
- Modalidades para resarcir o compensar a los sujetos de ensayo y el cumplimiento de los requisitos para compensar a los investigadores
- Modalidades de selección de los sujetos de ensayo
- Idoneidad de las personas que realizan el ensayo clínico
- Idoneidad de los centros de los ensayos clínicos
- Indemnización por daños y perjuicios
- Cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo.

REFERENCIAS DE LA NUEVA NORMATIVA A LAS FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

El artículo 41 del RD 1090/2015. Investigador, establece:

1. El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un determinado ámbito.

2. Solamente podrá actuar como investigador un médico o una persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones, en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.
3. Son responsabilidades del investigador:
 - a) Firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
 - b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
 - c) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este real decreto.
 - d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
 - e) Seguir las instrucciones respecto a la comunicación de acontecimientos adversos establecidas en el protocolo.
 - f) Comunicar inmediatamente al promotor los incumplimientos graves al protocolo.
 - g) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
 - h) Informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo.
 - i) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.
4. Cada persona que participe en la realización de un ensayo estará capacitada por su titulación, formación y experiencia para ejecutar sus tareas. Asimismo, el investigador garantizará que sus colaboradores estén informados sobre el protocolo, sobre los medicamentos en investigación y acerca de sus funciones en el estudio.
5. El investigador principal podrá delegar tareas en los miembros del equipo de investigadores. Dicha delegación no exime al investigador de ser responsable de la realización del ensayo conforme a la legislación vigente. En la hoja de delegación de responsabilidades del investigador de cada ensayo clínico deben constar, no solo el personal participante, sino también los investigadores colaboradores a los que haya delegado el desarrollo de alguna función, así como sus funciones y responsabilidades. Si hay cambios, deben quedar reflejados.
6. El personal contratado debe ser autorizado por la dirección del centro sanitario, especificando si tiene o no acceso a la historia clínica y datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el ensayo. Esta autorización puede materializarse de dos formas, mediante:
 - a) La firma de un contrato, si es personal contratado por el centro.
 - b) Documento independiente de acceso si es personal contratado por terceros.

NOVEDADES INTRODUCIDAS POR LA NUEVA NORMATIVA EN RELACIÓN A LAS RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

Se describen a continuación las novedades más destacadas descritas en la nueva normativa:

1. **Idoneidad de investigadores e instalaciones.** Tal y como se indica en el Reglamento Europeo, se exige el cumplimiento de:
 - a. Se presentará una lista de los centros previstos para el ensayo clínico, y el nombre y el cargo de los investigadores principales, así como el número de sujetos de ensayo previsto en cada centro.

- b. Se presentará la cualificación de los investigadores mediante un *curriculum vitae* actualizado y demás documentos pertinentes. Se mencionará la formación previa en los principios de buena práctica clínica, o la experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes.
 - c. Se indicará cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores, por ejemplo intereses económicos y afiliaciones institucionales.
 - d. El director del centro sanitario o institución en que se encuentre el centro de ensayo clínico, u otra persona responsable en función del sistema del Estado Miembro de que se trate, presentará una declaración escrita debidamente justificada sobre la idoneidad del centro de ensayo clínico, teniendo en cuenta la naturaleza y la utilización del medicamento en investigación, e incluyendo una descripción de la idoneidad de las instalaciones, el equipamiento, los recursos humanos y la descripción de los conocimientos especializados.
2. **Aspectos prácticos en la realización de ensayos clínicos**, introducidos por el Reglamento Europeo
- a. El investigador documentará todos los casos de negativa a participar en el ensayo clínico y abandono del ensayo, y garantizará que para el ensayo clínico no se recaban datos de los sujetos que se han negado a participar o que lo han abandonado.
 - b. El promotor y el investigador llevarán un archivo maestro del ensayo clínico. El contenido del archivo maestro del ensayo clínico contendrá, en todo momento, los documentos esenciales relacionados con dicho ensayo clínico, que permitan verificar la realización de un ensayo clínico y la calidad de los datos obtenidos, teniendo en cuenta todas las características de dicho ensayo, y en particular si se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención. Salvo que otros actos de Derecho de la Unión requieran una conservación más prolongada, el promotor y el investigador conservarán el contenido del archivo maestro durante al menos 25 años a partir de la finalización del ensayo clínico.
3. **Fomento de la Investigación no comercial**
- a. El reglamento explica que los promotores sin ánimo comercial a menudo dependen de financiación que, en su totalidad o en parte, proviene de fondos públicos o de instituciones benéficas. Con el fin de maximizar la valiosa contribución de dichos promotores sin ánimo comercial, y seguir estimulando su investigación sin que ello comprometa la calidad de los ensayos clínicos, los Estados miembros deben adoptar medidas para fomentar los ensayos clínicos realizados por dichos promotores.
 - b. Se incluye el concepto de ensayo clínico de bajo nivel de intervención, definido como el ensayo clínico que cumpla **todas** las condiciones siguientes:
 - i. Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados;
 - ii. Según el protocolo del ensayo clínico:
 - los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o
 - el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados, y
 - iii. Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados Miembros implicados;

Tal y como establece la nueva normativa, estos estudios están exentos de contratar un seguro de responsabilidad civil específico, si se encuentran cubiertos por los seguros de responsabilidad civil de los centros en los que se realiza el estudio.

4. **Obtención del consentimiento.** Tal y como establece el Reglamento Europeo, de conformidad con las directrices internacionales, un sujeto de ensayo debe dar su consentimiento informado por **escrito**. Cuando el sujeto de ensayo no pueda escribir, el consentimiento puede registrarse utilizando los medios alternativos adecuados, por ejemplo, grabadoras de audio o vídeo. Antes de obtener su consentimiento informado, el posible sujeto de ensayo debe recibir **información durante una entrevista previa** en un lenguaje que pueda entender fácilmente. El sujeto de ensayo debe tener la oportunidad de formular preguntas en todo momento. Debe concederse un plazo de tiempo adecuado al sujeto de ensayo para que **reflexione** acerca de su decisión. Dado que en algunos Estados Miembros la única persona facultada en virtud del Derecho nacional para realizar una entrevista con un posible sujeto de ensayo es un médico, mientras que en otros Estados Miembros la llevan a cabo otros profesionales, resulta apropiado disponer que la entrevista previa con un posible sujeto de ensayo la tenga que realizar un miembro del equipo de investigación facultado para esa tarea de conformidad con el Derecho nacional del Estado Miembro donde tenga lugar la selección.

Esta exigencia garantiza las condiciones de obtención del consentimiento informado, de manera que facilita el cumplimiento de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes

CAMBIOS EN LA RELACIÓN DEL INVESTIGADOR CON LOS CEIm

Tal y como se ha descrito previamente un solo CEIm va a emitir el dictamen del estudio; para ello, debe evaluar los aspectos de la parte II de centros sanitarios que no se encuentran en su ámbito de actuación. Además el investigador debe informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo. En este sentido, con la nueva normativa el comité responsable, tanto de la evaluación y dictamen, como del seguimiento de las condiciones de realización de los ensayos clínicos, podrá ser o no el comité que tutela el centro sanitario en el que el investigador desarrolla su tarea profesional. Esta nueva interlocución podrá, en algunas ocasiones, dificultar la resolución de aclaraciones locales, como las relacionadas con la idoneidad del grupo control en relación a la práctica habitual. Además la comunicación en aspectos de seguimiento será lógicamente menos fluida.

CONCLUSIONES

La nueva normativa presenta grandes avances en el desarrollo y puesta en marcha de los ensayos clínicos en Europa, al simplificar, por un lado, los trámites de evaluación, además de fomentar y facilitar la investigación no comercial. No obstante, hay aspectos que deben ser desarrollados para garantizar el cumplimiento de las exigencias del Reglamento Europeo, especialmente las referentes a los aspectos prácticos de la realización de los ensayos clínicos, o aspectos dirigidos al cumplimiento de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes.

BIBLIOGRAFÍA

- REGLAMENTO (UE) N° 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.
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE, 24 de diciembre, 2015.
- Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos Versión: 3 de febrero 2016 Fecha de publicación: 4 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.aemps.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm> 4
- Documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España. Disponible en: <http://www.aemps.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>

Visión del promotor/CRO: Relación con los IP, CEIm y AEMPS. Impacto del nuevo Real Decreto en Sermes CRO

Astrid Pañeda Rodríguez, Lydia Domínguez Burgo
Sermes

Desde Sermes CRO, como empresa de investigación de contrato para servicios de investigación clínica (CRO), se plantea la necesidad de adaptación a la nueva Regulación Europea 536/2014 desde finales del año 2014. Para ello, con objeto de poder valorar los cambios a implementar y planificar las correspondientes adaptaciones, se involucra la totalidad del Departamento de Investigación Clínica con la colaboración de Dirección General y Organización. Se trata de una aproximación global dentro de la compañía, puesto que la primera lectura de la regulación evidenciaba un cambio de organización y procedimientos globales de la misma. Es por ello que organiza un grupo de regulación integral con los jefes de las distintas unidades que conforman el departamento: Unidad de Puesta en Marcha, Unidad de Operaciones Clínicas, Unidad de Farmacovigilancia y Unidad de Calidad y Documentación.

La nueva Regulación Europea busca que la Unión Europea sea un lugar mucho más atractivo para realizar investigación clínica de alto nivel. En los últimos años la Agencia Europea ha detectado una significativa bajada de ensayos clínicos en este continente, que viene sin duda muy asociada a un entorno regulatorio no favorable y una burocracia excesiva.

En este sentido Sermes CRO apuesta por un grupo de trabajo interno y una aproximación de búsqueda de negocio paralela a la centralización europea de servicios de investigación clínica, creciendo en los enfoques centralizados para la ejecución de todo tipo de tareas. Este nuevo desarrollo de negocio nos permite estar preparados para la adaptación de las tareas a este nuevo modelo de realización de ensayos clínicos.

En el momento de publicación del Reglamento 536/2014 se comienzan a vislumbrar formaciones específicas desde asociaciones como EUROCROFT (Asociación Europea de CRO), que empiezan a esclarecer temas como los cambios de definiciones o los nuevos conceptos, como el de estudio de bajo nivel de intervención, que generarán mucha discusión posterior. Sin embargo, estas formaciones no profundizan en los detalles prácticos, como la presentación centralizada, el portal EU, y demás asuntos del día a día. Es por ello que surge la imperiosa necesidad de abordar el análisis de la regulación de forma interna, máxime sabiendo que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) estaba trabajando en el proceso de aplicación directa y adaptación de las partes nacionales del Reglamento Europeo mediante un nuevo Real Decreto que nos afectaría de forma más o menos inmediata.

Sorprendentemente, sin previo aviso, el pasado 24 de Diciembre de 2015 nuestra AEMPS publicaba como regalo de Nochebuena el nuevo Real Decreto 1090/2015, que había sido aprobado el pasado 4 de Diciembre. El siguiente desconcierto fue encontramos con una nueva legislación que no contemplaba ningún periodo de adaptación para los diferentes actores que promueven la investigación clínica con medicamentos. Con ciertas dudas, la entrada en vigor fue el pasado el 13 de Enero de 2016, por lo que el periodo de salida de 2015 y entrada en 2016 resulto especialmente talentoso para todo el equipo de regulación de Sermes CRO.

En medio de este momento de incertidumbre, todas las personas que trabajamos desde hace tiempo en la investigación clínica nos sentimos entusiasmados de poder formar parte de ser el primer país en implementar una Regulación Europea con tantos cambios significativos. Sin duda esto era un esfuerzo por parte de nuestra Autoridad Competente que iba a permitir un posicionamiento puntero de España en la investigación clínica. El nuevo Real Decreto (RD) adapta la regulación local y aclara los puntos locales con los objetivos de: optimizar plazos de aprobación de un ensayo, mejorar la transparencia de la información de los ensayos clínicos europeos, y potenciar el valor de nuestro equipo de profesionales sanitarios dentro del campo de la investigación (la Regulación Europea no será de total aplicación hasta al menos finales del año 2018).

A partir de la publicación del RD, se han generado diferentes documentos adicionales que han aclarado muchas de las dudas de su contenido. Por otra parte la AEMPS ha estado siempre disponible tanto en seminarios y a través de su buzón de dudas, para resolver día a día las preguntas que surgían de forma continua.

Desde el punto de vista de la empresa de investigación por contrato (CRO) era nuestro turno para actuar en consecuencia a la nueva regulación en vigor. Era el momento de actualizar procedimientos, bases de datos, formaciones internas, revisión de impacto en estructura interna y perfiles profesionales; y en definitiva poder estar a la altura de la futura investigación por contrato ya centralizada a nivel Europeo.

La unidad con mayor impacto de estos cambios ha sido sin duda la dedicada a la solicitud de autorizaciones de los estudios clínicos. De acuerdo al antiguo RD 223/2004, para que un ensayo clínico fuera autorizado en España, debíamos realizar la presentación a todos los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) participantes y AEMPS, obtención de los contratos y CDC (Conformidad de la Dirección del Centro) de cada centro participante. Para ello era necesario disponer de diferentes requisitos documentales de cada CEIC (amplias BBDD), evaluación de todos los CEIC implicados y obtención del dictamen del CEIC de referencia, evaluación de obtención de la resolución de autorización de la AEMPS y adquirir la CDC de cada uno de los centros así como los contratos con cada centro participante.

Este Real Decreto 1090/2015 establece un proceso de simplificación y agilización burocrática, basándose en los siguientes aspectos: homogeneización de los requisitos de presentación, evaluación coordinada por un sólo Comité de Ética de la Investigación (CEIm, antiguos CEIC acreditados para la evaluación de estudios clínicos con medicamentos) y AEMPS, así como un contrato único con cláusula suspensiva. A día de hoy, tras tres meses de implementación, nuestra visión y conclusiones desde el grupo de regulación son que, a pesar de que se ha hecho un gran esfuerzo por parte de las autoridades para simplificar la burocracia relacionada con la autorización de ensayos clínicos y establecer requisitos unificados, y se ha producido un acortamiento muy significativo de los plazos de autorización de



FIGURA 1. Porcentaje de centros con contratos que aceptan la cláusula suspensiva.

los ensayos nuevos (25 días de media en nuestra experiencia), quedan pendientes algunos aspectos por mejorar:

- Los requisitos se han unificado en un elevado porcentaje de CEIm, pero no en todos
- Nuevos requisitos documentales trasladados desde los CEIm a los centros, generando la necesidad de establecer nuevas bases de datos de requerimientos para la firma del contrato con el centro, o conseguir documentación necesaria para la solicitud de autorización.
- Portal de presentación flexible, en espera de actualización.
- Ninguna reducción de plazos significativa en las modificaciones sustanciales (1 día menos en nuestra experiencia)
- Aumento del número de centros que aceptan cláusulas suspensivas (50% de los centros en 69 centros consultados), si bien no todos contemplan esta posibilidad. En la Figura 1 se representan las principales comunidades consultadas, donde Sermes CRO gestiona un mayor número de ensayos.
- Comunicación de CEIm a promotor/CRO sin procedimientos estandarizados: documentos de validaciones, calendarizaciones, etc.
- Necesidad de coordinación entre AEMPS, CEIm y CCAA.
- Necesidad de estrategias de comunicación efectivas tanto al personal sanitario como a los pacientes de este nuevo entorno regulatorio, que se encuentran una nueva situación legislativa desconocida para ellos.
- Desde la CRO se ha recibido la comunicación de la AEMPS y Farmaindustria a través de vías indirectas (clientes), por lo que sería demandable una comunicación más fluida y clara por parte de estas entidades a las organizaciones por contrato.
- Información sobre la cobertura de los seguros para ensayos clínicos de baja intervención en las distintas comunidades.

Nos gustaría finalizar nuestra exposición comentando que creemos que aún es pronto para evaluar el nuevo RD, y determinar si consigue situar a España en una posición competitiva en el contexto europeo de los ensayos clínicos. Sin embargo, creemos firmemente que si somos capaces de compartir las incidencias y mejoras entre todos los actores involucrados, unificar criterios, establecer procesos de confianza y tener la mente abierta hacia el cambio, esta nueva regulación ayudará a situar a España en la posición que se merecen los profesionales que trabajan día a día en la investigación clínica, y –por supuesto– el actor principal, el acceso a los mejores medicamentos disponibles para nuestros pacientes.

Visión del Gerente/Fundación de Investigación: Implicaciones de la nueva normativa que regula los ensayos clínicos con medicamentos

Glòria Palomar Frías

Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí. Barcelona.

La reciente aprobación del Real Decreto 1090/2015 que regula todos los aspectos relacionados con la realización de ensayos clínicos con medicamentos, y su entrada en vigor a partir del 13 de enero, ha suscitado el análisis y la valoración de su aplicación en los diferentes agentes del sistema de investigación del país. Cada uno de estos agentes puede aportar una diferente perspectiva respecto al impacto de su aplicación y la que aporte, en esta presentación, es la visión de las entidades de gestión de la investigación clínica, tanto desde mi posición como Directora de Gestión del Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí, como en calidad de *Past-president* de REGIC, Red de Entidades Gestoras de la Investigación Clínica.

Ha sido en REGIC donde se ha llevado a cabo un trabajo de análisis y consenso acerca de cuáles son las principales dificultades que se pueden presentar, pero también qué aportaciones hace este nuevo real decreto que favorezcan la gestión de la investigación clínica en nuestras entidades y nos permitan, si puede ser, ganar en competitividad respecto a otros países de nuestro entorno.

En términos generales valoramos muy positivamente la publicación de este RD por su compromiso en la agilización de los trámites burocráticos que ha de dotar al sistema de mayor dinamismo, aunque quedan una serie de flecos por resolver que se han de ir trabajando, de los que, en el periodo que llevamos desde su publicación, algunos temas ya se han ido resolviendo. Vemos, además, como una oportunidad la movilización que ha generado en los agentes implicados (centros, CC.AA., AEMPS, Farmaindustria, empresas, sociedades científicas, asociaciones profesionales, redes de entidades,...) y la voluntad de trabajar conjuntamente en la resolución de las dudas y necesidades que se vayan planteando.

Desde su publicación, REGIC y Farmaindustria han llegado a un acuerdo acerca de la documentación mínima necesaria que han de disponer los centros participantes para poder tramitar internamente la firma de la idoneidad del centro. Queda por resolver cómo se va a acceder a la documentación necesaria para poder hacer un seguimiento del proyecto por parte de estos centros. En esta misma línea, sería importante poder disponer de acceso electrónico a la propia plataforma de la AEMPS para consultar esta documentación, facilitando el trabajo de envío a los promotores y CRO. REGIC ha hecho llegar una solicitud a la AEMPS en estos términos.

El propio proceso de implantación ha obligado a hacer revisión de tarifas y memorias económicas de los centros, para adaptarse a la nueva situación, pero aún está pendiente

ver cómo quedará la tarifa que finalmente fije la AEMPS para la evaluación como CEIm. Nos preocupa, así mismo, que esta tarifa no sea suficiente para cubrir los costes, y que bajo el concepto de tasa, no pueda ser aplicada directamente al gasto por tener el tratamiento de impuesto. Nos preocupa la desaparición de algunos o muchos de los CEIC actuales por no disponer de ninguna fuente de ingreso. El papel que los CEIC han jugado en las entidades gestoras de investigación clínica ha ido más allá de la evaluación de ensayos clínicos siendo verdaderos dinamizadores de la investigación en las mismas.

Los centros y las CC.AA. están revisando los seguros de cobertura para estas actividades, de forma que se recojan los requerimientos del nuevo RD, sobre todo para los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención. Se generan dudas sobre aspectos como la cobertura que tendrán en un ensayo de bajo nivel de riesgo multicéntrico los pacientes incluidos por el resto de centros, y si influye el hecho que éstos estén en hospitales de la propia C.A., del resto de España o si están en el extranjero.

En este tipo de ensayos, no queda resuelto o genera dudas el tema de la patentabilidad de los resultados obtenidos. En principio, *“por sus características, no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización del producto”*. Si finalmente se obtienen resultados transferibles a la industria, ¿no se podrá efectuar?.

Actualmente en REGIC estamos trabajando para consensuar algunas buenas prácticas, en cuanto a la gestión de los ensayos clínicos, que nos ayude a caminar hacia una gestión de excelencia alineada con el nuevo Real Decreto, y facilitando el trabajo con los promotores. Por ejemplo, cómo creemos que podría ser la memoria económica única; hasta dónde podemos llegar en la estandarización de conceptos y todo aquello que sea cuestión local; qué tratamiento se le podría dar; cómo haremos el seguimiento de los ensayos como centro participante; quién debería firmar la idoneidad del centro para asegurar que se dispone de la información desde el principio del estudio; qué cuesta la gestión de los ensayos clínicos, etc.

Todavía tenemos un largo camino que recorrer para unificar criterios y permitir que se imponga el espíritu del nuevo RD de transparencia, homogeneidad y agilidad en la gestión de los ensayos clínicos, pero ya se ha creado el marco de trabajo y la interacción entre todos los agentes, como clave para conseguir el objetivo que persigue, ganar en competitividad y atraer mayor volumen de ensayos a nuestro país.

An abstract graphic in the bottom right corner of the page, consisting of a network of interconnected circles and lines in various shades of gray, resembling a molecular structure or a complex network diagram.

Conferencia de Clausura

Conferencia de Clausura *Real World Data*: El complemento perfecto para la investigación clínica

Visitación López López

Proyecto Big Data Sanitario. Telefónica España.

LA EVOLUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El ser humano, al evolucionar, va adquiriendo nuevos conocimientos que le hacen modificar sus técnicas de análisis y crea nuevos métodos para investigar el entorno que le rodea. Así, para los antiguos griegos, cuya filosofía y cultura fue la cuna de la ciencia (entre otras cosas), la investigación científica era de tipo empírico, limitándose a observar y describir los fenómenos naturales. Sin embargo, los avances en las ciencias matemáticas, físicas y químicas permitieron ya en el renacimiento establecer una investigación basada en modelos, fórmulas y generalizaciones, cuyo mayor exponente fue Isaac Newton y su libro *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*, a finales del siglo XVII.

En épocas recientes, han surgido nuevas herramientas que, sin lugar a dudas, han creado un nuevo paradigma en la investigación. Una de las más poderosas es la ciencia computacional, que permite la simulación de los fenómenos complejos. La simulación realizada por la supercomputación permite crear escenarios que en la vida real resultarían imposibles de gestionar por ser demasiado caros, peligrosos o imposibles.

Hoy en día, estamos asistiendo a una revolución en el mundo de la investigación: la *eScience*, o lo que es lo mismo, la investigación mediante el análisis de *Big Data*⁽¹⁾. Este nuevo punto de vista en la investigación se basa en los siguientes puntos:

- Unir teoría, experimentación y simulación.
- Capturar la información derivada de lo anterior de forma masiva, utilizando técnicas de procesamiento computacional.
- La información empírica, teórica y simulada recopilada queda almacenada en grandes bases de datos, aprovechando la capacidad actual de almacenamiento de la información.
- Los *data scientist* (científicos con capacidades en tecnología, o bien ingenieros con capacidades científicas) analizan los datos y guardan los resultados en grandes infraestructuras informáticas, para ser reutilizados en otros estudios o casos de uso.

VIVIMOS EN UN MAR DE DATOS

Llamamos *Big Data*⁽²⁾ a datos muy grandes, estructurados o no, estáticos o dinámicos, simples o complejos, que exigen formas innovadoras de procesado para proporcionar una mejor comprensión y facilitar la toma de decisiones.

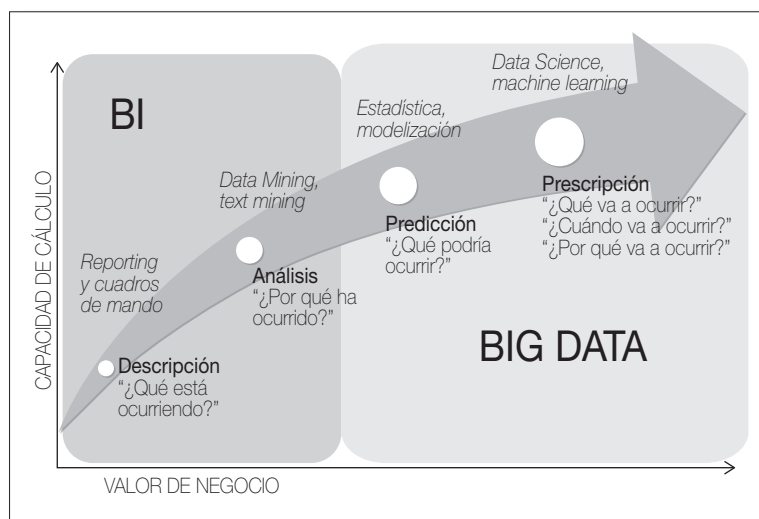


FIGURA 1. La tecnología *Big Data* permite no sólo explicar situaciones y sus causas, sino predecirlas y aportar soluciones antes de que el problema se manifieste.

Big Data es una evolución del *Business Intelligence* (BI), utilizado desde hace tiempo por los gestores de las grandes empresas para hacer sus organizaciones más eficaces y eficientes, mediante herramientas de soporte a la toma de decisiones. Lo novedoso del *Big Data* es que, a diferencia del BI, permite procesar información no estructurada (lenguaje natural, sensores, redes sociales, biomedidas) y también que podemos crear sistemas predictivos que anticipen situaciones futuras con garantías (ver figura 1).

¿De dónde salen todos esos datos que podemos utilizar para investigar mediante el *Big Data*? De todas partes. En primer lugar, vivimos en un mundo hiperconectado en el que cada vez se genera más información, cada vez se transportan mayores volúmenes de información en las transacciones de datos de empresas y organizaciones. Por otro lado, la segunda gran disrupción se ha producido alrededor de las máquinas. Vivimos en un mundo donde cualquier dispositivo puede disponer de capacidad para transmitir información en tiempo real. Hay dos grandes bloques generadores de información:

- La huella digital que dejan los usuarios a través de sus dispositivos, cada vez más numerosos (en 2020 se prevé que cada persona dispondrá de 10 dispositivos).
- La explosión del "Internet de las Cosas" que permitirá capturar datos en tiempo real de todo tipo de dispositivos, sensores y actuadores (biomedidas, meteorológicos, ambientales,...).

En 2014 los estudios establecían que un 61,5% del tráfico de datos generado no tenía ninguna interacción humana. Este tráfico aumentará exponencialmente en los próximos años ya que cada vez habrá más máquinas conectadas entre sí. La previsión dice que en 2020 se llegarán a 50.000 millones de dispositivos conectados.

El reto es sacar el valor máximo a esta información⁽³⁾. La era *Big Data* es una de las mayores oportunidades de la industria tecnológica en los próximos años. *Big Data* brinda la oportunidad de analizar las ingentes cantidades de información que se procesan diariamente. Pero no se trata únicamente de analizar la información actual, sino de utilizar sobre ella simulación, predicción, optimización y otras técnicas analíticas que nos sirvan para conseguir el valor diferencial que aporta *Big Data*, y que estriba en tres pilares fundamentales:

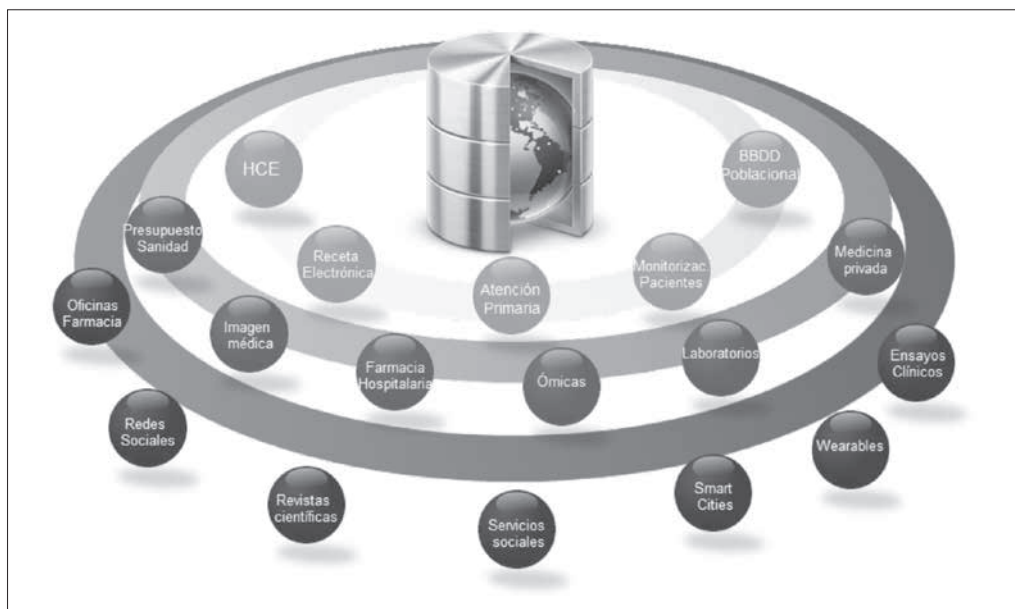


FIGURA 2. En *Big Data* Sanitario, las fuentes de información tienen orígenes muy diversos.

- Identificar correlaciones ocultas entre las variables estudiadas para explicar y conocer los problemas que se quieren resolver.
- Predecir comportamientos y situaciones futuras.
- Determinar la variabilidad de los parámetros estudiados.

BIG DATA Y SUS APLICACIONES EN SANIDAD

En un sector como el sanitario, con gran dispersión de información y abundantes datos no estructurados, *Big Data* tiene mucho que aportar⁽²⁾. Gran parte de la información relevante relacionada con la salud no está en los sistemas sanitarios, o está en forma no estructurada (por ejemplo, los informes médicos escritos en formato texto). Incluso dentro de los sistemas sanitarios, la gran dispersión de sistemas existente dificulta el análisis de la información. En la figura 2 podemos observar la gran cantidad de posibles fuentes de información que pueden aportar valor al *Big Data* Sanitario. Si sabemos agrupar y tratar toda esta información, tendremos una herramienta muy poderosa tanto desde el punto de vista de la práctica de la medicina como desde la investigación clínica.

La sociedad entera se beneficia de este nuevo concepto: ciudadanos, administraciones, entidades sociosanitarias públicas y privadas, industria, etc. La enorme capacidad del *Big Data* Sanitario se refleja en todos los ámbitos sanitarios. Aunque podemos ver un pequeño número de casos de uso del *Big Data* Sanitario en la figura 3, la lista de posibles aplicaciones es infinita. Podríamos clasificarlo en tres categorías: soporte a la decisión clínica, soporte a la gestión hospitalaria y soporte a la investigación.



FIGURA 3. Las aplicaciones del *Big Data* Sanitario son innumerables y muy relevantes.

REAL WORLD DATA EN SANIDAD

La herramienta más potente de soporte a la investigación clínica mediante *Big Data* es el denominado *Real World Data* (RWD), o lo que es lo mismo, el análisis de la información proveniente de un entorno real no controlado⁽⁴⁾. La base del RWD en Sanidad es el estudio observacional basado en datos reales obtenidos de la práctica clínica diaria, es decir, capturar la información existente en los sistemas (mayoritariamente sanitarios) y analizarla para descubrir nuevos patrones, correlaciones y situaciones que provocan una disminución en la eficacia del principio activo. Los resultados de este estudio pueden servir para mejorar el fármaco y sus aplicaciones, retroalimentando así el ciclo de la investigación con el fin de obtener finalmente productos óptimos para el tratamiento de las patologías.

A día de hoy, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) establecen la eficacia y seguridad de los fármacos, y son la única vía para registrar primero, y prescribir después, con garantías un principio activo. Sin embargo, el entorno reducido y controlado en el que se desarrollan los ECAs no garantiza que en “la vida real” se obtengan idénticos resultados a la hora de medir la efectividad del fármaco. La amplia casuística de pacientes y múltiples factores (patológicos, ambientales, educacionales,...) hacen probable una disminución en el número de personas para las que el tratamiento es eficaz.

No se trata de sustituir los ECA por el RWD, sino de enriquecer la investigación clínica con nuevas herramientas proporcionadas por la tecnología, aumentando el conocimiento sobre la seguridad y efectividad de los fármacos en estudio. Es decir, los ECA miden la seguridad y efectividad del nuevo principio activo, mientras que el RWD mide la eficiencia del fármaco en un entorno global. La combinación de ambas herramientas proporcionará fármacos más seguros y efectivos para los pacientes, lo que redundará también en una mayor confianza de la sociedad en la industria farmacéutica. También la administración se beneficiará de esta simbiosis, ya que permitirá ajustar el precio de mercado de los nuevos tratamientos, combinando la eficacia y la efectividad real en lo que se denomina “Modelo de fijación de precios en base al valor”, es decir, el precio se fija en base a los resultados reales en salud, en lugar de basarse en el coste o en la demanda.

RETOS DE REAL WORLD DATA

Aunque ya se están dando los primeros pasos, queda un importante camino por recorrer hasta que podamos utilizar el RWD como herramienta de validación clínica. Para ello, es necesario que la administración, los profesionales, la industria y los pacientes superen determinadas barreras⁽⁵⁾.

- 1) **Cambio cultural.** Es necesario que todos los agentes sean conscientes de la inmensa aportación del RWD a la investigación clínica, y que cada uno conozca su papel en el desarrollo de esta innovación en la ciencia médica.
- 2) **Tecnología.** La falta de interoperabilidad de los sistemas sanitarios ha dificultado hasta ahora la recogida de información. La historia clínica de un paciente se encuentra fragmentada en diferentes sistemas, y no es fácil agruparla y obtener una visión única del paciente. La nueva tecnología *Big Data* puede facilitar esta labor, si bien se necesita dotar de recursos presupuestarios a la Sanidad para completar esta tarea.
- 3) **Legislación.** La legislación actual en lo que se refiere al tratamiento de datos personales (LOPD) es insuficiente para asegurar el uso de los datos masivos anonimizado⁽⁶⁾. Esto es especialmente crítico en el caso de los datos de salud. El nuevo reglamento europeo de diciembre de 2015⁽⁷⁾ parece que empieza a tener en cuenta que los datos agregados y anonimizados necesitan también un tratamiento especial con el fin de preservar la intimidad y privacidad de los ciudadanos. También es necesario adaptar la legislación relacionada con la bioética, para que los estudios realizados mediante RWD cumplan los aspectos éticos ligados a su uso, y al mismo tiempo capaciten a los agentes para mejorar la práctica clínica y el uso eficiente de los recursos.

EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA EN ESTA NUEVA ETAPA

Los comités de ética, tanto asistenciales como de investigación, juegan un papel vital en el mundo sanitario. Cada uno en su ámbito, se encargan de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen y de ofrecer garantía pública al respecto⁽⁸⁾. Hasta ahora, los comités de ética en investigación y asistenciales se ocupaban de aspectos totalmente diferenciados, y sus instrumentos básicos de trabajo también lo eran: el Protocolo de Ensayo Clínico en el caso de los CEIC, y la Historia Clínica para los CEAS. La entrada del RWD difumina esa separación. Cuando se quieren abordar proyectos de este tipo, la información en estudio no está diferenciada, los datos suelen estar anonimizados y, por consiguiente, el tratamiento ético de los proyectos de investigación no puede hacerse de la misma manera que antes.

Por un lado, al estudiarse comportamientos reales no inducidos no se influye directamente en la salud de las personas, lo que *a priori* garantiza los principios de equidad y protección al paciente. Sin embargo, sí hay que tener mayor precaución a la hora de controlar y evaluar los objetivos de los estudios realizados en RWD, para evitar propósitos no éticos o intereses individuales de los investigadores e instituciones que promueven estos estudios. La información es muy valiosa (se dice que el *Big Data* es el nuevo petróleo) y pueden existir muchos intereses que entren en conflicto con los principios éticos de la investigación y la práctica clínica.

Por otro lado, la gestión del consentimiento informado debe modificarse sustancialmente en este nuevo entorno. En los proyectos de RWD lo usual es crear repositorios de informa-

ción agregada y normalizada (denominados *data lake*), que luego utilizan diferentes grupos de investigación o clínicos (mediante la aplicación de determinados algoritmos), para obtener las respuestas a las cuestiones planteadas en sus estudios. Como ya se ha comentado, estos repositorios contienen la información de salud de forma agregada, normalizada y anonimizada, por lo que es imposible diferenciar si en un determinado caso de estudio se está utilizando la información de un paciente concreto. Es obvio que el paciente no puede firmar un consentimiento informado cada vez se haga uso de la información del *data lake* con el fin de llevar a cabo un estudio por si acaso su información es utilizada. Sería deseable, pues, que el paciente conozca y acepte incorporar sus datos de salud al *data lake*, sabiendo que cuenta con todas las medidas adecuadas para garantizar no solo su anonimato en el *data lake*, sino también que todos los estudios RWD que utilicen ese repositorio cumplirán con todas las reglas de la ética y la legalidad vigentes en todo momento. Es en este punto donde los Comités de Ética juegan un papel fundamental, como garantes del cumplimiento de los principios éticos y legales de cualquier proyecto de investigación clínica y como guardianes de buenas prácticas médicas, aun en una casuística tan compleja como los proyectos con RWD.

En definitiva, los Comités de Ética tienen un papel muy relevante a la hora de custodiar los valores de la investigación y la práctica asistencial en este nuevo escenario, y al mismo tiempo es preciso que experimenten una evolución en su forma de trabajar para adaptarse a las nuevas necesidades que van surgiendo en torno a esta revolución tecnológica que, sin lugar a dudas, cambiará la forma de trabajar en el entorno sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valero M. El estado del arte del Big Data & Data Science. La revolución de los datos. Revista de Ciencias y Humanidades de la Fundación Ramón Areces. Diciembre 2015, 49-54.
2. López López V. Big Data Sanitario: el acelerador del conocimiento y la decisión clínica. Ebook "Big Data, el poder de convertir datos en decisiones". Disponible en: <http://aunclidelastic.blogthinkbig.com>. Telefónica, 2016; 17-19.
3. Moro E. Big Data y análisis predictivo. Revista de Ciencias y Humanidades de la Fundación Ramón Areces. Diciembre 2015, 67-71.
4. López López V. Big Data en Sanidad, clave en la creación de tratamientos eficaces y eficientes. Ebook "Big Data, el poder de convertir datos en decisiones". Disponible en: <http://aunclidelastic.blogthinkbig.com>. Telefónica, 2016; 20-23.
5. Del Llano Señarís JE, Del Diego Salas J, Recalde Manrique JM. Aportación del Real World Data (RWD) a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes. Fundación Gaspar Casal, 2014.
6. Martínez R. Ética y privacidad de los datos. Revista de Ciencias y Humanidades de la Fundación Ramón Areces. Diciembre 2015, 86-91.
7. REGLAMENTO (UE) N° 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). Diario Oficial de la Unión Europea 4.5.2016.
8. Galende I, et al. Guías operativas para los CEIC. Evaluación de ensayos clínicos. Madrid: Fundación Astra Zeneca; 2006.

An abstract graphic of a molecular structure, composed of interconnected circles of varying sizes and shades of gray, resembling a network or a chemical molecule. It is positioned in the bottom right corner of the page.

Comunicaciones



Tarjeta de paciente e información al médico de familia en los ensayos clínicos

María Acer Puig, Montserrat Solanilla Puértolas, Javier Gómez Arbonés, Joan A. Schoenenberger Arnaiz
CEI del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. Departamento de Medicina (Universidad de Lleida).

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos son procedimientos de investigación experimental, que por su trascendencia científica y repercusión sobre las personas, están regulados por normativas nacionales e internacionales. Estas normativas, declaraciones y textos jurídicos, delimitan aspectos metodológicos, éticos y legales concretos, que deben ser valorados por un comité independiente (Comité Ético de la Investigación: CEI) que asegure su cumplimiento y el adecuado balance riesgo-beneficio para los pacientes.

Uno de los principios éticos que rigen los ensayos clínicos es el de autonomía, que condiciona la participación de las personas en un ensayo a que éstas expresen voluntariamente su aceptación a participar, una vez han sido informadas y han entendido las bases del estudio y sus posibles efectos y riesgos. Los documentos “Hoja de Información al Paciente” (HIP) y “Consentimiento informado” (CI) están regulados por diferentes normativas estatales, y tienen la consideración de documentos médico-legales.

Uno de los aspectos que valoran los CEI es justamente la HIP y la obtención del CI, y que el paciente es consciente de su participación en el estudio, conoce las bases del mismo y los posibles riesgos que asume.

Ante determinadas circunstancias (reacciones adversas a la medicación del estudio, patología intercurrente, etc.), el conocimiento del estudio por parte del paciente participante y las explicaciones que éste pueda dar al personal sanitario serán fundamentales para una adecuada respuesta y una asistencia de calidad.

En algunos casos, se proporciona a la persona un documento identificativo de participación en el ensayo clínico o “tarjeta de paciente” que contiene información básica sobre el estudio, y –eventualmente– números de teléfono o direcciones de contacto para que los profesionales sanitarios puedan acceder a información complementaria sobre la medicación del ensayo, grupo asignado al paciente, o procedimientos o actuaciones para dar respuesta a los posibles problemas derivados de la participación en el ensayo.

Si bien la HIP y el CI de los pacientes participantes en los ensayos clínicos son aspectos regulados y revisados por los CEI la existencia de las tarjetas de participación no es constante, así como tampoco dípticos, o documentos-resumen de información al paciente sobre el estudio en el que está participando.

La información al médico de familia también es un tema que es tratado de forma heterogénea en los ensayos clínicos. Este es un aspecto fundamental en muchos ensayos para asegurar una adecuada calidad del proyecto, y –sobre todo– para reconocer, evitar y –eventualmente– tratar complicaciones y efectos adversos en los pacientes participantes.

En algunos casos se indica al paciente que muestre su “tarjeta de paciente”, si dispone de ella, a los médicos y enfermeras que les atiendan fuera del ensayo clínico. En ocasiones, los responsables del ensayo clínico se comprometen a informar al médico de familia y/o sugieren al paciente que lo haga él mismo. En otras, se pueden emplear sistemas informáticos, campos informativos o alarmas en la historia clínica informatizada que advierten al médico de la participación del paciente en un ensayo clínico cuando accede a la historia del sujeto. Pensamos que es importante que los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes participantes en ensayos clínicos conozcan esta circunstancia, se disponga de un sistema de información eficaz y sean sabedores de las características del proyecto que deben ser tenidas en cuenta asistencialmente, para evitar transgresiones del protocolo y reconocer reacciones adversas asociadas a la medicación. Esto aumenta la seguridad para los pacientes y la calidad del ensayo.

Si bien estos son temas que son debatidos de forma recurrente en los CEIs, existen pocos estudios que aporten información acerca del estado de la cuestión.

OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es cuantificar y analizar qué ensayos clínicos con medicamentos proporcionan tarjetas de identificación a los pacientes incluidos en estos ensayos y, por otra parte, analizar los procedimientos contemplados para informar a los médicos de familia y profesionales sanitarios que atienden los sujetos participantes en estos ensayos clínicos.

Concretamente nos hemos centrado en:

1. Cuantificar el porcentaje de ensayos clínicos que proporcionan tarjeta identificativa de participación a los pacientes, y si la existencia de esta tarjeta se especifica en la hoja de información al paciente.
2. Analizar si en la hoja de información al paciente de los diferentes ensayos clínicos se contempla la opción de informar al médico de familia.
3. En caso de que se contemple esta posibilidad de informar a los médicos de familia, saber el procedimiento empleado y/o sobre quién recae esta responsabilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos analizado los protocolos y las HIP de 37 ensayos clínicos en fase II o III aprobados por nuestro CEI y realizados en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida en los últimos dos años.

Se ha revisado la documentación presentada en el CEI por los promotores, y hemos registrado los estudios en los que se entregaba una tarjeta identificativa a los pacientes. También se han revisado las HIP y se ha analizado si se informaba de la existencia, y modo de uso de la tarjeta de participación en el texto.

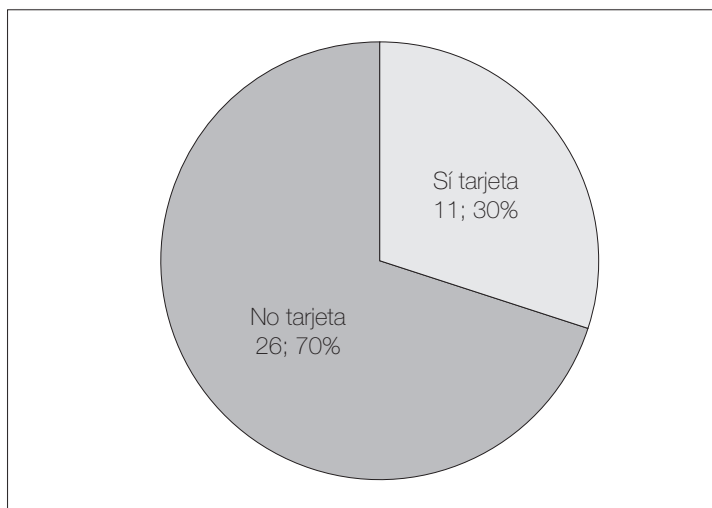


FIGURA 1. Ensayos en los que en la HIP se informaba de la existencia de una tarjeta de participación en el ensayo.

Por otra parte, hemos analizado en qué ensayos se contemplaba la posibilidad de informar de la participación del paciente en el ensayo al médico de familia, y el modo de hacerlo, y si esta información aparecía detallada en la HIP.

RESULTADOS

En 11 de los 37 ensayos clínicos valorados (29,73%) figura en la HIP que se proporcionaba a los pacientes una tarjeta informativa sobre la participación en el ensayo clínico. En estos casos, se solía recomendar que se llevara encima en todo momento y que se mostrara a todo personal sanitario que atendiera al paciente. En los 26 estudios restantes (70,27%) no figuraba en la HIP que se proporcionaba a los pacientes ninguna tarjeta o documento adicional (Fig. 1). En dos ensayos clínicos, aunque en la documentación del estudio se indicaba que se proporcionaba una “tarjeta de participación” al paciente, no se hacía mención a la misma en la HIP. En dos ensayos, se indicaba al paciente que debía devolver la tarjeta de participación al finalizar el ensayo clínico.

En la HIP al paciente la tarjeta de participación se denomina como “tarjeta”, “tarjeta de identificación”, “tarjeta de emergencia”, “tarjeta de paciente”.

El texto informativo en relación a la misma suele ser claro y del estilo:

“Se le entregará una tarjeta de identificación en la que se señalará que está participando en este estudio clínico. Lleve siempre esta tarjeta con usted y muéstresela a todo médico o personal de enfermería que pueda atenderle”

“Confirmando que he recibido una tarjeta de alerta del sujeto con la información de contacto del médico del estudio. Acepto llevar esta tarjeta en todo momento y devolverla al final del estudio”

“Se le entregará una tarjeta para contacto en caso de urgencia, que contendrá instrucciones para garantizar el acceso a un asesoramiento médico en caso de que surjan preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio. Deberá llevar esta tarjeta en todo momento y enseñársela a cualquier médico o enfermera que le atienda. Deberá devolverla al final del estudio”

“Recibirá una tarjeta de identificación del estudio que deberá llevar siempre con usted por si se presenta una urgencia”

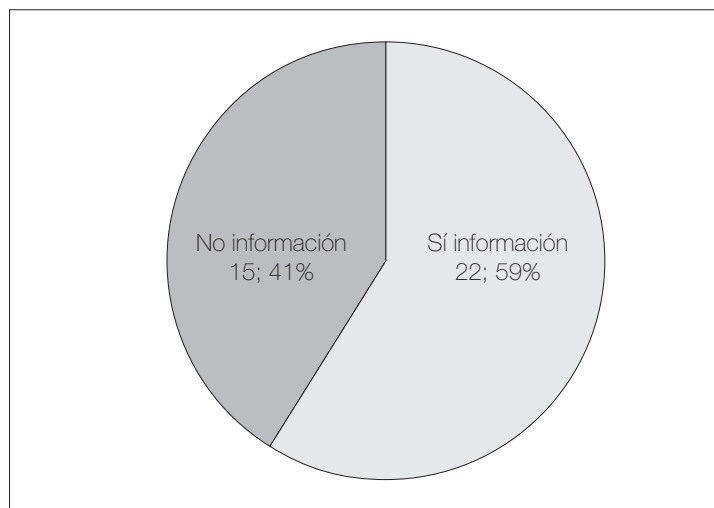


FIGURA 2. Ensayos en los que se proporciona al médico de familia información sobre que el paciente participa en un ensayo clínico.

En 22 de los 37 ensayos clínicos revisados (59,46%) se explicita en la HIP la posibilidad de informar específicamente al médico de familia de la participación del paciente en el ensayo. En los 15 ensayos restantes (40,54%), no se hace mención a ninguna relación ni contacto con el médico de familia del paciente participante. (Fig. 2)

En los casos en que contempla la comunicación con el médico de familia u otros profesionales sanitarios, las formas y mecanismos de hacerlo son variadas. En 7 ensayos, se anima a que el propio paciente consulte con otras personas aspectos relacionados con el estudio y que informe/consulte con su médico; y en dos casos se entrega una carta al paciente para que él mismo la haga llegar a su médico de familia.

En la HIP de 15 ensayos clínicos se indica al paciente que los responsables del ensayo informarán al médico de cabecera de la participación del paciente en el ensayo clínico y que para ello solicitan su autorización; en 7 de ellos se especifica además que los responsables del ensayo clínico pueden dirigirse a otros médicos o al médico de familia que estén tratando al paciente para obtener sus antecedentes médicos u otros datos necesarios para la investigación.

Algunos ejemplos representativos del redactado son:

"Es posible que desee informar del estudio a su médico de familia, quien también podría responderle algunas de sus preguntas"

"Siempre con su permiso, informaremos a su médico de cabecera de que usted está participando en este estudio y le facilitaremos detalles sobre el tratamiento y las pruebas que se le realizarán. En el documento de consentimiento informado se le pedirá específicamente que acceda a ello",

"Es conveniente que informe a su médico de familia o a cualquier otro médico al que consulte durante el ensayo clínico, que no sea el investigador responsable de su tratamiento, sobre su participación en este ensayo clínico"

"Por su propia seguridad, es posible que el médico del estudio deba dirigirse a otros médicos que le estén tratando para obtener sus antecedentes médicos u otros datos necesarios"

"Se informará a su médico de familia acerca de su participación en este ensayo, si usted está de acuerdo"

"Si le están tratando otros médicos, tiene que informarles de su participación en este ensayo"

TABLA I.

Ámbito del ensayo clínico	Total	% del total	Tarjeta de participación	% del ámbito	Información a los sanitarios	% del ámbito
Oncología	19	51,4%	4	21,1%	11	57,9%
Endocrinología y nutrición	5	13,5%	2	40,0%	4	80,0%
Neumología	3	8,1%	2	66,7%	2	66,7%
Medicina intensiva	3	8,1%	0	0,0%	0	0,0%
Neurología	2	5,4%	2	100,0%	2	100,0%
Medicina Interna	2	5,4%	0	0,0%	1	50,0%
Hematología y hemoterapia	2	5,4%	1	50,0%	1	50,0%
Nefrología	1	2,7%	0	0,0%	1	100,0%
Total	37	100,0%	11		22	

"Si usted lo desea, su médico de cabecera será informado de su participación en este estudio, para lo cual se le entrega a usted una carta informativa para que se la haga llegar"

"Accedo a que se informe a mi médico de cabecera de mi participación en este estudio y a que se le pida información médica sobre mí, en caso de que mi médico del estudio no sea mi médico de cabecera"

"Acepto que se informe a mi médico de familia, si procede, de mi participación en este ensayo. El personal del estudio también podrá ponerse en contacto con mi médico de familia en caso de que se pierda el contacto conmigo durante el estudio"

En la tabla I se resume el ámbito de los ensayos clínicos analizados y el número de ellos que en la HIP figura que proporcionan tarjeta identificativa de participación o se pretende establecer alguno tipo de contacto informativo con los profesionales sanitarios que pueden atender al paciente.

DISCUSIÓN

Se ha objetivado que apenas una tercera parte de los ensayos proporcionan a los pacientes participantes en ensayos clínicos una tarjeta identificativa. Esto significa que en la mayoría no existe esta tarjeta, lo que implica que si el paciente requiere asistencia médica en algún momento, los profesionales que le atiendan deberán obtener, si es posible, la información del propio paciente. En nuestra opinión esto puede perjudicar a los pacientes y su seguridad, ya que se pueden prescribir fármacos contraindicados o no saber interpretar signos que pueden ser efectos secundarios del fármaco estudiado.

Pensamos que de la utilización de la tarjeta informativa se podría sacar mucho más provecho, ya que es un sistema de información muy cómodo que proporciona la información necesaria para la correcta atención de los participantes. Es un medio informativo fácil de usar,

económico y que necesita de no mucha colaboración por parte de los pacientes, ya que solo tienen que llevarla encima y enseñarla cuando reciban atención médica.

En cuanto a la información que se proporciona a los médicos de atención primaria, creemos que es muy importante que éste conozca la participación de un paciente en un ensayo clínico. Como hemos podido ver en los resultados, la mayoría de ensayos clínicos en que se considera importante informar al médico de familia, se comprometen en los consentimientos a informarles a través del médico del estudio (tras solicitar el permiso al paciente). Quedaría, en este estudio, por comprobar si esta información llega realmente a atención primaria.

En otros ensayos se considera que los pacientes pueden informar a su médico de familia “si lo desean”. Esto deja la decisión a criterio del paciente de informar o no al médico de familia. En estos casos, según la implicación, conocimiento, y situación del paciente, puede que el médico sea o no informado de la participación en el ensayo.

Probablemente una buena manera de transmitir la información acerca de la participación de los pacientes en ensayos clínicos a los diferentes profesionales sanitarios que les atienden, es por medio de la historia clínica informatizada. Debería figurar una alarma de participación, información básica y pública del ensayo y, quizás, una copia de la HIP y del consentimiento informado, ya que suele resumir de forma clara y sintética los aspectos más relevantes del proyecto y los riesgos y problemas asociados que pueden derivarse de la participación en el ensayo clínico.

Por último destacar que en los ensayos de ámbito oncológico, por sus características, cabría esperar una mayor frecuencia del uso de la tarjeta, hecho que no se ha observado en nuestro estudio. En cambio, sí que son los que en mayor proporción (casi la mitad) se pretende establecer un contacto informativo con el médico habitual del paciente.



Evolución del tipo de investigaciones en atención primaria

Laia Barrachina Bonet, Vicente Gil Guillen, Javier Díez Domingo
CEIC Corporativo de Atención Primaria de la Comunitat Valenciana.

INTRODUCCIÓN

Uno de los requisitos ineludibles para desarrollar una investigación con seres humanos es la obtención de un dictamen favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (o Comité de Ética de la Investigación, en su caso) acreditado, tal como se establece a nivel europeo y nacional⁽¹⁻⁵⁾.

Así, en la Comunitat Valenciana existe el Comité Ético de Investigación Clínica corporativo de Atención Primaria de la Comunitat Valenciana (CEIC APCV), que fue constituido en diciembre de 2009 y está adscrito a la Conselleria de Sanitat, aunque en el ejercicio de su función decisoria es independiente de cualquier órgano de la Administración Pública. Su ámbito de actuación es multicéntrico, es decir, evalúa las investigaciones que se realizan en los centros de atención primaria de toda la Comunidad Valenciana⁽⁶⁾.

Como todos los Comités de Ética de la Investigación, las funciones del CEIC APCV son evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales, así como el balance beneficio/riesgo de los sujetos sometidos a investigación, emitiendo un informe sobre la decisión resultante, además de realizar un seguimiento del desarrollo del estudio desde su inicio hasta la recepción del informe final.

El tipo de investigaciones que evalúa el CEIC APCV son todas las que conciernen a intervenciones en seres humanos relacionadas con medicamentos y productos sanitarios, esto incluye a los ensayos clínicos (EE.CC.) y los estudios observacionales que recogen información sobre medicamentos, denominados estudios posautorización observacionales (EPA).

Por otra parte, también se evalúan los estudios que, por las características en su diseño o metodología, utilizan datos de salud de pacientes y precisan acceder a información de las historias clínicas^(6,7). En nuestro ámbito la explotación de datos en salud es la base de muchos proyectos de investigación (PI) que se desarrollan dentro del marco docente de las Universidades como desarrollo de trabajos de final de grado, máster o estudios de posgrado.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Tal y como marca la normativa autonómica al respecto, el CEIC APCV debe evaluar preferentemente los EE.CC., EPA y PI que se llevan a cabo en los centros de atención primaria de la Comunitat Valenciana⁽⁸⁾. Por ello, su actividad evaluadora puede ser indicativa de la actividad

de la investigación en atención primaria en toda la Comunitat. En este sentido, desde la experiencia del CEIC APCV se ha intuido un cambio en el tipo de protocolos de investigación que se evalúan para ser desarrollados en el ámbito de atención primaria, de tal modo que se ha decidido realizar un análisis de los protocolos evaluados a lo largo de 5 años. Así, el objetivo de este análisis es comprobar existen variaciones en el tipo de protocolos evaluados desde 2010 a 2014 para su realización en el ámbito de atención primaria en la Comunitat Valenciana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha desarrollado un estudio observacional retrospectivo de todos los protocolos evaluados por el CEIC APCV desde enero de 2010 a diciembre de 2014. Para el análisis, en cada periodo anual, se han cuantificado el tipo de protocolos evaluados teniendo en cuenta los EE.CC. con medicamentos, los EPA clasificados en sus diferentes tipos por la AEMPS y los PI, entre los que se incluyen los estudios basados en la explotación de datos de salud a partir de los sistemas de información disponibles, o sea, en los que se que precisa revisión de historias clínicas.

A su vez, se han diferenciando si se han gestionado como solicitudes de evaluación inicial o enmiendas a protocolos ya aceptados. Se han excluido los sub-estudios genéticos incluidos en los EE.CC. y las investigaciones con productos sanitarios.

Los datos se han recogido de las actas de las reuniones celebradas, y de las memorias de actividad del CEIC APCV a lo largo de los 5 años observados tras obtener los permisos correspondientes.

De este modo las variables recogidas para realizar el análisis han sido:

- Nº de solicitudes iniciales de EE.CC. evaluadas en cada periodo anual.
- Nº de enmiendas de EE.CC. evaluadas en cada periodo anual.
- Nº de solicitudes iniciales de EPA evaluadas en cada periodo anual.
- Nº de enmiendas evaluadas de EPA en cada periodo anual.
- Nº de solicitudes iniciales de PI en cada periodo anual.
- Nº de enmiendas evaluadas de PI en cada periodo anual.

Además, se ha calculado el:

- Porcentaje que representa la evaluación de propuestas de EE.CC. respecto al total de evaluaciones en cada periodo anual.
- Porcentaje que representa la evaluación de propuestas de EPA respecto al total de evaluaciones en cada periodo anual.
- Porcentaje que representa la evaluación de propuestas de PI respecto al total de evaluaciones en cada periodo anual.

RESULTADOS

A lo largo de los 5 años observados (2010-2014), se han tratado 173 procesos de evaluación, 85 solicitudes iniciales y 88 solicitudes de enmienda.

En el análisis cuantitativo de la evolución temporal de cada tipo de estudio se ha realizado por separado para los ensayos clínicos con medicamentos, los estudios posautorización observacionales y los proyectos de investigación, incluyendo los basados en la explotación

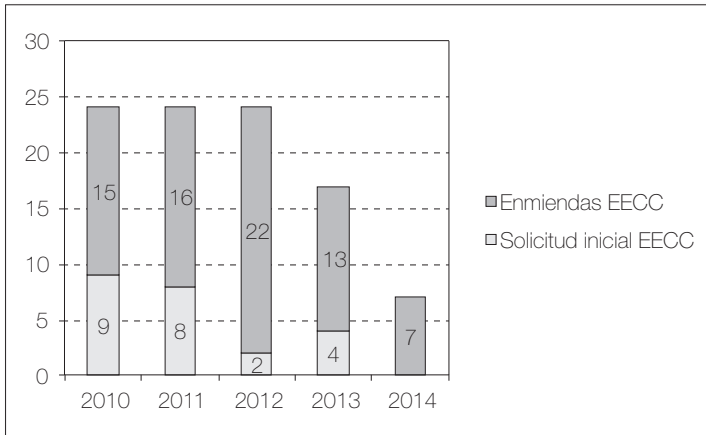


FIGURA 1. Evolución temporal (2010-2014) de las evaluaciones de ensayos clínicos por el CEIC APCV.

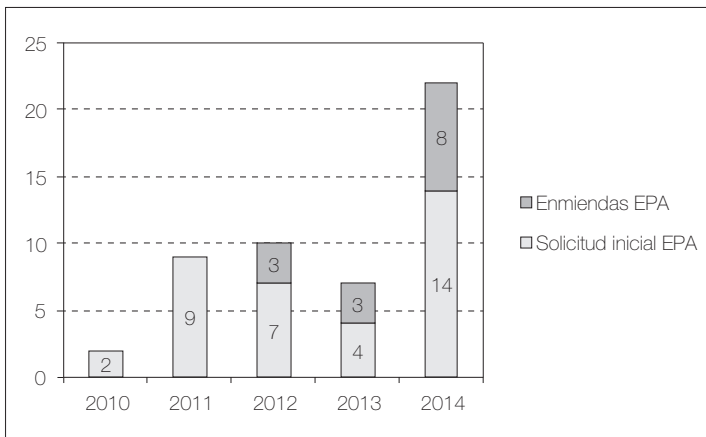


FIGURA 2. Evolución temporal (2010-2014) de las evaluaciones de Estudios posautorización de tipo observacional (EPA-LA, EPA-AS, EPA-SP, EPA-OD y No-EPA) por el CEIC APCV.

de datos de salud; se ha identificado en cada caso las que trata de una solicitud inicial o de una enmienda a un protocolo ya aceptado.

En la figura 1 se muestra la evolución temporal en la evaluación de EE.CC. En cada periodo anual se muestran las evaluaciones relacionadas con EE.CC. y se indican los gestionados como solicitud inicial o como enmienda.

A partir del 2012 el volumen de EE.CC. evaluados disminuye, pasando de cifras superiores a las 20 evaluaciones durante los 2010, 2011 y 2012 a un total de 7 evaluaciones de EE.CC. ya puestos en marcha en 2014.

En el caso de los EPA, en los que se incluyen los clasificados por la AEMPS como EPA-LA, EPA-AS, EPA-SP, EPA-OD, No-EPA, la actividad evaluadora es la que se muestra en la figura 2. También se reflejan en cada periodo anual, las evaluaciones relacionadas con EPA según si se han gestionado como solicitud inicial o como enmienda.

A lo largo del periodo observado se evidencia un incremento en la evaluación de este tipo de estudios, de 2 solicitudes iniciales en 2010 a 14 en 2014, habiéndose cuadruplicado su volumen total a partir de 2011. Cabe destacar que la evaluación de solicitudes iniciales es mayor que la de enmiendas en todos los casos.

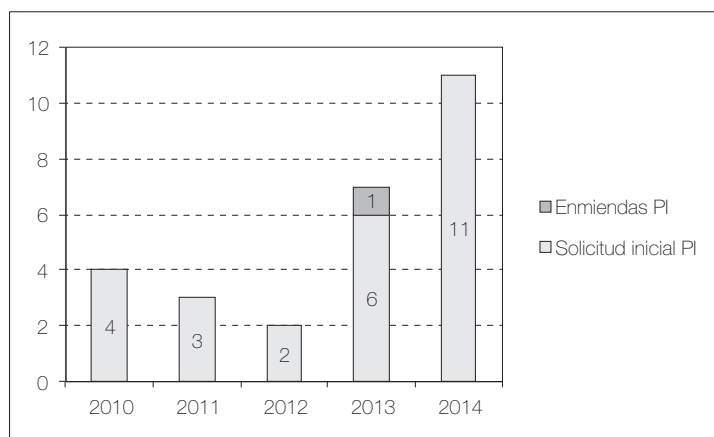


FIGURA 3. Evolución temporal (2010-2014) de las evaluaciones de proyectos de investigación por el CEIC APCV.

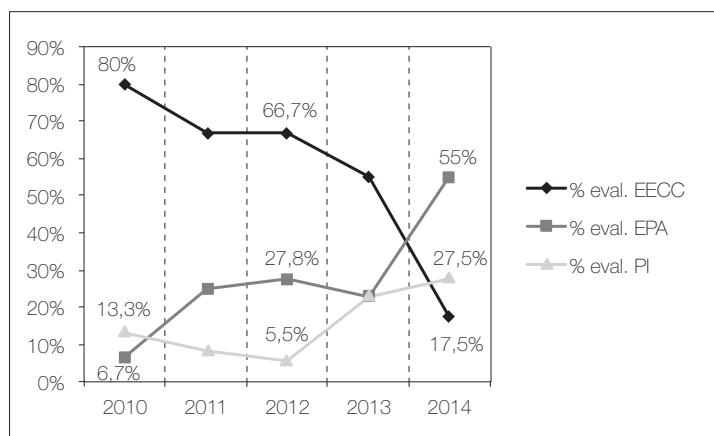


FIGURA 4. Evolución anual del porcentaje de las evaluaciones de cada tipo de estudio evaluado.

Para el caso de los proyectos de investigación la evolución temporal se detalla en la figura 3. Como en los anteriores casos, se muestran las evaluaciones relacionadas con proyectos de investigación, y se indican los gestionados como solicitud inicial o como enmienda.

Aunque el volumen de la evaluación de este tipo de estudios es la minoritaria, se refleja que –en los dos últimos años observados– se ha incrementado notablemente, y que en su mayoría se trata de solicitudes iniciales.

Como comparativa del tipo de evaluaciones tratadas a lo largo del periodo de observación se ha plasmado en la figura 4 la proporción de evaluación de EE.CC., EPA y PI dentro de cada periodo anual.

De este modo se muestra que en 2010 las evaluaciones relacionadas con EE.CC. suponían el 80% del total y en 2014 pasaron a representar el 17,5% del total, siendo en este último caso todas evaluación de enmiendas. Por el contrario, la evaluación de EPA aumentó desde un 6,7% en 2010 hasta un 55% en 2014, y en el caso de los PI el incremento fue desde un 13,3% a un 27,5%.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

A lo largo de los 5 años observados las propuestas de EE.CC. han disminuido, sobre todo las solicitudes iniciales, y se ha incrementado el número de EPA y PI. La disminución en los EE.CC. nuevos en atención primaria puede atribuirse a que se apuesta más por realizar modificaciones sobre los ensayos tal como la ampliación de centros, permitiendo aprovechar los recursos invertidos en la puesta en marcha. Por otra parte, el aumento de EPA y PI ha podido ser impulsado, tanto por la publicación a partir de 2009 de la normativa para su desarrollo, como por la normalización de los procedimientos para explotación de datos de las historias clínicas electrónicas, y el gestor de la prestación farmacéutica. Además, en los últimos años la realización de trabajos de fin de grado y posgrado en ciencias médicas, dentro los programas docentes, ha resultado en un gran volumen de proyectos de investigación de tipo observacional, basados en la explotación de datos en salud, lo que implica ser evaluados por un CEIC para garantizar tanto la justificación y metodología de la investigación, como la confidencialidad de los datos y los derechos de los pacientes.

Por tanto, la posibilidad de explotación de los datos en salud, y la publicación en los últimos años de la normativa en relación con el desarrollo de este tipo de investigaciones observacionales, parece ser una alternativa eficiente para la investigación en el ámbito de atención primaria, por lo que es razonable que las evaluaciones por parte de los CEIC de este tipo de estudios se haya incrementado en los últimos tiempos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001, 1529), 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 e uso humano. D.O.C.E., 1 de mayo de 2001; L121: 34-44.
2. Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014.
3. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los Ensayos clínicos con medicamentos. BOE 7 de Febrero de 2004; 33: 5429-43.
4. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE 24 de diciembre de 2015; 307: 121923-64.
5. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE 25 diciembre 2009; 310: 109761-75.
6. Resolución de 6 de febrero de 2012, de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud, por la que se modifica la Resolución de 15 de octubre de 2009, del Secretario autonómico de sanidad, por la que se establece el procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario del sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA-Gaia) (DOCV núm. 6719 de fecha 22.02.2012).

7. Nota informativa del Programa de Estudios clínicos con medicamentos y productos sanitarios de la Comunitat Valenciana (PECME). Estudios que tienen por objeto la obtención de datos del consumo y gasto de medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana. 28 de septiembre de 2011. Disponible: http://www.san.gva.es/documents/152919/170025/NOTA_INFORMATIVA_PECME_ESTUDIOS_DATOS_DE_CONSUMO_Y_GASTO_MEDICAMENTOS.pdf
8. Nota informativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios: "Aclaraciones a la Nota informativa Evaluación Investigación Clínica en Atención Primaria. 24 de marzo de 2010. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170025/aclaracionesnotainformativa.pdf>



Visita de verificación de las condiciones de realización de un estudio de investigación con telemedicina

María Rodríguez Velasco¹, Iciar Alfonso Farnós¹, Arantza Sáez de Lafuente Morínigo², Arantzazu Hernández Gil¹, Jon Iñaki Betolaza San Miguel³

¹Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E); ²Comisión de seguimiento (CEIC-E); ³Director de Farmacia del Dpto. de Salud (Gobierno Vasco).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco normativo

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB) establece que el Comité de Ética de la Investigación (CEI) correspondiente al centro, debe evaluar cualquier proyecto de investigación con seres humanos o su material biológico (art. 2 de LIB). Actualmente, las funciones de los CEI han sido asumidas, en la mayoría de los centros, por los CEIC, tal como se preveía en la Disposición Transitoria tercera de la LIB.

La LIB establece, además, el sistema de comprobaciones que, bajo la supervisión del CEI, deben efectuarse durante el curso de la investigación. En este sentido, el art. 25 dispone que el CEI tomará las medidas que sean oportunas con el fin de comprobar que la continuidad del proyecto está justificada, a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución. El propósito de esta comprobación tendrá como finalidad determinar:

- a) Si es necesario interrumpir la investigación o realizar cambios en el proyecto para que pueda continuar.
- b) Si los participantes en la investigación o, en su caso, sus representantes, deben ser informados sobre los acontecimientos que puedan ocurrir.
- c) Si es preciso contar con un consentimiento adicional de los participantes.

En cumplimiento de las exigencias normativas, los CEI deben garantizar la correcta realización de los estudios por ellos aprobados. Esta función de seguimiento se realiza evaluando los informes de seguimiento que los promotores e investigadores deben remitir a los CEI: informes de seguimiento (anuales o finales) o información sobre la publicación de los resultados; además los CEI pueden realizar visitas de verificación para comprobar las condiciones de realización de los estudios.

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, define los Comités de Ética de la Investigación (CEI) como *“órganos independientes y de composición multidisciplinar, cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto*

mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes". A su vez define como Comité de Ética de la Investigación con medicamentos un "Comité de Ética de la Investigación que además está acreditado de acuerdo con los términos de este real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios". En cumplimiento de esta norma los CEIC tienen dos años para acreditarse como CEIm; hasta este momento los CEIC continúan evaluando y realizando en seguimiento de cualquier proyecto de investigación, con o sin medicamentos.

1.2. Actividades de seguimiento realizadas por el CEIC de Euskadi

El Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E), adscrito a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, realiza la función de seguimiento de los estudios multicéntricos que se realizan en los centros sanitarios de la Comunidad Autónoma del País Vasco, a través de la comisión de seguimiento del CEIC-E, creada en 2009, cuya estructura y funcionamiento se definen en la orden de 14 de abril de 2014 del Consejero de Salud del Gobierno Vasco. Tal y como determina esta normativa, son funciones de la comisión de seguimiento:

- a) La formalización de propuestas metodológicas de seguimiento de los ensayos clínicos y estudios post-autorización de tipo observacional prospectivos, para su valoración y, en su caso, su aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del País Vasco.
- b) La realización del seguimiento de los ensayos y estudios, conforme a los procedimientos aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del País Vasco.
- c) El requerimiento a los investigadores para su adecuación, en caso de desviación, a la metodología previamente aprobada.
- d) La elaboración de informes periódicos sobre el estado de seguimiento de los ensayos y estudios.
- e) Aquellas otras funciones que le encomiende el Comité Ético de Investigación Clínica en relación al seguimiento de estudios y ensayos.

En las reuniones cuatrimestrales celebradas por la comisión de seguimiento se eligen los estudios que van a ser objeto de visitas de verificación de las condiciones de realización. En base a los acuerdos adoptados en esta comisión, el CEIC-E ha realizado, desde 2009, cuatro visitas de comprobación de las condiciones de realización de ensayos clínicos con medicamentos.

2. DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA

En la reunión de la comisión de seguimiento celebrada en septiembre de 2015 se decidió llevar a cabo, por primera vez, la verificación de las condiciones de realización de un proyecto de investigación con telemedicina.

En primer lugar se contactó con el investigador principal para solicitar su conformidad y explicarle los objetivos de la visita. Se informó al investigador, que el objetivo principal de esta iniciativa es contribuir a que los investigadores realicen proyectos de investigación biomédica cumpliendo los principios éticos y legales aplicables, aportando el asesoramiento pertinente respecto a las condiciones de obtención del consentimiento informado, manejo de la do-

cumentación, preservación de las condiciones de confidencialidad o mantenimiento de las condiciones de archivo de la misma.

El investigador aceptó colaborar en la realización de esta actividad, por lo que miembros de la comisión de seguimiento del CEIC-E realizaron la visita de verificación del estudio en la fecha con él acordada. Previamente se había remitido un correo electrónico informativo al Director Gerente del Hospital y al Jefe de Servicio correspondiente.

2.1. Realización de la visita

La visita comenzó con una reunión en el despacho del investigador principal, en la que, tras la presentación de los objetivos, se procedió a revisar los siguientes aspectos:

Archivo del estudio y condiciones de confidencialidad

El archivo del estudio se encontraba en el despacho del investigador, que reunía las necesarias condiciones de confidencialidad.

Documentación del estudio

Se examinaron los siguientes documentos custodiados en el archivo del investigador:

1. Aprobación por el CEIC: se encontraban correctamente archivadas, tanto la aprobación inicial del estudio como la aprobación de una enmienda al consentimiento.
2. Protocolo vigente
3. Correspondencia del estudio
4. Documentación de los pacientes.
5. Cuaderno de recogida de datos: No existía un cuaderno de recogida de datos como tal, ya que se trata de cuestionarios que rellenaban los pacientes. Dichos cuestionarios coincidían con la versión revisada por el CEIC-E.

Se observaron los siguientes hallazgos:

1. Documentación de los pacientes. Se verificó que la información contenida en los consentimientos informados coincidía con la reflejada en la versión aprobada por el CEIC-E, pero no tenían incluida la versión. Posteriormente al visualizar el documento en la pantalla del ordenador, se observó que la versión se encontraba en la parte final de cada hoja, por lo que muy probablemente la impresión originó su eliminación.
La participación de los pacientes en el estudio no estaba reflejada en la Historia Clínica. Por otra parte, se detectó que en algún consentimiento informado faltaba la firma del investigador.
2. Listado de colaboradores. No se encontró un listado de colaboradores.
3. Seguimiento del estudio. El CEIC-E no había recibido ninguna notificación/informe de seguimiento en sobre el estudio.

Reunión final

En la reunión final los representantes de la comisión de seguimiento del CEIC expusieron al investigador principal los hallazgos encontrados, le consultaron algunas dudas sobre la documentación examinada y le trasladaron las siguientes recomendaciones para futuros estudios:

- Debería incluirse siempre en la historia clínica electrónica, la información sobre la participación de los pacientes en cualquier proyecto de investigación.

- Los pacientes deben firmar la versión de consentimiento informado aprobada por el CEIC.
- Es imprescindible verificar la firma correcta de los consentimientos informados.
- Debe disponerse de un listado actualizado con las responsabilidades y las firmas de los colaboradores
- El investigador tiene la responsabilidad de enviar al CEIC los informes sobre la marcha de los estudios.

2.2. Realización de entrevistas a pacientes

El CEIC-E está certificado por AENOR, en cumplimiento de la norma ISO 9001:2008. En base a esta norma el comité debe verificar la satisfacción de los sujetos que participan en la investigación, como clientes prioritarios del CEIC-E.

Con objeto de llevar a cabo una medición de la satisfacción de los participantes en la investigación, y conocer si el proceso de obtención del consentimiento informado fue correcto, se planificó realizar entrevistas a los participantes en este estudio, siguiendo un cuestionario diseñado para tal fin.

Se consultó con el investigador la posibilidad de realizar entrevistas a algunos pacientes participantes en el estudio, en aras de verificar su satisfacción, conocer su opinión respecto al CEIC, y comprobar las condiciones de obtención del correspondiente consentimiento informado.

Como parte de los objetivos del proyecto, estaba pendiente la comprobación de la satisfacción de los participantes a través de un cuestionario telefónico programado a los 12 meses del inicio del estudio. Teniendo en cuenta que las entrevistas por parte del CEIC podrían haber sesgado el objetivo del estudio, se consideró adecuado posponer su realización hasta tener conocimiento de su finalización.

3. DISCUSIÓN

Las condiciones de realización de los ensayos clínicos con medicamentos son objeto de un seguimiento exhaustivo por parte de monitores, auditores o CEIC, tal y como exigen las normas de Buena Práctica Clínica. Sin embargo los proyectos de investigación muy frecuentemente son realizados sin una adecuada comprobación, tal y como exige la normativa vigente.

Según establece la *Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación*, del Comité Director de Bioética, los CEI deberían realizar el seguimiento del desarrollo de los proyectos de investigación que han aprobado con objeto de establecer si, a la luz de algún nuevo avance durante su realización, podría continuarse la investigación sin modificar la propuesta inicial, o si sería necesario introducir modificaciones en el proyecto, o, incluso tendría que ser interrumpida.

Desde el CEIC de Euskadi y dentro de los objetivos estratégicos de la Dirección de Farmacia, se pretende impulsar el seguimiento exhaustivo de los proyectos de investigación realizados en centros sanitarios de la Comunidad Autónoma. En este sentido, y como objetivo encuadrado en el plan de calidad del comité, se ha planteado como meta realizar una visita de verificación en –al menos– un estudio al año, con objeto de comprobar el cumplimiento de los aspectos metodológicos, éticos y legales, las garantías de confidencialidad de la información manejada y las condiciones de obtención del consentimiento informado. Este

seguimiento se realiza en cumplimiento de la Instrucción Operativa Específica “Comisión de Seguimiento” que permite responder de forma apropiada, ante cualquier información relevante que se reciba durante el desarrollo de un proyecto de investigación.

Por otra parte, se ha verificado el cumplimiento de los principios éticos y legales exigibles a un proyecto de investigación con telemedicina. Tal y como establece la Declaración de la AMM sobre la Ética de la Telemedicina, sólo podrán utilizarse los métodos de archivo y transmisión cuando se garantice el secreto y la seguridad.

4. CONCLUSIONES

En la visita realizada por el CEIC de Euskadi se ha concluido que el proyecto de investigación, objeto de la realización de una visita de seguimiento, se está realizando conforme al protocolo aprobado por el CEIC, que la documentación se ha archivado correctamente, y que el estudio se está llevando a cabo en cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, preservando las máximas garantías de confidencialidad.

Esta actividad ha permitido verificar el cumplimiento del objetivo prioritario del CEIC-E de proteger los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un estudio de investigación. Queda pendiente, para una próxima fase, comprobar la satisfacción del participante en la investigación como cliente prioritario del comité.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (LIB).
- ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. July 2002 (CPMP/ICH/135/95).
- Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Fue aprobada por el Comité Director de Bioética del Consejo de Europa, el 3 de diciembre de 2010.
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos
- Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre la Ética de la Telemedicina; 2007. Disponible en: www.wma.net



Ensayos clínicos de bajo riesgo según el Real Decreto 1090/2015

**Ma Alexandra Gualdrón Romero, Concepción Solanas Guerrero,
Fernando Rodríguez Fernández**
Comité de Ética de la Investigación de Cantabria.

JUSTIFICACIÓN

Entre los nuevos retos a los que se enfrentan los Comités de Ética de la Investigación, se encuentran los denominados ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, enmarcados en el artículo 2 del nuevo RD 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Esta nueva normativa permite investigar nuevas formas de uso más eficientes una vez que los medicamentos se encuentran ya comercializados, e introduce el concepto de **ensayo clínico de bajo nivel de intervención**, sobre el que propone adoptar medidas menos rigurosas en aspectos de monitorización, contenido del archivo maestro o la trazabilidad, sin menoscabo de la seguridad de las personas que participan en ellos. Todo ello con el fin de impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos en España, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes, y la utilidad de los resultados. En definitiva, consolidar la confianza de la sociedad en la investigación y favorecer su progreso⁽¹⁾.

Sin embargo, el nuevo RD proporciona una definición poco precisa de esta categoría, lo que en la práctica puede dificultar la labor de los CEIm, a la hora de concretar cuándo un ensayo clínico reúne los requisitos para ser incluido como tal.

Con la presente comunicación pretendemos contribuir a evitar futuros conflictos, clarificando de una forma más exhaustiva el conocimiento sobre este tipo de ensayos clínicos.

OBJETIVOS

- Analizar el concepto de ensayo clínico de bajo riesgo en el marco del RD 1090/2015
- Determinar los factores de clasificación de “Riesgo Mínimo” y “práctica clínica habitual” como requisitos del ensayo clínico de bajo riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio analítico, bibliométrico de la producción científica de la documentación publicada, y relacionada con los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención en el marco del RD 1090/2015

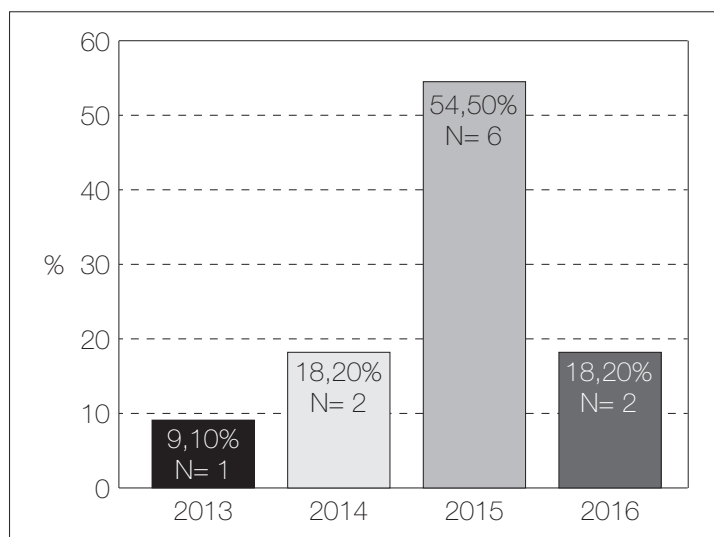


FIGURA 1. Distribución por años.

Los criterios establecidos para el análisis bibliométrico fueron:

- Publicaciones relacionadas directamente con la temática de estudio.
- Periodo: enero de 2010 a marzo de 2016
- En el ámbito europeo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvieron 11 artículos en total que cumplieran los criterios de búsqueda establecidos. Del total de la muestra, la distribución por años objetivó que el mayor número de publicaciones relacionadas con la temática de estudio se encontraron en el año 2015 con un 54,5%, seguido del año 2014 y 2016 con un 18,2% respectivamente, y el 2013 con un 9,1% (Fig. 1).

El 27,3% del total de la muestra de las publicaciones encontradas en los años 2013 y 2014 vaticinan la entrada en vigor de una norma que modificaría la actividad investigadora, y los Comités Éticos de Investigación Clínica, lo que hace relevante la importancia que tiene la investigación sanitaria en nuestro país, y el interés que suscita a nivel europeo. En este sentido, algunos autores franceses afirman que España es un referente en investigación biomédica, y apuntan por un cambio en la normativa europea, que incremente el rigor ético y metodológico de la misma.

Durante los años 2015 y 2016, el 72,7% de la producción científica muestreada ratifica lo señalado por el RD 1090/2015 en su artículo 2, que a su vez determina, que el ensayo clínico de bajo nivel de intervención incluye: los medicamentos en investigación excepto los placebos; y –según el protocolo de investigación– aquellos medicamentos en investigación de conformidad con los términos de la autorización de comercialización; medicamentos en pruebas con datos científicos publicados sobre la eficacia y la seguridad; los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento que entrañan un riesgo o carga adicional para

la seguridad de los sujetos, que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados Miembros implicados.

Sin embargo, como se puede comprobar, y en lo que el 100% de los autores coinciden, el nuevo RD proporciona una definición algo imprecisa de esta categoría, lo que en la práctica puede dificultar la labor de los CEIm a la hora de concretar cuando un ensayo clínico reúne los requisitos para ser incluido como tal.

En consonancia con lo anterior, varios autores afirman que el ensayo clínico de bajo riesgo o bajo nivel de intervención es aquel que tiene por objeto la investigación con fármacos que están autorizados, corresponden a la práctica de uso habitual y poseen una seguridad para el paciente contrastada científicamente; asimismo, dejan a criterio de los CEIm la evaluación del riesgo mínimo en relación con el uso habitual de un fármaco, partiendo de la base de que el promotor no debiera tener ningún tipo de acuerdo con terceras partes que favoreciera la propiedad industrial, o el uso de los datos en favor de la regulación o la prescripción de un medicamento, como parte inconclusa de la financiación de medicamentos a nivel hospitalario en nuestro sistema sanitario.

Sin menoscabo de los criterios de autorización de este tipo de ensayos clínicos, el consentimiento informado, y la seguridad de las personas que participan deben ser exquisitos, ya que la aplicación de este régimen más laxo está condicionada a la existencia de un seguro de responsabilidad civil, o garantía financiera equivalente, del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico con medicamentos, y que cubra los eventuales daños derivados del mismo, o en su defecto de contratación voluntaria por parte del promotor.

Finalmente, existe un vacío en torno a la delimitación de los criterios dentro del rango de ensayo clínico de bajo nivel de Intervención, el desarrollo de proyectos nacionales e internacionales, las ponderaciones metodológicas en cuanto a la vorágine desencadenada por la reestructuración educativa que pretende despertar, y aumentar los cánones investigadores en los alumnos de grado, máster y doctorado, y la dificultad que entraña el seguimiento de todos éstos tipos de estudio que llevan implícita la participación de personas como participantes voluntarios para incrementar el conocimiento científico.

La gran ventaja de esta nueva modalidad de ensayos clínicos en comparación con los convencionales, es que se encuentra sujeta a normas menos rigurosas en cuanto a monitorización, requisitos sobre el contenido del archivo maestro y trazabilidad de los medicamentos en investigación.

Por tanto, es necesaria la existencia de un sistema de unificación de criterios a nivel nacional en éste sentido, con el fin de mejorar el rigor científico y ético de la investigación en seres humanos, independientemente que se trate de un bajo nivel de intervención y así evitar circunspecciones que den lugar a ambigüedades en el juicio, los principios y la finalidad de los estudios avocados en nuestra sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.



Análisis y evolución de la actividad de un CEIC de un hospital monográfico de alta especialización en oftalmología. Implicaciones de las exigencias del Real Decreto 1090/2015

Gisela Carmona Ibáñez, Mónica Hernández, Amparo Navea Tejerina
Comité de Ética de la Investigación de la Fundación Oftalmológica del Mediterráneo.

INTRODUCCIÓN

Por investigación clínica entendemos cualquier clase de investigación realizada en seres humanos. La investigación –en general– utiliza el pensamiento reflexivo y se basa en el método científico. La investigación utilizando como sujetos a los seres humanos tiene importantes connotaciones de tipo ético.

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.

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) son una pieza clave en la realización de los ensayos clínicos y otros estudios de investigación. Cualquier investigación que vaya a ser realizada en seres humanos debe ser evaluada y aprobada por un CEI y así lo exige la normativa actual.

El funcionamiento de los CEI en España está ampliamente regulado. En la Ley 25/1990 del medicamento y el Real Decreto 561/1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, se denominaron Comités Éticos en Investigación Clínica (CEIC). La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios y el Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, derogaron las anteriores normas, pero mantuvieron la denominación CEIC. Sin embargo, la publicación del Real Decreto 1090/2015, que hace viable el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, modifica no solo el nombre, sino también sustancialmente la actividad de estos comités.

OBJETIVOS

- Describir y analizar la actividad del CEIC desde su acreditación hasta la actualidad.
- Estudiar la adaptación del CEIC a la nueva normativa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, de la actividad de un CEIC de un hospital monográfico en oftalmología en el que trabajan 13 oftalmólogos, 2 anestelistas y 3 MIR. Dispone de

TABLA I. Actividad evaluadora del CEIC.												
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
EE.CC.	1	–	6	4	0	4	8	10	4	4	0	–
Estudios	–	–	2	2	2	4	2	6	1	3	4	–
Proyectos	–	–	1	0	0	2	0	0	3	0	1	–

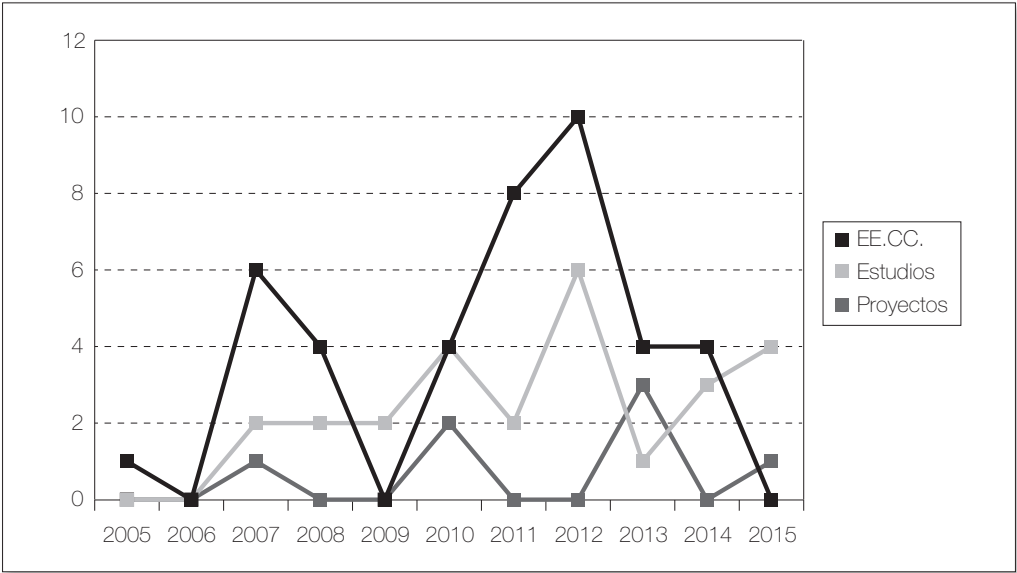


FIGURA 1. Representación gráfica de la actividad evaluadora del CEIC.

5 quirófanos y 10 unidades especializadas. Se realizan aproximadamente 115.000 actos médico-quirúrgicos anuales, de los cuales 90.000 se corresponden con pruebas diagnósticas.

El CEIC fue acreditado en septiembre de 2005, pocos meses tras la apertura del centro hospitalario. Los datos estudiados se han obtenido de las memorias de actividad anuales del CEIC. Se han recogido y analizado el número de ensayos clínicos (EE.CC.), estudios y proyectos evaluados por el CEIC hasta el mes de marzo de 2016. Los EE.CC. se han clasificado según la fase del estudio.

La normativa revisada para estudiar la adaptación de nuestro CEIC ha sido el Real Decreto 1090/2015, el RD 223/2004 y el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo.

RESULTADOS

El CEIC se ha reunido 11 veces al año desde su acreditación. Se han evaluado 41 EE.CC. (1 en fase I, 5 en fase II, 23 en fase III y 12 en fase IV), 26 estudios y 7 proyectos. (Tablas I y II, Figs. 1 y 2)

TABLA II. Clasificación de los ensayos clínicos según la fase de investigación y el año en que fue evaluado.

EE.CC.	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Fase I								1			
Fase II			1	1			1		1	1	
Fase III	1		1	2	0	2	5	8	2	2	
Fase IV			4	1	0	2	2	1	1	1	

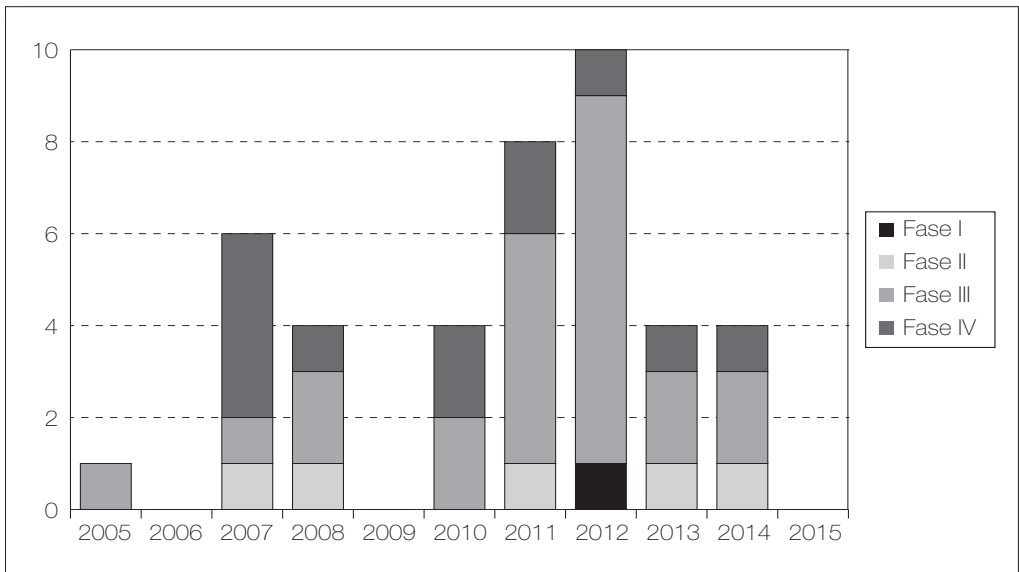


FIGURA 2. Distribución anual y por fases de los ensayos clínicos evaluados.

Los años de mayor actividad del CEIC fueron 2010, 2011 y 2012. Los años de menor actividad fueron 2009 y 2015, sin considerar 2006 por ser el primer año de actividad del CEIC y haber transcurrido sólo 3 meses desde la acreditación del CEIC. Cabe destacar que en 2012 se evaluaron 10 EC y 6 estudios, y en 2015 se evaluaron 4 estudios y 1 proyecto, y en 2016 (hasta marzo) no se ha evaluado ningún EC, estudio o proyecto. El CEIC ha actuado como CEIC de referencia en 3 ocasiones.

En la actualidad, en el centro están en activo 9 EC (1 en fase I, 5 en fase III y 1 en fase IV), 4 estudios y 3 proyectos.

Del estudio de la normativa actual sobre la regulación de los ensayos clínicos queda patente que los CEICs deben adaptarse a la nueva normativa reguladora de la investigación clínica. El RD 1090/2015 deroga completamente el RD 223/2004, y adapta la legislación española para hacer viable el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo. Este RD 1090/2015 considera que cualquier CEIC acreditado podrá actuar como

CEIm que emitirá un único dictamen vinculante, por lo tanto, el número de CEIm a nivel estatal disminuirá, quedando únicamente CEIm especializados.

Existen en España diferentes tipos de comités de ética de investigación específicos (Comité de Bioética, Comité Ética Asesora, Comité Ética de Biobanco, Comité Ética Investigación Universitario, etc) y según la nueva normativa los CEIC que no se acrediten como CEIm podrán mantenerse como CEI, es decir, Comité Ético de Investigación que evalúe estudios en seres humanos exceptuando los estudios clínicos con medicamentos y productos sanitarios.

CONCLUSIONES

1. El CEIC ha evaluado mayoritariamente EE.CC. en fase III y estudios.
2. La actividad evaluadora del CEIC ha disminuido notablemente en los últimos 2 años.
3. El CEIC podría adaptarse a la normativa actual como CEI.
4. Son muchos los aspectos que todavía están por desarrollar y adaptar al nuevo marco normativo, como es la convivencia de distintos tipos de comités más o menos especializados de acuerdo a las exigencias de la investigación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE de 22 de diciembre de 1990; nº 306: 38228-46.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE, 13 de mayo de 1993; nº 114: 14346-64.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE 27 de julio de 2006; nº 178: 28122-65.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE de 7 de febrero de 2004; nº 33: 5429-43.
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre de 2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE de 24 de diciembre de 2015, nº 307.
- 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.



Ensayos clínicos con terapias avanzadas en un hospital pediátrico

Silvia Martín Prado, Manuel Ramírez Orellana, Gustavo Melen Frajlich, Julia Asensio Antón, María Teresa Pozas del Río

Comité de Ética de la Investigación del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo reviste una gran importancia por su alto potencial para tratar algunas enfermedades que, hasta el momento, carecen de tratamientos eficaces.

La regulación de los medicamentos de terapia avanzada ha sido cambiante hasta la publicación de la actual normativa europea y española. La consideración de algunos de ellos como medicamentos se ha modificado a lo largo del tiempo, y la cláusula de exclusión para medicamentos de fabricación no industrial se ha definido también de diferentes formas. El marco legal vigente exige que los medicamentos de terapias avanzadas sean elaborados por fabricantes autorizados. Cuando la elaboración de estos medicamentos se realice en todo o en parte en instalaciones de centros vinculados al Sistema Nacional de Salud, dichas instalaciones deben contar con la certificación de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación (NCF) para el medicamento en concreto, otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos).

En la actualidad hay más de 9500 ensayos clínicos registrados con terapias avanzadas en distintas fases de desarrollo a nivel mundial, de ellos unos 1800 investigan medicamentos en población pediátrica. Este elevado número muestra el gran interés puesto en estos medicamentos. En España en concreto, los proyectos con terapias avanzadas han copado en los últimos años una parte importante del presupuesto en investigación médica del Ministerio de Sanidad. Por otro lado, existen varias líneas de ayudas económicas específicas para ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada, su dotación ha crecido pese a la crisis, y en ellas la investigación en pediatría se ha considerado una de las líneas prioritarias.

Cada vez son más los hospitales y centros de investigación que cuentan con unidades específicas para la fabricación de medicamentos de terapia avanzada. Los ensayos clínicos representan actualmente la primera y principal opción de acceso a estos medicamentos. Desde enero de 2008 el hospital Niño Jesús cuenta con una sala blanca autorizada para fabricar medicamentos de terapia celular y terapia génica, incluyendo tratamientos de viroterapia oncolítica.

Sala blanca del Hospital Niño Jesús

El Hospital Infantil Niño Jesús cuenta con 4 laboratorios dedicados a proyectos de investigación en el ámbito de la oncología pediátrica. Estos laboratorios están especializados en: Biología Molecular, Criopreservación, Terapia Celular y Terapia Génica.

En los laboratorios de Biología Celular y Molecular se realiza actividad asistencial, para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes oncológicos y para aquéllos que reciben trasplante hematopoyético. También se desarrollan diferentes líneas de investigación clínica y experimental propias, y en colaboración con otros centros hospitalarios y de investigación como: el CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) y el CIEMAT (Centro de Investigaciones energéticas medioambientales y tecnológicas).

Dispone de un laboratorio de Criopreservación donde se realizan todos los procedimientos de aféresis y manipulación de células para el trasplante hematopoyético (selección CD34, depleción de células CD3/CD19).

La Unidad de Terapia Celular y Génica es un laboratorio fabricante de medicamentos de terapia avanzada que cuenta con acreditación del cumplimiento de las NCF –Normas de Correcta Fabricación según estándares internacionales de calidad– emitida por la Agencia Española del Medicamento. El carácter de obligatoriedad en el cumplimiento de estas normas persigue un claro objetivo: que la manipulación, el cultivo y la administración a los pacientes de los medicamentos producidos, se realice en condiciones adecuadas para garantizar la calidad del producto y la seguridad del tratamiento. Se considera una sala blanca de elaboración especialmente diseñada para obtener mínimo o ausente nivel de contaminación. Esta sala tiene los parámetros ambientales estrictamente controlados: partículas en el aire, temperatura, humedad, flujo de aire, presión interior e iluminación. Los profesionales que trabajan en estas instalaciones deben estar cualificados y entrenados para manejar este tipo de medicamentos

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Analizar la implicación del CEIC del Hospital infantil Niño Jesús en la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos de terapias avanzadas. Describir la evolución de la actividad desde la apertura de la sala blanca en enero de 2008, conocer las propiedades de los medicamentos investigados, y las principales características de los ensayos evaluados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Se utilizó el registro oficial del CEIC para la creación de una base datos Excel, en la que se incluyeron las características principales de los ensayos evaluados por el CEIC, que tuvieran como medicamento en investigación un medicamento de terapia avanzada.

RESULTADOS

Desde enero de 2008 hasta diciembre de 2015 el CEIC del Hospital Niño Jesús evaluó y aprobó un total de 6 ensayos clínicos con terapias avanzadas. En 5 de ellos el CEIC del

centro fue CEIC de referencia. Sólo dos de los ensayos clínicos evaluados fueron unicéntricos. Todos los ensayos aprobados por el CEIC investigaban medicamentos de terapia avanzada en fase I/II de desarrollo y eran ensayos abiertos. Únicamente uno de los ensayos presentados fue randomizado. Los promotores de todos los ensayos con terapias avanzadas fueron fundaciones independientes de la industria farmacéutica. La sala blanca del hospital contó con la autorización de fabricación por la AEMPS de los medicamentos utilizados en 4 de los 6 ensayos clínicos evaluados. En los otros dos ensayos el CIEMAT y la sala blanca de otro hospital público fueron los encargados de la elaboración del medicamento.

Los ensayos clínicos con terapias avanzadas aprobados en nuestro hospital durante el periodo de estudio fueron:

- Células mesenquimales autólogas infectadas con adenovirus Icovir-5 (Celyvir), para el tratamiento de tumores sólidos metastásicos y refractarios.
- Células CD34+ autólogas transducidas con un vector lentiviral portador del gen FANCA (FancaCell), en el tratamiento de la anemia de Fanconi del subtipo A.
- Células Natural Killer haploidénticas expandidas y activadas como inmunoterapia, en pacientes pediátricos con leucemia linfática aguda o linfoma linfoblástico T en recaída.
- Células madre mesenquimales inmunológicamente compatibles con receptores del trasplante celular, en pacientes pediátricos con osteogenesis imperfecta.
- Adenovirus oncolítico de replicación condicionada (Icovir5) para administración local en el tratamiento de tumores infantiles del sistema nervioso central.
- Células Natural Killer estimuladas con interleukina-15 tras trasplante alogénico de tumores sólidos refractarios o en progresión.

Se evaluaron 3 ensayos de terapia celular, 2 ensayos de viroterapia oncolítica y un ensayo de terapia génica. Todos los ensayos aprobados se llevaron a cabo por el servicio de Onco-Hematología del hospital, y estaban destinados a la investigación y tratamiento de patologías pediátricas de baja frecuencia, graves y con reducido arsenal terapéutico.

CONCLUSIONES

Desde la inauguración de la sala blanca del hospital en 2008 las solicitudes de evaluación de ensayos clínicos con terapias avanzadas se han hecho presentes en el CEIC de nuestro centro. Todos los ensayos evaluados fueron fase I/II y de promotores no comerciales ligados a becas y proyectos colaborativos. Los ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada ofrecen nuevas posibilidades y desafíos en el tratamiento de enfermedades infantiles de baja prevalencia.



Dificultades en la obtención del dictamen por un CEIC

Laia Barrachina Bonet, Javier Díez Domingo, Vicente Gil Guillen

Comité Ético en Investigación Clínica Corporativo de Atención Primaria de la Comunitat Valenciana.

JUSTIFICACIÓN

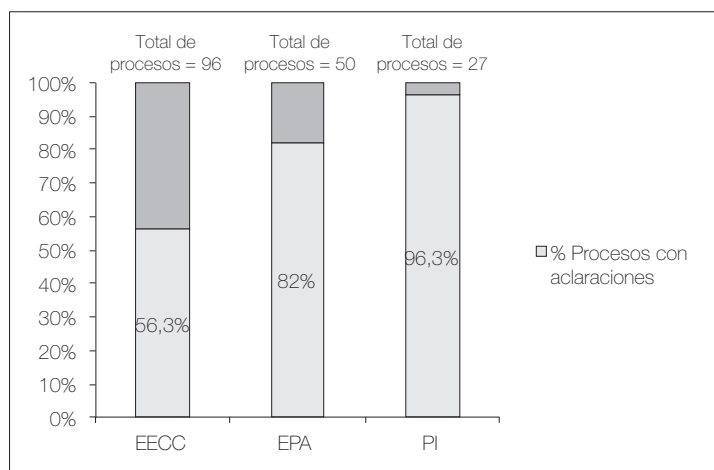
Dentro de la investigación se debe tener en cuenta que aunque todos los tipos de protocolos de investigación deben obtener el dictamen favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), dependiendo del tipo de protocolo presentado se ha de cumplir una normativa específica, que en ocasiones implica seguir procedimientos de evaluación concretos como: el procedimiento de dictamen único a nivel nacional para los ensayos clínicos, la suficiencia del dictamen de un CEIC autorizado en España para los Estudios Posautorización Observacionales o la necesidad de un dictamen para proceder a la explotación de datos en salud contenidos en las historias clínicas o el gestor de la prestación farmacéutica en la Comunitat Valenciana⁽¹⁻⁶⁾.

Para poder evaluar adecuadamente protocolos de investigación, la documentación que ha de presentarse a un CEIC debe cumplir una serie de requisitos que están establecidos en sus Procedimientos Normalizados de Trabajo, en los que también se recogen los criterios de evaluación, para velar por el cumplimiento del marco normativo aplicable que en su caso proceda según el tipo de estudios, con los principios éticos internacionales y con los derechos, autonomía y seguridad de los pacientes⁽⁷⁾. Además, en la Comunitat Valenciana existen pautas a seguir en la gestión de proyectos de investigación y modelos establecidos para la presentación de documentos⁽⁸⁻¹⁴⁾.

A partir de la experiencia evaluadora por parte del CEIC Corporativo de Atención Primaria de la Comunitat Valenciana (CEIC APCV), se ha detectado que muchos de los protocolos presentados precisan resolver aclaraciones para la obtención de un dictamen final. Por todo lo anterior, el objetivo del presente trabajo es cuantificar los protocolos evaluados durante cinco años que han precisado solicitar aclaraciones para obtener un dictamen por parte de un CEIC y analizar las causas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un análisis cuantitativo de los protocolos evaluados desde enero 2010 a diciembre de 2014, teniendo en cuenta ensayos clínicos con medicamentos (EE.CC.), Estudios Posautorización observacionales (EPA) y proyectos de investigación (PI); detectando los casos en los que se ha precisado solicitar aclaraciones a lo largo del proceso de evaluación. Finalmente se han cuantificado los resultados finales del dictamen, favorable o desfavorable. Se ha tenido en cuenta el proceso de evaluación inicial y el de evaluación de enmiendas al protocolo, de los

**FIGURA 1.**

tres tipos de investigación, y se han excluido los sub-estudios genéticos y las investigaciones con productos sanitarios. Los datos se han extraído, tras obtener los correspondientes permisos, de las actas administrativas de las reuniones ordinarias y extraordinarias en las que se han evaluado protocolos de investigación a lo largo del periodo de observación.

De este modo, se han recogido las siguientes variables:

- N° de EE.CC. evaluados por el CEIC APCV durante el periodo de observación.
- N° de EPA evaluados por el CEIC APCV durante el periodo de observación.
- N° de PI evaluados por el CEIC APCV durante el periodo de observación.

Se ha calculado:

- El porcentaje de EE.CC. que durante el proceso de evaluación han precisado solicitud de aclaraciones.
- El porcentaje de EPA que durante el proceso de evaluación han precisado aclaraciones.
- El porcentaje de PI que durante el proceso de evaluación han precisado solicitar aclaraciones.
- Número de veces que se han realizado comentarios en relación con la respuesta a aclaraciones durante un mismo proceso de evaluación de EPA.
- Número de veces que se han realizado comentarios en relación con la respuesta a aclaraciones, durante un mismo proceso de evaluación de PI.
- El porcentaje de dictámenes favorables y desfavorables emitidos por el CEIC APCV en relación con la evaluación de EE.CC.
- El porcentaje de dictámenes favorables y desfavorables emitidos por el CEIC APCV en relación con la evaluación de EPA.
- El porcentaje de dictámenes favorables y desfavorables emitidos por el CEIC APCV en relación con la evaluación de PI.

RESULTADOS

Durante los 5 años observados (desde 2010 a 2014) se han analizado 173 procesos de evaluación. Como se muestra en la figura 1, se han solicitado aclaraciones en el 56,3% de las evaluaciones de EE.CC., en el 82% de EPA y en el 96,3% de los PI.

Al revisar los casos, se ha visto que en un 13,37% existen incidencias en los documentos presentados, siendo más de la mitad por falta de documentación al presentar la solicitud.

En el caso de EPA y en PI, el CEIC, tras la revisión de las respuestas a las aclaraciones, se han realizado comentarios complementarios cuya respuesta se ha valorado en reuniones posteriores; así se han revisado aclaraciones una media de 1,5 veces en los EPA y de 1,96 en los PI, siendo la mediana en ambos casos igual a 3.

Por último el resultado final de las evaluaciones, ha sido positivo en el 87,58% de los casos, solamente se ha emitido dictamen desfavorable en: 6 EE.CC. (6,67%), en 6 EPA (13,33%) y en 8 PI (30,77%).

DISCUSIÓN

En casi el 80% de los procesos de evaluación ha sido necesario solicitar aclaraciones. Para el caso de los EE.CC. el porcentaje de procesos de evaluación que han precisado aclaraciones, es más bajo que en el resto de casos. Esta cifra no debe confundir, ya que hay que tener en cuenta el procedimiento de evaluación específico del dictamen único a nivel nacional para los EE.CC. multicéntricos, en el que se establece que durante el proceso de evaluación de enmiendas no pueden solicitarse aclaraciones; y –además– de los 96 procesos evaluados por el CEIC APCV el 76% eran evaluación de enmiendas. Teniendo en cuenta lo anterior, puede llamar la atención que el porcentaje de procesos de evaluación que han precisado aclaraciones sea del 56,3%, y esto se explica porque en muchos de los casos se ha actuado como CEIC implicado, y aunque no sean determinantes para la decisión final del CEIC de referencia, se han remitido algunos comentarios que el CEIC APCV ha considerado pertinentes en relación con la evaluación de enmiendas.

Para el caso de los EPA y los proyectos de investigación que cabe aclarar que muchos se basan en la explotación de datos en salud de los sistemas de información disponibles en la Comunitat Valenciana, el procedimiento de dictamen único a nivel nacional no aplica, por lo que en principio se pueden solicitar aclaraciones y realizar comentarios en más de una ocasión. Estos comentarios se realizan con el afán de mejorar la calidad de las investigaciones que se desarrollan, tanto para velar por el cumplimiento del marco normativo, como para preservar el cumplimiento de los principios éticos internacionales y los derechos y autonomía de los pacientes, sobretudo en materia de protección de datos. Así, el elevado número de procedimientos de evaluación de EPA y PI que precisan de aclaraciones y comentarios en más de una ocasión, puede relacionarse con la falta de información formación y soporte de los investigadores, tutores docentes y estudiantes en su caso, en materia de procedimientos administrativos que marca la normativa internacional, nacional y autonómica para realizar este tipo de investigaciones, ya que la accesibilidad a datos de salud por parte de los profesionales sanitarios por su labores asistenciales, muchas veces no tiene en cuenta estos aspectos, por lo que la gestión de obtener el dictamen favorable de un CEIC para el uso de dichos datos para investigación supone un gran reto para muchos.

Por otra parte, destacar que existen muchos problemas para disponer de la documentación completa, y de los documentos adecuados, para evaluar la idoneidad de los aspectos locales teniendo en cuenta que los requisitos a cumplir están publicados. La mayoría de estas incidencias provocan el retraso en la evaluación, y puede que en la puesta en marcha

o incluso supongan la imposibilidad de realizar la investigación aunque el dictamen final haya resultado favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los Ensayos clínicos con medicamentos. BOE 7 de Febrero de 2004; 33: 5429-43.
2. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE 24 de diciembre de 2015; 307: 121923-64.
3. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE 25 diciembre 2009; 310:109761-75.
6. Resolución de 6 de febrero de 2012, de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud, por la que se modifica la Resolución de 15 de octubre de 2009, del Secretario autonómico de sanidad, por la que se establece el procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario del sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA-Gaia) (DOCV núm. 6719 de fecha 22.02.2012)
7. Procedimientos normalizados de trabajo del CEIC APCV. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/0/PNT+CEIC+APCV+Versi%C3%B3n+3>
8. Decreto 17/2012, de 20 de enero, del Consell, por el que se modifica el Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell regulador de la gestión de ensayos clínicos y estudios postautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios (DOCV núm. 6700 de fecha 26.01.2012)
9. Corrección de errores del Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell por el que se regula la gestión de ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios.
10. Resolución de 16 de julio de 2009, del la Conselleria de Sanidad, por el que se aprueba el modelo de contrato que ha de suscribirse entre la gerencia de un centro sanitario, el promotor y los investigadores, para la realización de un ensayo clínico o estudios post-autorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en las organizaciones de servicios sanitarios de la Comunitat Valenciana.
11. Resolución de 16 de julio de 2009, de la Conselleria de Sanitat, de regulación de los procedimientos, documentación y plazos a observar en la presentación y modificaciones en procesos relacionados con los ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana.
12. Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell, por el que se regula la gestión de ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios.
13. Pautas Administrativas a seguir en la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/pautas-administrativas-en-la-investigacion-clinica-de-la-comunitat-valenciana>
14. Guía de los pasos a seguir en la elaboración de proyectos de investigación en áreas de salud, dentro del marco docente de las Universidades. Su evaluación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170025/GUIA+PROYECTOS+DE+INVESTIGACION+MARCO+DOCENTE+UNIVERSIDADES>



Análisis de ensayos clínicos, estudios post-autorización y avales éticos evaluados por un CEIC en 2015 y evolución en los años 2008-2015

Manuel Soria Soto, María Dolores Nájera Pérez, Nuria De Béjar Riquelme, Alberto Gómez Gil, Moisés Pascual Barriga, Noemí Manresa Ramón
Comité de Ética de la Investigación del Área VI. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

JUSTIFICACIÓN

El nuevo Real Decreto 1090/2015, de 4 de noviembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación y el Registro Español de Estudios Clínicos, y que entró en vigor el 13 de enero de 2016, entre sus múltiples cambios, define un dictamen único para todo el territorio nacional, esto puede llevar a una mayor unificación de los datos y documentos.

Nuestro CEIC es un CEIC de un Área de Salud, que ha venido actuando hasta la fecha, salvo excepciones, como CEIC implicado. En vista de esta nueva legislación nos planteamos analizar los datos disponibles en las memorias de nuestro CEIC para poder compararnos con los datos disponibles en el territorio nacional.

La memoria de actividades de un Comité de Ética de Investigación Clínica es un documento que se elabora con carácter periódico, generalmente anual, y que debe contener datos e indicadores de la actividad desarrollada durante dicho periodo.

Es importante la obtención de estos datos que nos permitan comparar y analizar el grado de actividad del CEIC, así como conocer la actividad realizada tanto en materia de evaluación de ensayos clínicos como otros proyectos de investigación.

OBJETIVO

Llevamos a cabo un estudio observacional con dos objetivos:

1. Describir y analizar los ensayos clínicos, estudios post-autorización y avales éticos evaluados por CEIC un área en 2015.
2. Analizar la evolución de la actividad del CEIC de nuestra área en el periodo comprendido entre 2008 y 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo. Se han analizado el servicio investigador, tipo de promotor, si el CEIC actuaba como referencia o local y la aprobación o no del protocolo evaluado para cada ensayo clínico, estudio post-autorización y aval ético. Además para

los ensayos clínicos se ha recogido la fase de investigación del ensayo, y para los estudios y avales si pertenecían a atención primaria o a atención especializada.

Los datos se han recogido del programa de gestión de ensayos del CEIC, y del programa de gestión de ensayos del Servicio de Farmacia.

En todo momento se guardaron los datos de confidencialidad del promotor e investigador.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

El número de **ensayos clínicos** evaluados por el CEIC en 2015 fue de 18, de los cuales 16 fueron aprobados y 2 rechazados. En dos de los ensayos clínicos el CEIC actuó como comité de referencia. 4 ensayos clínicos se encontraban en fase II, 11 en fase III y 3 en fase IV. Oncología y hematología fueron los servicios mayoritarios con 12 ensayos clínicos. El promotor fue la industria farmacéutica en 15 ensayos clínicos mientras que en los 3 restantes fue un grupo cooperativo.

Analizando los **estudios post-autorización**, 58 fueron aprobados, 2 rechazados, 5 aun están pendientes de aclaraciones, para un total de 65 estudios en 2015. 6 pertenecían a atención primaria y 59 a atención especializada, principalmente de los servicios de oncología (11 estudios), hematología (8 estudios), neumología (4 estudios), cardiología (4 estudios) y endocrinología (4 estudios). El promotor fue la industria farmacéutica en 21 ocasiones, un grupo cooperativo en 18, y un investigador particular en 26. Nuestro CEIC actuó como CEIC de referencia en 21 de los estudios post-autorización.

El CEIC evaluó también, en 2015, 4 **avales éticos**, 2 de los cuales pertenecían a atención primaria y 2 a atención especializada. En todos actuó como promotor un investigador particular. 3 de los avales éticos fueron aprobados, mientras que 1 está pendiente de aclaraciones a fecha de abril 2016. En todos los avales actuamos como único CEIC evaluador.

En cuanto a la evolución de la actividad desde 2008 a 2015, destacamos que el número de EE.CC. se mantiene constante con un número anual que varía entre 17 en 2008 y 2013 y 28 en 2009. Sin embargo, se ha observado un claro aumento progresivo en el número de estudios post-autorización sometidos a la valoración del CEIC (han aumentado de 9 en 2008 hasta 65 en 2015).

Si comparamos nuestros datos, con los datos recientes publicados por Farnaindustria, en su proyecto BEST, que pretende integrar todos los agentes implicados tanto públicos como privados en una plataforma de investigación clínica, vemos que la mayoría de la investigación clínica se centra en el área de oncología, con un 35,4% de los 2472 ensayos analizados en el citado proyecto hasta junio de 2015. Así mismo, la mayor parte de los ensayos clínicos son fase III (47, 15%). Estos datos generales coinciden con el perfil de investigación evaluado en nuestro CEIC.

Podemos concluir que la investigación se centra en el área de oncohematología tanto en EE.CC. (66,7%) como en estudios post-autorización (29,2%). La mayoría de ensayos clínicos se encuentran en fase III (61,1%).

Casi la totalidad de los protocolos fueron aprobados por el CEIC. Solo fueron rechazados 2 ensayos clínicos (11,1%) y 2 estudios post-autorización (3,07%). Ninguno de los avales éticos evaluados fue rechazado.

En los últimos años ha aumentado la evaluación de estudios post-autorización demostrando el importante papel que tiene el CEIC en la evaluación y aprobación de estos proyectos. Estos proyectos se encuentran fuera de las competencias del Real Decreto 1090/2015, por lo que el papel de los CEIC locales debe clarificarse a la vista de la nueva legislación.



Análisis de las aclaraciones solicitadas por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) en la evaluación de los ensayos clínicos, y motivos de denegación, durante los años 2013, 2014 y 2015

Manuel Soria Soto¹, María Dolores Nájera Pérez², Caridad del Toro Iniesta², José Antonio Macías Cerrolaza², Francisco Piqueras Pérez², Ana Aranda García²

¹Servicio de Farmacia; ²Comité Ético de Investigación Clínica del Área VI. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, hasta el 13 de enero de 2016, los Ensayos Clínicos (EE.CC.) con medicamentos estaban regulados por el RD 223/2204, que se dedica a los CEIC en su capítulo III.

Según este RD, los ensayos clínicos multicéntricos debían ser evaluados por un CEIC de referencia que debía emitir un dictamen único, pero considerando las aportaciones de los demás CEIC, denominados implicados. Esto ha llevado a que para cada ensayo clínico se deban tener en cuenta las aportaciones y aclaraciones de los diferentes CEIC.

Aunque se dispone de guías y recomendaciones que ayudan a los CEIC en las evaluaciones, de manera que estas sean consistentes y coherentes, lo cierto es que en ocasiones se obtienen evaluaciones diferentes por los distintos CEIC. Todas estas evaluaciones son admisibles, pero pueden presentar conclusiones divergentes y puede llevar a que un mismo protocolo sea aceptado por unos CEIC y rechazados por otros, o que un CEIC solicite determinadas aclaraciones y otro ninguna.

Lo cierto es que finalmente la mayoría de los ensayos se acaban aprobando una vez que se responden a las aclaraciones solicitadas. Las diferencias encontradas en las aclaraciones solicitadas podrían interpretarse como una mejora en la calidad científica de los protocolos y seguridad de los pacientes, o –por el contrario– podría concluirse que la falta de concordancia podría deberse a una calidad discutible en el funcionamiento de los CEICs.

El nuevo RD 1090/2015, de 4 de noviembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación y el Registro Español de Estudios Clínicos, y que entró en vigor el 13 de enero de 2016, entre sus múltiples cambios, define un dictamen único para todo el territorio nacional; este sistema terminará con la divergencia encontrada en las evaluaciones.

Nuestro CEIC es un CEIC de un Área de Salud, que ha venido actuando hasta la fecha –salvo excepciones– como CEIC implicado, y ha solicitado aclaraciones para que fueran valoradas por el CEIC de referencia.

Dado el cambio de normativa al que nos enfrentamos, y con el fin de cuantificar y clasificar nuestra actividad en relación a la evaluación de protocolos de EC, nos proponemos en este

trabajo valorar las aclaraciones y aportaciones realizadas desde un CEIC implicado, así como analizar los motivos que nos llevaron a rechazar ensayos clínicos en nuestra Área, durante los 3 últimos años de actividad.

Se han publicado un número limitados de trabajos sobre los tipos de aclaraciones que solicitan los CEIC, y con este trabajo pretendemos medir esta actividad y añadir conocimiento, que pudiera ser útil para establecer sistemas estandarizados y de mayor calidad.

OBJETIVO

- Cuantificar y clasificar las aclaraciones solicitadas por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro Área, con respecto a los protocolos y hojas de información a los pacientes de los ensayos clínicos evaluados, durante los años 2013, 2014 y 2015. Las aclaraciones se clasificaron en aspectos éticos, metodológicos y legales.
- Cuantificar y analizar las causas que motivaron la no aceptación de ensayos clínicos durante los años 2013, 2014 y 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo. Se cuantificaron las aclaraciones solicitadas a los protocolos y hojas de información a los pacientes de los ensayos clínicos evaluados por nuestro CEIC en los años 2013, 2014 y 2015.

Para la obtención de datos, se utilizó el programa de gestión del CEIC así como los archivos documentales del CEIC y del Servicio de Farmacia para cada ensayo clínico.

Para la evaluación de los protocolos disponemos de una lista guía que consta de 15 ítems, que contemplan los aspectos metodológicos, éticos y legales recogidos en la normativa vigente hasta la fecha de diciembre 2015. Así mismo, para las hojas de información al paciente existe otra lista guía con 15 ítems diferentes.

Todos los datos de ensayos y promotores se han tratado de manera confidencial.

RESULTADOS

Durante el 2013 se evaluaron un total de 17 ensayos clínicos, el número ascendió a 24 en 2014 mientras que en 2015 se evaluaron un total de 18 ensayos clínicos. El 70% de los EE.CC. fueron oncohematológicos. Solo en dos ensayos se actuó como CEIC de referencia.

En los ensayos clínicos evaluados en este periodo, los aspectos relativos a los **protocolos** que requirieron más aclaraciones fueron "Diseño del ensayo" (16, 13 y 15 aclaraciones en los años 2013, 2014 y 2015 respectivamente), "Características en cuanto a la dispensación, seguimiento y preparación de la medicación en investigación" (5, 11 y 7 aclaraciones), y "Criterios de inclusión / exclusión" (7, 3 y 4 aclaraciones). También se solicitaron aclaraciones en menor número a ítems como "Política de publicaciones", "Características del grupo control", "Suministro de medicación en investigación", "Variables de valoración", "Bibliografía", "Descripción y registro de acontecimientos adversos", "Valoración del cumplimiento terapéutico",

“Aspectos relacionados con la Ley 14/2007 de investigación biomédica”, “Explicar alternativas” o “Memoria económica”.

Todo ello supuso un total de 114 aclaraciones durante los 3 años. En 2013, 44 solicitudes de aclaraciones relativas a protocolos con una media de 2,6 aclaraciones/ensayo clínico. En 2014 se solicitaron un total de 39 aclaraciones a los protocolos con una media de 1,6 aclaraciones/ensayo clínico, mientras que en el 2015 el número de aclaraciones fue de 31 con una media de 1,7 aclaraciones/ensayo clínico.

Con respecto a las **hojas de información a los pacientes** de ensayos clínicos los aspectos que requirieron más aclaraciones en el periodo evaluado fueron “Extensión excesiva y/o lenguaje técnico” (7, 10 y 18 aclaraciones en 2013, 2014 y 2015 respectivamente). “Mención del pago a la organización sanitaria” (20, 15 y 8 aclaraciones), “Adaptación a la ley 14/2007 de investigación biomédica” (14, 10 y 3 aclaraciones), se solicitaron aclaraciones también acerca de “Explicar los objetivos del ensayo clínico y su diseño”, “Frases que inducen a participar”, “Publicación de los resultados”, “Identificación del promotor e investigador”, “Carácter experimental del ensayo”, “Disociación, confidencialidad, codificación y anonimización de los datos”, “Explicación del tratamiento alternativo”, “Actualización de la legislación”, “Consentimiento informado” y “Responsable de fichero de datos”.

El número de total de solicitudes de aclaraciones relativas a las hojas de información para los pacientes en ensayo clínico fueron 223. 91 en 2013 (media de 5,35 aclaraciones/ensayo clínico), 78 en 2014 (media de 3,39 aclaraciones/ensayo clínico) y 54 en 2015 (media de 3 aclaraciones/ensayo clínico).

Durante el periodo analizado se rechazaron 3 ensayos clínicos multicéntricos, de un total de 59 ensayos clínicos evaluados (5,1%). Estos 3 ensayos fueron aprobados por el CEIC de referencia. Tras un proceso de deliberación en el comité, los motivos que llevaron a la denegación de estos ensayos fueron:

1. Motivos administrativos que llevaron a que no se pudiera llevar a cabo el ensayo, y fue desestimado por el promotor.
2. El CEIC valoró que la metodología del ensayo no era válida, debido a la variable principal de valoración definida en el proyecto. Se trataba de una variable subjetiva, en la que la influencia del efecto placebo podía ser importante.
3. El CEIC valoró que el diseño del ensayo no era correcto, ya que induce la prescripción de un fármaco frente a otros con la misma indicación. Así mismo, el fármaco objeto de estudio no dispone de un posicionamiento terapéutico dentro del área en el que se pretendía llevar a cabo el ensayo.

CONCLUSIONES

Una vez valoradas las aclaraciones solicitadas y los ensayos rechazados, podemos concluir:

- Nuestro CEIC, como CEIC implicado, solicitó un número relevante de aclaraciones durante los años analizados; un total de 337 aclaraciones en un total de 59 ensayos. Con este estudio hemos analizado la actividad de un CEIC “implicado” valorando las aclaraciones realizadas, y constatando que se llevan a cabo un número considerable de aclaraciones. Se pone de manifiesto la importancia de la valoración de los proyectos de investigación

por parte de un comité independiente, puesto que además de proteger a los sujetos, incrementa la calidad de los ensayos evaluados.

- El mayor número de aclaraciones se llevaron a cabo en las hojas de información al paciente, por tanto las aclaraciones de tipo ético fueron las mayoritarias (el 66,17% de las aclaraciones globales). Este hecho pone de manifiesto la preocupación del CEIC por la protección adecuada del paciente. La extensión excesiva y el lenguaje técnico, son aclaraciones que se repiten con frecuencia. Sería necesario hacer un esfuerzo para garantizar que las hojas de información al paciente, cumplan su función y los pacientes puedan entenderlas adecuadamente.
- La solicitud de aclaraciones de tipo metodológicos también fueron importantes, con un 38,6% sobre aspectos del diseño del ensayo y un 20,17% sobre aspectos relacionados con el productos en investigación.
- La utilización de listas guía asegura que se evalúen todos y cada uno de los apartados que deben constar en un protocolo. Nuestra lista guía ha ejercido una influencia positiva en que se realice una evaluación de ensayos clínicos más completa y rigurosa, y por tanto en colaborar en el desarrollo de las funciones del CEIC.
- La mayor parte de los ensayos se aprobaron, excepto 3, por los motivos expuestos. Es de destacar que dos de los ensayos se rechazaron por motivos metodológicos considerados relevantes por nuestro CEIC. El hecho de que estos ensayos fueran aprobados por el CEIC de referencia, nos hace reflexionar sobre la misión principal de los CEI de proteger a los pacientes, ¿qué CEIC ha tomado la decisión mejor para los pacientes?.
- El nuevo RD 1090/2015, eliminará la diversidad entre las evaluaciones de los distintos Comités. Este RD debe llevar a una mayor especialización de los CEI y resultados más consistentes. Sería deseable el establecimiento de estándares de calidad, y listas guía consensuadas, que nos ayudaran a comprobar y garantizar que las evaluaciones son lo más correctas posibles para nuestros pacientes, y que se tienen en cuenta todas las posibles aclaraciones relevantes para la adecuada protección de los sujetos.



Reflexiones sobre la evaluación de los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos por parte de los Comités de Ética de la Investigación Clínica, desde el Real Decreto 944/1978 al Real Decreto 1090/2015

Pablo Ferrer Salvans¹, Inés Galende Domínguez²

¹*Comité de Ética de la Investigación del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.*

²*Comité de Ética en Investigación Clínica Regional de la Comunidad de Madrid (1995-2002).*

RESUMEN

El Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos fue consecuencia de la corriente general de garantizar una evaluación objetiva de la investigación médica. Los entes encargados de aplicar las nuevas normas fueron los entonces llamados comités de ensayos clínicos (CEC), precursores de los actuales Comités de Ética de la Investigación (CEI), que han ido recibiendo nombres diferentes al original *Institutional Review Board* (Estados Unidos de América) o *Research Ethics Committee* (Reino Unido). Estaban vinculados a los hospitales o centros donde llevar a cabo la investigación, y asesoraban a los investigadores en el desarrollo y tutela de los proyectos. El Real Decreto 561/1993 llevó a su plenitud el concepto de comité independiente evaluador de los ensayos clínicos en el contexto de normas internacionales (Helsinki, CIOMS, BPC, etc.). El Estado emitía una única opinión "oficial" (autorización/denegación) a través del Ministerio de Sanidad (Dirección General de Farmacia) después de recibir el dictamen de uno o varios comités. El Real Decreto 223/2004 obligó a un "Dictamen Único" por país, y en España se optó porque los promotores seleccionaran un "Comité de Referencia", que debería integrar, omitir o modificar las opiniones del resto de los comités "implicados". Por su parte la AEMPS podía emitir su resolución en paralelo e independientemente. Ello dio lugar a la sincronización de las reuniones de los comités y de la puesta en marcha de los ensayos en los centros, por parte de los promotores. Las discordancias de opinión entre los Estados Miembros (EM) de la Unión Europea generaron problemas y discrepancias, lo que llevó a la promulgación del Reglamento UE 536/2014, y a su consecuencia en España, el Real Decreto 1090/2015. En síntesis, y en lo que respecta a los CEI, la nueva legislación ha cambiado el modelo de comité, los aleja de los centros donde se realiza la investigación y modifica de nuevo los mecanismos de decisión ética por la imposición legal. Una visión sobre el panorama europeo parece mostrar el mismo alejamiento de estos comités de los hospitales e investigadores, una centralización en pocos comités, una especialización en investigación de medicamentos, y un peso muy importante de los promotores industriales. Se discuten aspectos comparativos con la "Common Rule" de los Estados Unidos, para lograr los mismos resultados con menos perturbación en los mecanismos de decisión ética y en las estructuras institucionales.

INTRODUCCIÓN

Desde el Real Decreto 223/2004 hasta el Real Decreto 1090/2015 han pasado once años, lo que ha dado tiempo a que los miembros de los CEIC se hayan renovado varias veces. Muchos de los miembros de los comités que ahora viven el cambio entre ambos textos legales no han vivido otros procedimientos de evaluación, o de aprobación de los ensayos clínicos. Por ello resulta de interés reflexionar con la perspectiva del tiempo, los sucesivos cambios habidos en España en la regulación legal de los ensayos clínicos, su valor como “estándares de facto” y las implicaciones éticas que han tenido. Se entiende la ética, en este contexto, como un espacio de libertad superior en el que se generan motivaciones, se establecen pautas y se terminan generando las normas, que la sociedad sanciona después como leyes. Esto es particularmente relevante por el hecho de que las ideas innovadoras, primero en farmacología y posteriormente en otras disciplinas (como biogenética, terapia génica en todas sus formas, trasplantes de órganos o tejidos, inmunología, SIDA y enfermedades infecciosas), y más recientemente el manejo masivo de datos, investigaciones en la conducta humana, y otras muchas tendencias rompedoras de moldes y generadoras de problemas éticos y humanos de gran intensidad, van entrando en nuestra sociedad de la mano de proyectos, que han ido y van pasando por los comités, que con distintos nombres, han estado presentes en nuestros hospitales.

El papel de estos comités, el eslabón más débil en toda la cadena de regulación legal, no es un asunto banal. No son una simple estación de aprobación de proyectos, son la primera línea de defensa de los pacientes y de nuestra sociedad. No se puede olvidar que su función primordial, y la razón de ser de su existencia, es garantizar que se cumplen los principios éticos básicos y que se respeten los Derechos Humanos. A efectos de la presente exposición, se va a dividir la evolución de la regulación de los ensayos clínicos en España en cuatro períodos:

1. Período inicial, desde los orígenes hasta 1990.
2. Ley del Medicamento 25/1990 y Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993.
3. Real Decreto 223/2004 por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos y Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.
4. Real Decreto 1090/2015 por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Es obvio que en el espacio de la presente comunicación solo cabe tratar los rasgos más destacados de entre la gran magnitud de cambios científicos y tecnológicos habidos

1. Período inicial, desde los orígenes hasta 1990

Es de todos conocido que la bioética ha ido surgiendo como respuesta a errores (a veces tragedias) en la investigación biomédica, debidas a la instrumentalización de personas para obtener posibles beneficios científicos. Las primeras referencias de alcance universal que mencionan “comités de revisión” fueron en EE.UU. en los años 50-60 y en la Declaración de Helsinki revisada en Tokio (1975), que estableció que: *“El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental, que debe remitirse a un comité independiente especialmente designado para su consideración, observaciones y consejos”*. El carácter no imperativo de esta frase fue cambiando en la práctica al incorporarse a las legislaciones de los distintos países, que

les han conferido la potestad de aprobar, modificar o rechazar la realización de un ensayo clínico. Esto es lo que se dispone en el Real Decreto 944/1978 sobre Ensayos Clínicos en Humanos, desarrollado por la Orden Ministerial del 3 de agosto de 1982. Hay que hacer notar que esta norma apareció en un tiempo que: eran pocos los hospitales que hacían ensayos clínicos, pocos facultativos conocían la metodología, faltaba tiempo para que se instaurasen las normas de buena práctica clínica, y las direcciones y gerencias de los hospitales veían a los ensayos clínicos como algo difícilmente controlable, y que distraía a algunos médicos de sus funciones asistenciales.

Las normas éticas aplicables se derivaban de la Declaración de Helsinki y los códigos deontológicos de la época basados en una ética hipocrática. Con la publicación del citado Real Decreto 944/1978, los comités se denominaron “Comité de Ensayos Clínicos” (CEC) y eran un órgano “anexo” a la Dirección Médica del hospital, que según la Orden Ministerial mencionada, su titular presidía el comité. El CEC aprobaba la realización del ensayo, hacía su seguimiento, e informaba a la Dirección General de Farmacia, para la que elaboraban además una memoria anual. Cada hospital autorizaba sus ensayos bajo la supervisión de la Dirección General de Farmacia. Estos comités de ayuda, coordinación y consejo, prepararon el cambio cultural que hizo posible el siguiente período, y sembraron las semillas para su desarrollo.

2. La Ley 25/1990 del Medicamento y el Real Decreto 561/1993 de Ensayos Clínicos

El Título III de esta Ley y el Real Decreto 561/1993, continuaron y facilitaron el desarrollo de los ensayos clínicos en España, permitiendo alcanzar una madurez que avanzaba paralela al desarrollo tecnológico. El Ministerio de Sanidad colaboró -con cursos y jornadas- a formar una generación de miembros de comités, de los que ahora quedan contadas personas de referencia. La nueva denominación de “Comités Éticos de Investigación Clínica” fue acompañada de un aumento de la necesaria independencia en el funcionamiento. El concepto de comité local, de apoyo y seguimiento continuó efectivo, lo mismo que el apoyo a la institución, aunque los directores médicos dejaron de ser los presidentes. En algunos hospitales en que los comités de ensayos clínicos se habían situado como una “subcomisión” de la “comisión de investigación” del centro pasaron a ser independientes. Ello llevó a una mayor fragmentación y a una gran diversidad en el ámbito de actuación, y otras peculiaridades a lo largo del país, en parte debido a que su acreditación pasó a ser competencia de las Comunidades Autónomas.

En general, la mayor parte de ensayos clínicos con medicamentos lograban una opinión favorable en poco más de un mes, y con poco más se podía empezar el ensayo. Podía establecerse una secuencia razonable de hospitales para el inicio de los ensayos en el caso de los multicéntricos. El número de ensayos rechazados estaba alrededor del 3%, una elevada proporción se aprobaba en su primer paso y el resto en aproximaciones sucesivas. La falta de medios técnicos (era la época del fax), la escasez de recursos y el anecdotario de gerentes que no firmaban contratos, junto al de las peticiones de cambio de terminología para las extracciones de sangre “por cucharaditas” en los consentimientos informados, contribuyeron a desprestigiar el sistema. El Ministerio de Sanidad emitía una Resolución para todo el Estado, después de recibir un número variable de dictámenes de los CEIC, de los cuales recibía una copia independientemente de que fuesen favorables o no. En esta etapa no se llegó a establecer una interconexión entre comités, más allá del intercambio de

experiencias en reuniones anuales financiadas por una de las recién creadas “Fundaciones” de la Industria Farmacéutica.

3. Real Decreto 223/2004 por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos y Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios

Esta época, recientemente finalizada, supuso la obligación del “Dictamen Unico” por país por imposición legal. Se alegó que así se facilitaría el desarrollo de los ensayos multicéntricos. Curiosamente no fue precedido por una “Ley del Medicamento” que apareció dos años más tarde, sin apenas relación conceptual con el Real Decreto de ensayos clínicos. No hubo apenas debates, y en escasos momentos hubo una defensa de la libertad de opiniones.

La Agencia Española del Medicamento pasó a ser un organismo autónomo del Estado, y también estaba desvinculada de los comités. La opinión “única” de estos se requería para poder iniciar la realización de un ensayo clínico con medicamentos, y este dictamen podía obtenerse en paralelo de la AEMPS y de los comités. El mecanismo de generación del dictamen único consiguió dividir a los comités en dos clases: los “comités de referencia” y los “implicados”.

El comité de referencia para cada ensayo, era el encargado de recibir las opiniones de todos los demás e integrarlas, modificándolas o no, ignorándolas o sumándolas. Para lograr que el mecanismo funcionase hubo que sincronizar el funcionamiento de todos los comités de España, imponiendo que en los 5 primeros días de cada mes se recibieran todos los protocolos a evaluar en el mes en curso; en los 10 días siguientes se tenía que validar la documentación, subsanar las deficiencias y distribuirla entre los miembros de los CEICs, que en 10 días más, tenían que evaluar, celebrar la reunión del CEIC, emitir opinión provisional y mandarlo al CEIC de referencia. Este último CEIC además de redactar su propia opinión, en 5 días más tenía que integrar todas las aportaciones.

El mecanismo descrito, de alguna forma, coartaba la independencia de los CEIC, les quitaba tiempo para hacer una evaluación serena, y además ha dado lugar a bastantes asimetrías entre ellos. Se establecieron “comités de ordeno y mando” frente a otros “pasivos”, lo que contribuyó al desgaste de todos ellos ante la mirada de promotores y de la AEMPS.

El hecho de que el promotor escogiera el CEIC que tenía que evaluar su protocolo de ensayo clínico, era de hecho una situación arbitraria y susceptible de ser manipulada por conflictos de interés. También podría ser la responsable de que en España, de más de 130 CEIC acreditados por las diferentes Comunidades Autónomas, se haya pasado a que 30 CEIC son los que habitualmente actúan como CEIC de Referencia para evaluar los ensayos clínicos con medicamentos. Es conocido que algunos CEIC han sustituido el procedimiento de deliberación propio de estos órganos colegiados, por un procedimiento más parecido a la revisión por pares, y se han convertido en una suerte de “agencia de evaluación”, que actúa a modo de subcomité de acción rápida, o algún otro dispositivo, con procedimientos eficaces formalmente, pero sin contenido ético explícito.

4. Real Decreto 1090/2015 por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos

Este Real Decreto quiere ser la adaptación de la legislación española para hacer viable la futura aplicación del Reglamento UE 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo.

Sin embargo parece que no podrá entrar en vigor hasta que no esté en funcionamiento el Portal Europeo de Ensayos Clínicos, previsiblemente bien entrado el 2018, al tiempo que es dudoso que fuese necesario. Aunque es difícil condensar las 95 páginas del texto legal en estas breves reflexiones, puede decirse que el cambio esencial es que se reglamenta el dictamen único europeo. A ello se añaden multitud de cambios administrativos que pueden ser neutros desde el punto de vista de la ética, algunos efectivos desde el punto de vista práctico, y otros claramente innecesarios, que generan incertidumbre y confusión.

El mecanismo del dictamen único europeo es curiosamente similar al que se había establecido en España con el Real Decreto 223/2004, y divide a los Estados Miembro de la UE en Estado Miembro Referente (símil del CEIC de referencia) y Estados Miembro Concernido (equivalentes a los CEICs implicados). Del debate entre ellos surgirá el dictamen único, responsabilidad del Estado Referente. La elección del éste es potestad del promotor del ensayo, con lo que será susceptible, como se ha comentado para el Real Decreto 223/2004, a los conflictos de interés o –cuando menos– a una elección arbitraria.

Un aspecto adicional derivado del Reglamento de la UE es que hay conceptos que han sido “armonizados”, es decir, quedan férrea y uniformemente fijados para todos los Estados, como –por ejemplo– la división de los protocolos en “parte I” y “parte II”. Sin embargo, otros no han sido armonizados, como el mecanismo de evaluación interna en cada Estado, o la constitución y papel de los Comités de Ética de la Investigación. Esto último queda a discreción de cada país, con lo que la heterogeneidad y las diferencias entre Estados pueden hacerlos inapropiados o vulnerables. De hecho, si observamos las adaptaciones del Reglamento en los distintos estados europeos, (<http://www.eurecnet.org/index.html>), vemos que hay países que ni tan siquiera han iniciado el proceso, en tanto que otros ya lo han consumado. La mayoría de los Estados mantienen los Comités de Ética de la Investigación, pero muchos han reducido su número, han alejado los comités de los hospitales y centros de investigación, y han modificado sus funciones de forma que han dejado de ser un elemento de apoyo a los investigadores, para ser una herramienta administrativa de las agencias del Estado, además de separar la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos del resto de la investigación clínica.

Si, como es previsible, añadimos las diferencias entre Estados Miembro “referentes” y Estados “concernidos”, esta división puede transformarse en herramientas de manipulación económico-política entre Estados, y que los temas no armonizados, como los CEI, puedan convertirse en elementos de división. En definitiva, cabe pensar que se ha generado un sistema potencialmente inseguro, y difícil de calificar desde un punto de vista ético.

DISCUSIÓN

Muchos de los aspectos derivados del Reglamento están pendientes del desarrollo de elementos auxiliares, como bases de datos o bien procedimientos de colaboración, recursos telemáticos y/o cambios legislativos, por lo que es prematuro aventurar los resultados de este sistema. Sin embargo, si comparamos este andamiaje –complicado e incompleto– con otras normas, como la “*Common Rule*” adoptada por 17 Administraciones Federales en los EE.UU., se ve claramente que su sistema es mucho más flexible, que no precisa de “adaptar” los procesos de evaluación ética, ni de suprimir comités, manteniéndolos como ayudas de proximidad a la investigación. Parece obvio que no se puede adoptar sin reflexión dicha

norma de América a Europa, pero actualmente hay esfuerzos de adaptación a la modernidad (*Emanuel EJ. Reform of Clinical Research Regulations Finally. NEJM. 2015; 373: 2396-9*) que tal vez convendría incorporar también a la legislación europea, y que permitirían armonizarse también con la legislación americana.

Una revisión crítica del Reglamento y de los cambios legislativos propuestos permitiría evaluar mejor si van a producir el incremento que se espera en la investigación europea, y –en todo caso– aquilatar el precio que se tendrá que pagar en seguridad para los ciudadanos, frente a la investigación con medicamentos.



Evaluación de una herramienta audiovisual como medio de información para participar en un estudio clínico

M^a Ángeles Gálvez Múgica, Itziar de Pablo López de Abechuco, Amaya Revilla Monaj, Mónica Aguilar Jiménez, Marta del Álamo Camuñas, M^a Luisa Serrano Olmeda, Elisa Lorente, José Daniel San Andrés
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

1. INTRODUCCIÓN-JUSTIFICACIÓN

Los problemas de ética en la práctica de la medicina se remontan a Hipócrates, que afirmaba que la ética médica servía para discernir entre lo bueno y lo malo, siendo el deber del médico hacer el bien. En la década de los 70 surge la bioética y los profesionales sanitarios empiezan a dudar del modelo paternalista. En 1973, en Estados Unidos se aprobó la Carta de los Derechos de los Enfermos, y en nuestro país en 1986, la Ley 14/1986 General de de Sanidad, constituyeron un gran avance en la relación médico-paciente. A partir de entonces, se le dio mucha importancia al consentimiento informado, según el cual los pacientes deben recibir información acerca de su enfermedad y ratificar cualquier procedimiento que le sea indicado.

Actualmente, todas las grandes declaraciones sobre las obligaciones éticas de los profesionales sanitarios están ancladas en un nuevo modelo de relación sanitaria, y uno de los pilares de este modelo es el principio ético de autonomía, cuya aplicación práctica es la obtención del consentimiento informado⁽¹⁾.

Es importante destacar –de forma resumida– el contenido de varios de los Códigos Éticos que hoy en día constituyen la base de la ética en la investigación clínica:

- **Código de Nuremberg**⁽²⁾: Establecido en 1947 por el Tribunal Internacional de Núremberg, tras conocerse los experimentos realizados con sujetos en la II Guerra Mundial, sin previa información ni por tanto consentimiento alguno. Este código establece la necesidad de existencia de investigación animal previa, y el consentimiento por escrito previo de la persona incluida. El experimento debe ser necesario y exento de riesgo; es necesaria la cualificación del investigador y éste debe asegurar la detención del experimento ante la sospecha de cualquier tipo de riesgo para la persona.
- **Declaración de Helsinki**⁽³⁾: aprobada en 1964 por la Asamblea Médica Mundial (AMM) con el propósito de regular la ética de la investigación en humanos basándose en la integridad moral y las responsabilidades del médico. Se trata de un intento global para establecer estándares de protección para las personas que participan en investigación. Básicamente recoge los postulados contenidos en el Código de Núremberg, y además establece la prevalencia del interés individual frente al colectivo; la existencia necesaria de un protocolo experimental; no privar jamás al paciente del beneficio de una terapéutica reconocida; fidelidad en la publicación de los resultados; necesidad de la aprobación del

protocolo por un comité ético independiente y la necesidad de obtener el consentimiento informado del paciente⁽⁴⁾.

- **Informe Belmont** publicado en 1979 por la Comisión Nacional para la Protección de los Seres Humanos que participan en Investigación Biomédica y del Comportamiento. En este informe se recogen los principios de la bioética: la **autonomía**, por la cual el paciente solicita ayuda médica pero se deben aceptar las decisiones de los pacientes considerados como competentes, y proteger a aquellos con autonomía disminuida (menores, ancianos, discapacitados mentales, presos, etc.); este principio se resguarda mediante el consentimiento informado; la **beneficencia**, que es la búsqueda del bien para quien lo demanda; la **no maleficencia**, en que la búsqueda del bien tendrá que equilibrarse con no dañar, ya sea por ignorancia, ineficacia o negligencia; y finalmente, el principio de **justicia**, en que todo paciente debe tener derecho a acceder en forma expedita a la salud, es decir que haya equidad^(5,6).
- **El Convenio de Oviedo**. En este documento veintisiete países se comprometen a adoptar las medidas adecuadas, en el ámbito de las aplicaciones de la biología y la medicina, para garantizar la dignidad del ser humano y los derechos y libertades de la persona. Está en vigor en España desde enero del año 2000. Su objetivo es que «las partes firmantes protejan al ser humano en su dignidad y su identidad y garanticen a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina».

El **consentimiento informado** es la aplicación práctica del derecho a la autonomía del paciente, y consiste en un encuentro caracterizado por la mutua participación, una buena comunicación, el respeto mutuo y la toma de decisiones compartida. Nuestro ordenamiento jurídico entiende que la obligación de informar a los pacientes y solicitarles el consentimiento para realizar intervenciones sobre su cuerpo forma parte integrante de la *lex artis*.

El fundamento legal de la autonomía, se asienta en el derecho a la intimidad y este se aplica al derecho de la decisión. Para conocer que nivel tienen los pacientes para determinar o rechazar un tratamiento que es necesario y eficaz para su salud es necesario determinar la competencia individual. La capacidad (natural) de los pacientes –al menos de los mayores de edad– debe presumirse siempre, salvo que exista, una sentencia de incapacitación. Cuando un clínico duda de la capacidad decisoria de un enfermo para realizar ciertas elecciones, puede recurrir a tests formales e informales, pero ninguna prueba por sí sola basta para captar el complejo concepto de capacidad de decisión en el contexto clínico. Existe la posibilidad de que algunos trastornos sean transitorios o reversibles gracias a la intervención psiquiátrica. En caso de duda, la presunción de capacidad debe prevalecer.

De forma paralela al desarrollo de la bioética y sus códigos se ha ido desarrollando legislación específica en la que se contemplan muchos de los principios éticos ya comentados.

Tal y como establece el RD 1090/2015 de EC con medicamentos⁽⁷⁾: *“Los EC se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en seres humanos. En particular se deberá de salvaguardar la integridad física y mental del sujeto así como su intimidad y la protección de sus datos”*. Todo el proceso de la recogida del consentimiento informado debe ser confidencial. La confidencialidad es una forma de respetar la autonomía, al no revelar datos sin el consentimiento del sujeto, es la libertad de un individuo para elegir el tiempo y circunstancias bajo las que sus actitudes, creencias y opiniones son comunicadas u ocultadas a otros.

El ejercicio de la autonomía de las personas, de los pacientes, exige que se cumplan al menos tres condiciones:

- 1) Actuar **voluntariamente**, es decir libre de coacciones externas.
- 2) **Tener información suficiente** sobre la decisión que va a tomar. La información debe darse preferiblemente por escrito y adaptada al nivel de entendimiento del paciente. Debe quedar muy claro el carácter voluntario de su participación. Debe incluir: objetivos y procedimientos del estudio, beneficios esperados y riesgos potenciales, incomodidades y posibles alternativas de tratamiento. Se debe solicitar de forma clara y sin prisas, dando al sujeto la posibilidad de consultar con personas de su confianza y tiempo para tomar su decisión (volver en otro momento). Se debe advertir de la posibilidad de retirar su consentimiento. La ley recoge cómo se debe obtener este consentimiento, y cual debe ser su contenido⁽⁷⁾. No cabe duda alguna de que un investigador del estudio debe ser la persona encargada de explicar al paciente la investigación que se pretende llevar a cabo y en la que se le propone participar.
- 3) Tener **capacidad**, es decir, poseer una serie de aptitudes psicológicas –cognitivas, volitivas y afectivas– que le permiten conocer, valorar y gestionar adecuadamente la información anterior, tomar una decisión y expresarla.

Es importante resaltar que el CI no es exclusivo de los EE.CC., también debe obtenerse cuando se trata de otros estudios clínicos. En todos los casos un comité de ética independiente evaluará el estudio y la información que se da al paciente. La ley 14/2007 establece la información que se le debe dar al sujeto cuando se van a utilizar muestras biológicas con fines de investigación. Además, en todos los estudios el comité debe cerciorarse de que se actúa de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos de carácter personal⁽⁸⁾.

En resumen, tanto por motivos éticos como legales, antes de iniciar una investigación en seres humanos, se debe obtener su consentimiento por escrito para garantizar el principio de autonomía y, además, ese consentimiento debe ser evaluado por un Comité de Ética de la Investigación que garantice que es adecuado en cuanto a la información que contiene, y también que se adapta al entendimiento de cualquier paciente. Sin embargo, en la actualidad y fundamentalmente en ensayos clínicos internacionales, los consentimientos informados cada vez son más largos para cumplir con todos los requisitos legales y aunque se solicitan muchas aclaraciones por parte de los CEICs, los documentos que finalmente son aprobados suelen ser extensos y pueden contener demasiada información, lo que podría contribuir a diluir o confundir el mensaje que se quiere transmitir al paciente.

En la Unidad de Ensayos Clínicos (UEC) del Hospital Ramón y Cajal todos los días vemos pacientes de ensayos clínicos procedentes de diferentes servicios del hospital, motivo por el cual, consideramos que era un escenario adecuado para valorar de forma global el grado de percepción sobre el consentimiento informado que firman los pacientes que participan en los mismos. Diseñamos y llevamos a cabo un proyecto de investigación cuyo objetivo era valorar el grado de comprensión de los consentimientos, tanto por los propios participantes en los EE.CC. como por personas no relacionadas con la investigación, que no padecían la patología en estudio ni habían recibido la información a través de su médico, es decir, una evaluación sin condicionantes externos. Otro objetivo fue conocer los motivos que influyen en su participación.

Elaboramos una encuesta anónima, que facilitamos a los pacientes que acudieron a la UEC durante el periodo mayo 2014-enero 2015. La encuesta fue cumplimentada por 57 pacientes (39 mujeres y 18 hombres), que habían participado en 27 EE.CC. diferentes. El 45% participa-

ron en estudios de oncología. La lengua materna de todos los pacientes era el español. Los pacientes tenían una media de edad de 54 años (18-81 años). Además se facilitaron los CI y la encuesta a 27 voluntarios (14 mujeres y 13 hombres). La lengua materna de los voluntarios era el español. Los voluntarios tenían una media de edad de 59 años (32-74 años).

Las conclusiones del proyecto fueron que a pesar de todas las recomendaciones al respecto, los pacientes firman el CI para participar en un ensayo clínico, en el mismo día en que se les propone la participación, por lo que es posible que no hayan tenido tiempo para revisarlo despacio y consultar con otras personas antes de tomar la decisión. Un 14% de los pacientes no entendieron el tratamiento del ensayo, o lo habían entendido regular y el 25% no entendió el significado del placebo. Un 20% tanto en no comprendieron bien los beneficios y riesgos de la participación. En cuanto al motivo fundamental por el que los pacientes se deciden a participar en el estudio es por la confianza depositada en su médico.

Tras revisar los resultados obtenidos en este proyecto, nos planteamos la necesidad de mejorar la información que se da a los pacientes así como el procedimiento del CI, ya que consideramos que es muy importante que el paciente comprenda bien todo lo relacionado con el estudio antes de tomar la decisión de participar.

Los investigadores en nuestro medio disponen de poco tiempo para informar en detalle a los pacientes debido a la gran carga asistencial y, en general, les dan una explicación más o menos resumida y luego les entregan el documento donde está toda la información detallada.

Consideramos importante asegurarnos de que toda la información llega al paciente no solo de forma verbal, ya que es sabido que para comunicarnos no basta escribir o hablar, y que el ser humano se comunica con sus actitudes, con los movimientos de su cuerpo, de sus manos o movimientos de los ojos y la expresión de su cara. Se ha estimado que entre el sesenta y el setenta por ciento de lo que comunicamos lo hacemos mediante el lenguaje no verbal. Cuando hablamos con alguien, sólo una pequeña parte de la información que obtenemos de esa persona procede de sus palabras. La comunicación no verbal se realiza a través de multitud de signos de gran variedad: Imágenes sensoriales (visuales, auditivas, olfativas, etc.), sonidos, gestos, movimientos corporales, etc.

En este proyecto proponemos una nueva estrategia que consiste en la elaboración de un vídeo en el que una persona formada en habilidades de comunicación explicará, de forma clara, concisa y ordenada, en un tiempo ajustado, y contando con otros medios audiovisuales, todo el contenido de la hoja de información al paciente, de un estudio clínico. Además, consideramos que la utilización del vídeo ahorraría un tiempo al investigador que podría utilizar para solucionar al paciente o a sus familiares las posibles dudas sobre el estudio. Por otra parte, cuando el video fuera evaluado por un CEI, se conocería con mayor exactitud como se da la información al paciente. Teniendo en cuenta que en cualquier caso el paciente al final recibiría el documento escrito y firmaría el "Consentimiento Informado" según lo que estable la normativa vigente.

2. HIPÓTESIS

Aunque de acuerdo a los códigos éticos y a la legislación actual, los pacientes antes de decidirse a participar en un estudio clínico y firmar el consentimiento informado deben comprenderlo correctamente, los resultados obtenidos en un proyecto previo muestran que no

siempre es así. Creemos que deben buscarse medidas para mejorar la comprensión de los pacientes y proponemos una nueva estrategia para optimizar el procedimiento de obtención del CI. Esta herramienta también ahorraría tiempo a los investigadores y los CEI evaluarían la información precisa que se transmite a los pacientes.

Nuestra hipótesis es que la información audiovisual mejora la comprensión de la información referente al ensayo; y la estrategia consiste en la elaboración de un vídeo en el que una persona formada en habilidades de comunicación explicará, de forma clara, concisa y ordenada, en un tiempo ajustado, y contando con otros medios audiovisuales, el contenido fundamental de la hoja de información al paciente de un estudio clínico. Además, el RD 1090/2015 contempla que la información a los pacientes se puede dar en formatos adecuados si tienen alguna discapacidad, y en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 se especifica que en la entrevista se prestará especial atención a los métodos utilizados para proporcionar dicha información.

3. OBJETIVOS

Primario

- Documentar el grado de comprensión de la información que se transmite a los pacientes por el procedimiento habitual (entrevista con el médico) y compararlo con el resultado obtenido cuando se utiliza un vídeo informativo por parte de sujetos voluntarios.

Secundarios

- Valoración de la utilización de un vídeo explicativo por parte de miembros de CEI.
- Valoración de la utilización de un vídeo explicativo por parte de investigadores

4. METODOLOGÍA

Plan de trabajo

- Se ha elaborado un vídeo en el que una persona formada en habilidades de comunicación explica de forma clara, concisa y ordenada, en un tiempo ajustado, y contando con otros medios audiovisuales, todo el contenido de la hoja de información al paciente de un estudio clínico. Se trata de un Estudio Observacional posautorización con medicamentos (EPA) aprobado por el CEIC del Hospital Ramón y Cajal y por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid,
- Se ha elaborado un cuestionario con varias preguntas concretas sobre la información contenida en el documento del CI para entregar a los pacientes y a los sujetos voluntarios
- A todos los pacientes a los que se invite a participar en el EPA mencionado, se les propondrá la participación en este estudio para la valoración de la comprensión del CI. Una vez recibida la información se les entregará el cuestionario y se incluirá en el estudio a aquellos que accedan a cumplimentarlo. Por último, se les entregará el documento de CI escrito, podrán preguntar todas las dudas y firmarán si están de acuerdo en participar en el EPA.

Una vez que esté elaborado el vídeo informativo, se pasará a un mínimo de 20 miembros de CEI y 20 investigadores, a las que se les pedirá su opinión acerca de esta nueva herramienta durante el año 2016.

Criterios de inclusión

Pacientes a los que se proponga participar en estudio Código FUN-BEM-2015-01 que acepten rellenar el cuestionario.

Sujetos voluntarios de edades similares a la de los pacientes (fundamentalmente otros pacientes y familiares que acuden a la UEC).

Criterios de exclusión

Pacientes que no sean capaces de rellenar el cuestionario

Procedimiento

Se entregarán los cuestionarios tanto a pacientes del estudio FUN-BEM-2015-01 como a los sujetos voluntarios desde diciembre de 2015 hasta diciembre de 2017.

Se mostrará el video a diferentes miembros de CEI e investigadores durante el año 2016.

A estas personas se les preguntará si consideran que es mejor o peor utilizar el video comparado con que la información se transmita de la forma habitual por el investigador. Se les explicará que en todos los casos el paciente recibirá el documento por escrito y tendrá tiempo para solucionar todas sus dudas antes de firmarlo. Además se les preguntará los motivos de su preferencia.

5. VARIABLES

Se analizará de manera descriptiva

- Todas las recogidas en el cuestionario que se va a entregar a los pacientes y a los sujetos voluntarios que se adjunta
- Porcentaje de miembros de CEI, investigadores, voluntarios y pacientes que consideran que podría ser una buena herramienta.
- Motivos por los que todos los grupos a los que se pregunta prefieren un formato u otro.

Apartado de Confidencialidad y Protección de datos

Nuestro estudio será llevado a cabo según los principios de la declaración de Helsinki. Se ha obtenido ya la aprobación del CEI. Todos los datos del estudio serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

6. ESTADÍSTICA

Tamaño muestral

Se trata de un estudio descriptivo, está pensado que se recluten 67 pacientes en el EPA del Servicio de cirugía máxilofacial, si asumimos que un 25% no estará dispuesto a colaborar, aproximadamente 50 pacientes participarían en nuestro estudio. Por otra parte le entregaremos el cuestionario a 50 sujetos que voluntariamente quieran participar, después de ver el video. Se solicitará la opinión de esta estrategia a un mínimo de 20 miembros de CEI y 20 investigadores durante el año 2016.

Análisis estadístico

Se utilizará el programa estadístico SPSS para Windows (versión 15.0, SPSS, Inc.).

Se realizará un análisis descriptivo de la muestra mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, o bien con la media y desviación estándar en caso de variables continuas (mediana y rango intercuartílico si la distribución de la variable no se ajusta a una distribución normal).

7. RESULTADOS

Se ha elaborado el video y en este momento se están recogiendo formularios tanto de pacientes incluidos en el estudio como de sujetos voluntarios.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the patient-physician relationship. JAMA. 1992; 267: 2221-6.
2. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nüremberg Code. N Engl J Med. 1997; 337: 1436-40.
3. The World Medical Association, Inc. Declaration of Helsinki. Recommendation guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, 1964. Amended by the 29th WMA, Tokio, 1975; 35th WMA, Venecia, 1983; 41th WMA, Hong Kong, 1989; 48th WMA, Somerset West, 1996; 52th WMA, Brasil 2013.
4. Lugo E. En torno del dolor y el sufrimiento. Rev Arg Cir Cardiovasc. 2004;2:182-7 [serie en Internet]. [Citado 2006 Ene 5]. Disponible en: <http://www.raccv.caccv.org/Vol02N03/dolorysufrimiento.htm>.
5. Gracia D. Bioética médica. Washington DC: OPS; 1990 (Publicación científica No. 527).
6. Gafo FJ. Diez palabras claves en bioética. Madrid: Editorial Verbo Divino; 1993.
7. Real Decreto 1090/2015, de 24 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE num. 307 2015. Sec. I. Pág. 121923.
8. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE número 298 de 14/12/1999, páginas 43088 a 43099.



Selección mediante cribado de estudios clínicos de mínimo riesgo

Arantza Sáez de Lafuente Moríñigo, Felipe Aizpuru Barandiaran
Comité de Ética de la Investigación de OSI Araba.

JUSTIFICACIÓN

Existe un amplio consenso en la comunidad científica –investigadores, revisores, editores, financiadores– en que la investigación experimental con seres humanos requiere una valoración ética. Para otro tipo de estudios, de mejora de calidad asistencial, auditorías de práctica clínica, investigación en servicios sanitarios o investigación clínica con datos recogidos rutinariamente, es tentador considerarlos de bajo o mínimo riesgo, y soslayar la necesidad de esta valoración ética. Sin embargo, incluso estos estudios tienen cierto potencial de daño, por ejemplo, por ruptura de la confidencialidad, o por usar instrumentos de medida, como cuestionarios largos y pesados, por los costes y tiempo requeridos por las visitas extra, o por el aumento de la vigilancia médica, que puede conducir a ansiedad y a pruebas innecesarias⁽¹⁾. Por ello, todos los estudios deberían garantizar que se realizan con los máximos estándares éticos, si bien esto debe ser tarea de terceras personas, no de los propios investigadores. El actual sistema de revisión y aprobación por el CEIC, funciona bien para los estudios experimentales. Sin embargo, la revisión de todos los estudios observacionales o sin riesgo para el paciente no es viable, ya que consume mucho tiempo, y las instituciones no cuentan con recursos necesarios.

Un proceso prometedor es aquel que implica un proceso de selección, tal como el que utilizan en la Universidad de Massey, Nueva Zelanda⁽²⁾, (Fig. 1) que requieren que los investigadores de la Universidad completen un cuestionario antes de emprender un estudio con seres humanos. El cuestionario consta de 24 preguntas que cubren el riesgo de daño, el consentimiento informado voluntario, la privacidad, el engaño, el conflicto de intereses, incitación financiera de los participantes y los requisitos de organizaciones externas. Si el estudio pasa el cribado, se considera como de bajo riesgo y es revisado de forma simplificada, sin necesidad de esperar a la reunión del CEI. También en el Reino Unido, muchos comités de ética de investigación locales tienen autonomía para que el secretario del comité pueda emitir el dictamen favorable de un estudio de bajo riesgo, sin tener que esperar a la reunión oficial del CEI.

En este trabajo describimos la validez de un cribado previo, adaptado del de la Universidad de Massey, para discriminar los estudios que requieren una evaluación completa por el conjunto del CEI, de los que podrían aprobarse en menos de 48 horas por considerarse de riesgo mínimo o inexistente.

Does your study require HDEC review?

This flowchart summarises the definition of the scope of HDEC review in section 3 of the Standard Operating Procedures for Health and Disability Ethics Committees.

1. Main criteria

Will your research use or create a human gamete, a human embryo or a hybrid embryo?

yes

no para 20

Does your study involve human participants recruited in their capacity as:

- consumers of health and disability support services, or
- relatives/caregivers of such consumers, or
- volunteers in clinical trials?

yes

no para 27.1

Does your study involve the use, collection of storage of human tissue (as defined by the Human Tissue Act 2008)?

yes

no para 27.2

Does one or both of the exceptions at paras 27.2.1 and 27.2.2 of the SOPs apply to this use, collection or storage?

yes

no

Does your study involve the use or disclosure of health information (as defined by the Health Information Privacy Code 1994)?

yes

no para 27.3

Does one or both of the exceptions at paras 27.3.1 and 27.3.2 of the SOPs apply to this use or disclosure?

yes

no

3. Inclusions

Does your study involve the use of Guthrie cards?

yes

no para 33.1

Is your study:

- funded by the Health Research Council, and
- not able to be reviewed by an HRCCE-approved university ethics committee?

yes

no para 33.2

Does your application involve the establishment or maintenance of a tissue bank?

yes

no para 33.3

2. Exemptions

Does your study involve a medical device that is (or would be) classified as a low risk (class I) medical devices by Australia's Therapeutic Goods Administration?

yes

no para 28

Is your study a minimal risk observational study?

yes

no paras 29, 30

Is your study an audit or related activity?

yes

no para 31

Does your audit or related study involve the use, collection or storage of human tissue without consent?

yes

no

Does a statutory exception to the need to gain informed consent apply to this use, collection or storage?

yes

no

Is your study an observational study that is to be conducted for the purposes of an educational qualification at Masters level or below?

yes

no para 32

YES.

HDEC review is required for your study.

NO.

HDEC review is NOT required for your study.

FIGURA 1.

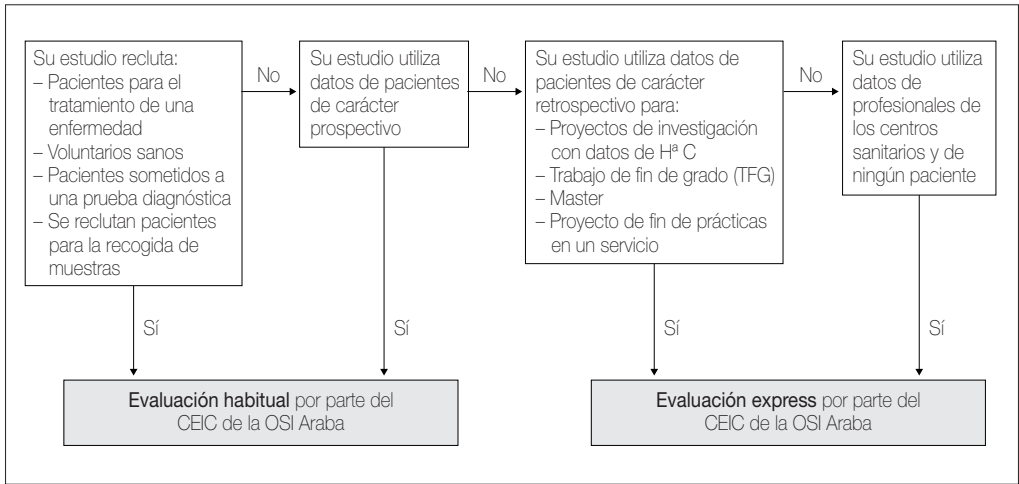


FIGURA 2. Diagrama para el cribado de los estudios presentados en la secretaría del CEIC de la OSI Araba.

OBJETIVO

Evaluar la capacidad discriminante de estudios de bajo riesgo para los participantes, de un sistema de cribado previo de los estudios presentados en la secretaría del CEI de la OSI Araba.

INTERVENCIÓN

Se sometió a los estudios presentados durante todo el 2015 a la secretaría de nuestro Comité de Ética de Investigación, a un cribado *a posteriori* según una adaptación del propuesto por *Health and Disability Ethics Committees* de Nueva Zelanda.

Esta adaptación consistió en la elaboración de un diagrama (Fig. 2) para poder clasificar los estudios según el riesgo para los sujetos a estudio en 'evaluación completa' o 'evaluación exprés'.

Para hacer esta clasificación se examinó cada expediente, revisando en el archivo online del comité la memoria del proyecto, para conocer el tipo de estudio que se había presentado. Se clasificaban en 4 grupos:

- Estudios experimentales donde los pacientes son sometidos a una intervención, a recogida de muestras o son voluntarios sanos.
- Estudios con datos de carácter retrospectivo.
- Estudios con datos de carácter prospectivo.
- Estudios con datos prospectivos pero no son de pacientes.

Realizada la clasificación se revisó, si los estudios que podrían haber tenido una evaluación exprés habían tenido que responder a aclaraciones emitidas por el comité, retrasando así la obtención del dictamen.

RESULTADOS

A 31 de diciembre de 2015 el Comité de Ética de la Investigación de nuestro hospital registró en su base de datos 114 estudios. De ellos 50 (44%) fueron unicéntricos y evaluados por nuestro comité; el resto de estudios al ser multicéntricos fueron evaluados por el CEIC de Euskadi. De estos 50 estudios, 17 (34%) podrían haber sido candidatos a la evaluación exprés, y 33 (66%) tendrían que haber seguido los cauces habituales de evaluación.

CONCLUSIONES

Muchos son los estudios que no implican ningún riesgo para el paciente, que los haría susceptibles de una evaluación más ágil por parte de un grupo comisionado para ello por el propio comité. Esto permitiría optimizar los recursos del comité, facilitar la realización de muchos estudios en unos plazos más adecuados que los actuales y, al mismo tiempo, aumentar la dedicación a aquellos más complejos, que se verían, a su vez, beneficiados, de una evaluación más rigurosa y de mayor calidad. Se podrían abordar, por último, aspectos importantes para los CEI locales, como el seguimiento de los estudios desarrollados en cada centro, para lo que ahora no se dispone del tiempo, ni recursos suficientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher J. Ethical approval for all studies involving human participants. CMAJ 2015. DOI:10.1503/cmaj.141538
2. <http://www.massey.ac.nz/massey/research/research-ethics/human-ethics/forms-and-procedures.cfm>



Investigaciones con muestras de poblaciones con origen en países en vías de desarrollo sanitario

Laura Herrero Olivera, M^a Concepción Martín Arribas
Comité de Ética de la Investigación del ISCIII

JUSTIFICACIÓN

En relación con los proyectos epidemiológicos a desarrollar en países de economías en desarrollo que recibe nuestro Comité de Ética de la Investigación, en adelante comité, para su valoración, hemos revisado las pautas éticas elaboradas por organismos internacionales y expertos⁽¹⁻⁵⁾ con el propósito de evaluar en qué medida estas pautas están presentes en el proceso de evaluación del comité, y elaborar una propuesta de guía para la valoración ética de estos proyectos.

El hecho de que la mayoría de los proyectos que evalúa el comité se realizan en nuestro entorno, puede encaminar a que se desatiendan ciertos aspectos relevantes cuando la investigación se traslada a terceros países si no se tienen presentes sus aspectos diferenciales. El *Nuffield Council on Bioethics*⁽²⁾ propone un **marco ético** encuadrado en los siguientes principios: el deber de **aliviar el sufrimiento**, el deber de **mostrar respeto hacia las personas**, el deber de ser sensibles a las **diferencias culturales** y el deber de no aprovecharse de la **vulnerabilidad**. Creemos que es posible elaborar un modelo de evaluación que especifique, en pautas concretas, el respeto a estos principios, y proponga elementos de juicio para asegurarlos. En el proceso de evaluación habrá que reflexionar en torno a los siguientes aspectos que han de estar directamente reflejados en el diseño del proyecto y en la solicitud de evaluación: quién se beneficia de la investigación; cómo es el procedimiento del consentimiento; qué diferencias entre los valores culturales son relevantes en la investigación; los niveles de atención médica existentes en los países anfitriones, entre otros.

OBJETIVOS

En este trabajo nos hemos propuesto:

- Revisar las guías (CIOMS y *Nuffield*) y la normativa vigente.
- Elaborar una lista guía de las recomendaciones adaptadas al diseño de los proyectos evaluados.
- Analizar las observaciones realizadas por el comité a los proyectos evaluados a realizar en países de economías en desarrollo.
- Valorar el grado de adecuación de las observaciones con las guías, con el fin de proponer mejoras para la realización de las evaluaciones y el desarrollo de las investigaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos analizado los proyectos recibidos en el comité, hemos extraído las observaciones y las recomendaciones para las mejoras emitidas por el comité, y se han comparado con la lista-guía elaborada.

RESULTADOS

I. En la revisión de los documentos normativos mencionados, además de las consideraciones exigidas en cualquier proyecto de investigación en cualquier ámbito, hemos identificado los siguientes aspectos diferenciales a tener en cuenta en las investigaciones que se realizan en países de economías en desarrollo:

- a) Por lo que se refiere a su planificación, la investigación ha de responder a las **necesidades prioritarias** de la población. Este requisito se considera la muestra de un contenido de valor social en el proyecto de investigación. Sin tener en cuenta este valor, que ha de estar presente en el diseño del proyecto, se podría exponer a la población a riesgos no justificados.

La comunidad se tendría que integrar en la investigación, en primer lugar en los comités de ética locales, que han de dar también su dictamen favorable a la puesta en marcha del proyecto. Según la CIOMS, en los comités locales se debería fomentar la participación de personas que pertenezcan a la comunidad en que se pretende llevar a cabo la investigación; se habla incluso de dar cabida en estos comités a personas que pueden ser analfabetas, dando un paso más allá de la interdisciplinariedad. Esta integración es una forma de garantizar la colaboración adecuada, y de atender a las diferencias culturales entre los diferentes actores que participan en la investigación. Además de dar voz a la comunidad en que se desarrolla la investigación, el convenio de Oviedo exige que los investigadores que trabajen en un país que no haya ratificado este protocolo, cumplan los mismos requisitos que si realizaran su investigación en un país que sí lo hubiera hecho. De esta forma se asegura un mínimo marco ético para la investigación.

- b) Se han de ofrecer garantías acerca de la **selección** de los grupos que participan en la investigación, de tal forma que los riesgos y los beneficios estén equitativamente distribuidos. Será tarea de un comité de ética evaluar el caso en que las cargas o beneficios de la investigación vayan a ser distribuidos en forma desigual entre individuos o grupos de personas, pues según la CIOMS: *“Los sujetos deben ser reclutados de la población que cumpla los requisitos en el área geográfica general del ensayo independientemente de la raza, etnicidad, estrato económico o género, a menos que exista una importante razón científica para hacerlo de otro modo”*.
- c) Acerca del **consentimiento**:
 - Se recalca la necesidad de que sea cada sujeto el que ofrezca su consentimiento. Atendiendo a la diversidad cultural podría ser conveniente además recabar previamente el consentimiento de un miembro diferente del grupo.
 - Se ha de prestar especial atención a que la información se presente de forma comprensible para la población a la que va dirigida.

- Se han de explicar con especial atención los posibles riesgos que conlleva la participación, y las alternativas de tratamiento si es que las hubiese, y además, informar del destino final de las muestras y de la garantía de confidencialidad de los datos obtenidos.
- Si la investigación incluye la importación de **muestras y/o datos** desde países no europeos en vías de desarrollo económico, habrá que informar de las garantías de anonimato y confidencialidad e la información.
- d) Por lo que respecta a los **resultados** conseguidos, se espera que sean puestos a disposición de la población:
 - Uno de los principios que encuadran el marco ético para el *Nuffield Council on Bioethics* es el del alivio del sufrimiento. Los resultados han de encaminarse a este alivio necesario para la población.
 - Se ha de atender a la puesta a disposición de los resultados conseguidos en forma de un conocimiento relevante para la población. Ésta debe ser informada de forma adecuada de los hallazgos, según lo presenta la pauta 10 de la guía del CIOMS:
 - *“Cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, estará disponible razonablemente para beneficio de aquella población o comunidad”*.

Dentro de esta integración de todos los participantes en la investigación hemos de situar también la exigencia de la **formación y capacitación** a miembros de las comunidades locales en las prácticas de investigación que lleven a cabo, y promover el desarrollo de tecnologías avanzadas para el cuidado de la salud. En el informe del *Nuffield Council on Bioethics* se apunta a que se debe contemplar la posibilidad de cooperar entre los profesionales de medicinas tradicionales e investigadores científicos.

Se ha de garantizar el **acceso a la atención** sanitaria, este requisito ha de ser adecuadamente expuesto en el proyecto de investigación pues permite diversas interpretaciones. Podemos decir también que es tarea del comité de ética garantizar *“las obligaciones de los patrocinadores externos de proporcionar servicios de atención de salud (que) varían según las circunstancias de los estudios particulares y las necesidades de los países anfitriones”*⁽¹⁾.

II. Con estos criterios se ha elaborado una lista guía (Tabla I).

III. Las observaciones se centraron en la mejora de la información que se hacía llegar a los participantes, y en las diversas formas de relación con la comunidad: evaluación del proyecto por un comité local, contacto con los menores, atención sanitaria que recibirían los participantes. No se hicieron comentarios sobre la calidad metodológica del proyecto. Examinados por ámbitos, estas son las aclaraciones que propone el comité:

- **Valor social:** No valoró el comité esta cuestión de forma directa, si bien los proyectos se encuadraban en convenios de colaboración entre los gobiernos de ambos países, dirigidos a problemas endémicos en los países anfitriones. No consta que hubiera participación de la comunidad. El diseño de los proyectos mostraba su implicación directa con la mejora para la salud y la atención sanitaria para el individuo y su comunidad.
- **Metodología científica:** No se emitieron observaciones a este respecto.
- **Selección justa-equitativa de la población de estudio:** No se emitieron observaciones a este respecto.

TABLA I. Principios éticos y valores de referencia a tener en consideración en la evaluación ética de proyectos a desarrollar en países con economías en desarrollo*.

Ámbito	Cuestión	Sí	No
Valor social	¿Se ha involucrado a la comunidad en todas las etapas del proyecto de investigación? ¿Se ha tenido en cuenta su valoración de las necesidades prioritarias?	☐	☐
	¿Se han tomado medidas para hacer accesible la información acerca de reparto de beneficios?	☐	☐
	¿Se espera una mejora para la salud y la atención sanitaria del individuo y su comunidad?	☐	☐
Metodología	¿Los métodos y procedimientos previstos están basados en la evidencia científica disponible?	☐	☐
	¿Se ha asegurado que el proyecto de investigación es posible en el contexto de la comunidad?	☐	☐
	¿El diseño tiene en cuenta el valor social para los beneficiarios directos de la investigación?	☐	☐
Selección equitativa de la población	¿Se ha seleccionado a la población asegurando la validez de la actividad científica?	☐	☐
	¿Se ha seleccionado a la población con vistas a minimizar el riesgo y promover otros principios como la colaboración y el valor social?	☐	☐
Riesgos-beneficios	¿Se han evaluado los riesgos potenciales y los beneficios en la población seleccionada y en el contexto de sus riesgos sanitarios?	☐	☐
	¿Se ha evaluado la ratio riesgo-beneficio comparando los riesgos netos con los beneficios potenciales derivados de la colaboración, el valor social y el respeto en la población de estudio?	☐	☐
Revisión independiente	¿Se ha pedido un informe a los comités de ética locales o la autorización a las autoridades competentes?	☐	☐
Autonomía	¿Se garantiza la libre decisión sin coacciones de la población que asume los riesgos de la investigación?	☐	☐
	¿Se han tenido en cuenta las características de la población y se ha adaptado la información?	☐	☐
Distribución de beneficios	¿Se ha asegurado el tratamiento de los sujetos que resultaron positivos en las pruebas diagnósticas?	☐	☐
	¿Se ha atendido al desarrollo de la capacidad investigadora de la comunidad?	☐	☐
	¿Se espera llevar a cabo una colaboración a largo plazo?	☐	☐
	¿Se facilita la provisión de servicios médicos no directamente relacionados con el estudio?	☐	☐
	¿Se ha atendido a la repercusión en el tejido económico local?	☐	☐
	¿Se va a realizar un reparto de las ganancias económicas que se deriven de la investigación, si las hubiere?	☐	☐

*Adaptada de E.J. Emanuel⁽⁴⁾

- **Evaluación riesgo-beneficios:** Se solicitaron aclaraciones para incluir información de riesgo y compensación de daños, así como de las medidas de mantenimiento de la confidencialidad y tratamiento de los datos.
- **Revisión independiente de comités locales:** Se pidieron los documentos acreditativos de tales comités y se presentaron informes de Comités de Ética de la Investigación locales o del Ministerio de Salud.
- **Autonomía:** Todos los proyectos presentaron un documento de información y solicitud de consentimiento. El comité pidió que se realizaran mejoras en la redacción para garantizar la comprensión, que se añadiera información acerca de las condiciones de participación de los menores, sobre la compensación por daños, el destino final de las muestras/datos, sobre la fuente de financiación, el contacto con los investigadores y que se informara de la posibilidad de que los participantes podrían volver a ser contactados.
- **Distribución de beneficios:** Se solicitó información sobre los beneficios/compensación que podrían recibir los sujetos y la comunidad por participar en la investigación, así como de las mejoras sanitarias que se esperan tras el estudio y su accesibilidad para la población. Asimismo, se pidieron aclaraciones acerca del tratamiento que se podría ofrecer a los participantes en caso de que resulten positivos en las pruebas diagnósticas. No se indagó sobre el impacto en el tejido de la comunidad, ni a corto ni a largo plazo.

IV. De este análisis podemos concluir que las mejoras a tener en cuenta para la evaluación de este tipo de proyectos en nuestro comité son las siguientes:

- Tener en cuenta el *valor social* de la investigación, atendiendo a la participación comunitaria en la toma de decisiones de las prioridades a investigar, a través de líderes locales, médicos, profesores en el caso de los menores.
- Establecer indicadores de exploración de la *selección equitativa* de la muestra, para ello habría que preguntar a los investigadores los criterios que se han tenido en cuenta para la selección de la muestra.
- Indagar sobre las previsiones de *distribución de beneficios* teniendo en cuenta, por ejemplo, la realización de contratos de investigadores locales, la formación que se puede ofrecer a estos investigadores, los contratos de otros tipos.

DISCUSIÓN

Las cuestiones a mejorar en la evaluación de estos proyectos son las relacionadas con el valor social de la investigación, y el principio de justicia en su relación con la distribución de beneficios. En cuanto al primero, se puede relacionar también con el principio de autonomía, pues la investigación habría de fomentar el respeto y la máxima participación posible de la comunidad en la toma de decisiones.

Los proyectos evaluados respondían a las necesidades de salud y prioridades de la población o comunidad donde realizó, esto garantiza ya la presencia de cierta forma de **distribución de los beneficios**. La reflexión en torno a la distribución de los beneficios puede ser presentada como una herramienta que hace operativo el principio de justicia⁽⁶⁾. La distribución justa radica en el cumplimiento de **tres principios**⁽⁵⁾, el primero el que acabamos de enunciar, que la investigación se dirija a problemas en salud de la población en el país en vías de desarrollo;

en segundo lugar, que los objetivos de la investigación justifiquen suficientemente el hecho de que la investigación se desarrolle en esa población; en tercer lugar, la investigación debe exponer a los participantes a riesgos mínimos y los beneficios han de justificar notoriamente la asunción de tales riesgos.

El *Nuffield Council on Bioethics* dirige a los comités de ética de la investigación una exigencia y responsabilidad una vez concluida la investigación, en lo referente al modo de proyectar la distribución de los beneficios: *"Reconocemos que los patrocinadores, una vez concluida la investigación, raramente se encuentran en condiciones de aceptar compromisos abiertos, ya sea para el mantenimiento de los servicios de atención sanitaria o bien para el suministro de intervenciones, pero estas son cuestiones que el comité de ética de la investigación ha de debatir y acordar, en la medida de lo posible, antes del comienzo de la investigación"*⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra; 2002.
2. Nuffield Council on Bioethics. Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo. Londres; 2002
3. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999. p. 36825-30.
4. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *J Infect Dis.* 2004; 189(5): 930-7.
5. Participants in the 2001 Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. Ethics. Fair Benefits for Research in developing countries. *Science.* 2002; 298(5601): 2133-4.
6. Marie Hirtle & Karen Weisbaum. Benefit sharing in the field of biomedical research, focusing on research carried out in countries with emerging or developing economies. Background paper. Commissioned by the Council of Europe under CONTRACT No DGIII/Bioethics/06/09. 2010. Disponible en: http://www.biotika.ca/uploads/2/4/0/4/24046736/hirtleweisbaum-benefitsharing_20100131.pdf [Consultado el 6 de abril de 2016].



Perspectiva de género en los ensayos clínicos y proyectos de investigación desarrollados en una Comunidad Autónoma

Isabel Gutiérrez Cía, Blanca Obón Azuara, María González Hínjós,
Mónica Torrijos Tejada, Carlos Aibar Remón, María Teresa Ruiz Cantero
Comité de Ética de la Investigación de Aragón.

JUSTIFICACIÓN

A lo largo de los últimos años se observa una actitud crecientemente positiva hacia la incorporación de la perspectiva de género (PG) en la investigación biomédica. Asimismo, las recomendaciones de los organismos internacionales con mayor influencia en el ámbito investigador y las leyes y normativas, tanto europeas como nacionales, exigen la incorporación de la PG a la investigación.

A pesar de ello, en la práctica la inclusión de la perspectiva de género se limita, en el mejor de los casos, a la inclusión más o menos equitativa de las mujeres en la muestra.

Los CEI evalúan todos y cada uno de los ensayos clínicos y proyectos de investigación que se desarrollan. Son, por ello, el escenario ideal para evaluar hasta qué punto los investigadores consideran relevante incorporar la perspectiva de género a la investigación.

OBJETIVOS

Analizar la inclusión de la perspectiva de género en los ensayos clínicos y proyectos de investigación que se desarrollan en la Comunidad Autónoma de Aragón.

MATERIAL Y MÉTODOS/DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA

Estudio retrospectivo, de análisis de contenidos, mediante la revisión de protocolos de ensayos clínicos (EE.CC.) y proyectos de investigación (PP.II.) presentados al CEI durante el año 2014.

Para valorar los niveles de incorporación de la PG a los PP.II. y EE.CC. se utilizaron como variables los 10 ítems del cuestionario validado "perspectiva de género en la investigación en salud" que evalúa la inclusión de la perspectiva de género en los proyectos de investigación.

RESULTADOS/CONCLUSIÓN

Se analizaron 30 PP.II. y 30 EE.CC. La mayoría de los trabajos incluyeron mujeres en la muestra (96,6%), si bien solamente 2 profundizan en el proceso de selección para que sea

sensible al género. El 75% no incluye referencia al conocimiento científico previo acerca del problema con perspectiva de género, ni a la diferente magnitud del problema según sexo. No existen variables en la metodología que posibiliten poner de relieve la relación existente entre el tema investigado y la influencia del género. No se tiene en cuenta el género como determinante de salud. No contribuyen a incrementar el conocimiento de la salud de las mujeres o de los hombres. Sólo el 21,7% estratifica la muestra por sexo. En cuanto al documento de información al participante (DI), no incluyen medidas para facilitar la incorporación de las mujeres a la investigación, sólo parcialmente se refieren a los riesgos específicos para la participación de las mujeres (30%). Sólo incluyen recomendaciones referentes a la anticoncepción y a la libertad de la paciente para decidir sobre la maternidad de forma parcial en el 30% de los documentos. Comparando los EE.CC. con los PP.II., existe una diferencia significativa en los aspectos referentes al DI a favor de los EE.CC.

En conclusión, aunque las mujeres no son excluidas de la investigación, aún queda un largo camino hasta conseguir que el desarrollo y, consecuentemente, los resultados de la investigación beneficien equitativamente a hombres y mujeres.



Seguimiento de los proyectos de investigación por un Comité de Ética de la Investigación

Arantza Hernández Gil¹, Isabel Pérez de Laborda Hurtado de Saracho²,
María Rodríguez Velasco¹, Iciar Alfonso Farnós¹, Jon Iñaki Betolaza San Miguel³

¹Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E). ²IIS Biocruces.

³Dirección de Farmacia del Dpto. de Salud. Gobierno Vasco.

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo del seguimiento de los estudios de investigación es comprobar la realización de los proyectos de investigación en cumplimiento de las normas éticas y legales aplicables, y que no presentan desviaciones respecto a las condiciones de diseño metodológico autorizadas, y para las que el sujeto otorgó el consentimiento. Los Comités de Ética de la Investigación (CEI), como responsables de velar por los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en la investigación, deben llevar a cabo dichas comprobaciones, llevando a cabo un seguimiento de los estudios realizados en su ámbito de actuación. Por otra parte, los principios éticos y los requisitos legales obligan a promotores e investigadores a remitir a los CEI los informes de los estudios autorizados, así como a la publicación de sus resultados.

2. NORMATIVA Y RECOMENDACIONES APLICABLES

Las funciones de los comités respecto al seguimiento de proyectos de investigación vienen definidas en las siguientes **normativas**:

- a. El Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos⁽¹⁾ establece, en su artículo 12, que es función de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final. Afirma también que los CEIm deben elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que, como mínimo, se referirán, entre otros aspectos, a *“la evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los estudios”*.
- b. La Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano⁽²⁾, establece, en su artículo 8, que el promotor comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio, a menos que ya venga indicado en el propio protocolo, y deberá remitir un informe final entre los tres y seis meses después de la finalización del estudio a los órganos competentes de las CC.AA. donde se prevea realizar y a la AEMPS. Además, para los estudios de seguimiento prospectivo deberá enviar un informe de seguimiento anual, o

antes si así se solicita, e informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, problema grave de seguridad, etc.) que pudiera producirse en el transcurso del estudio.

- c. La ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB)⁽³⁾ 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, 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, 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”*.

Respecto a la información sobre los resultados de las investigaciones biomédicas que implican procedimientos invasivos, también establece que el CEI debe velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano (artículo 12.d).

Asimismo, indica en su artículo 17 que la autoridad autonómica procederá, por iniciativa propia o a instancias del Comité de Ética de la Investigación, a la suspensión cautelar de la investigación autorizada en los casos en los que no se hayan observado los requisitos que establece esta Ley, y sea necesaria para proteger los derechos de los ciudadanos. Además, en relación con las comprobaciones del curso de la investigación afirma que, el CEI tomará las medidas que sean oportunas para comprobar que la continuidad del proyecto está justificada, a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución con el fin de determinar (artículo 25):

- Si es necesario interrumpir la investigación o hacer cambios para que el proyecto pueda continuar:
- Si los pacientes deben ser informados sobre los nuevos acontecimientos que puedan ocurrir.
- Si es preciso contar con un nuevo consentimiento informado.

Por otro lado, la LIB establece también que el investigador responsable informará al CEI, y a la autoridad competente que dio su conformidad a la investigación, de las razones por las que decida terminar prematuramente cualquier proyecto de investigación (artículo 25) y que, una vez concluida la investigación, debe remitirles un resumen de la misma (artículo 27).

Es importante, a su vez, tener en cuenta las **recomendaciones internacionales**:

- a. Los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki⁽⁴⁾ de la Asociación Médica Mundial, en su última actualización de la 64ª Asamblea General celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013, art. 36, 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 tener a la 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.

- b. La Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación del Comité Director de la Bioética del Consejo de Europa⁽⁶⁾ establece que los CEI deberían realizar el seguimiento, cuando sea apropiado y acorde con las prácticas de cada nación, del desarrollo de los proyectos de investigación que han aprobado, y que podrían necesitar una reevaluación formal en vista de nuevos avances y conocimientos relevantes que hayan podido adquirirse durante la investigación. Para ello, establece que es importante que los CEI mantengan contacto con los proyectos que han aprobado generalmente mediante la evaluación de los informes de investigación que los investigadores (o promotores, en su caso) suelen tener la obligación de proporcionar periódicamente (al menos anualmente) para establecer, si a la luz de alguna innovación, se ha hecho necesario realizar cambios en el proyecto o incluso si la investigación debe ser interrumpida. La reevaluación también determinará si es necesario consentimiento adicional por parte de los participantes y si el formulario de solicitud de consentimiento para futuros participantes, debería modificarse. Así mismo, al finalizar la investigación, los investigadores deben presentar un informe o el resumen de sus hallazgos al CEI y hacer públicos las conclusiones de la investigación a través de la publicación imparcial y adecuada de los resultados.
- c. El Protocolo Adicional al Convenio de Oviedo acerca de la Investigación Biomédica⁽⁶⁾, pendiente de ratificación por España, exige también que al final del estudio se envíe un informe o resumen al CEI y presentar un informe, en el caso de que el estudio finalice antes de lo previsto, que incluya los motivos de su prematura finalización, y que los resultados sean hechos públicos en un tiempo razonable.

Asimismo recomiendan notificar y aportar una propuesta de medidas a las autoridades competentes y comités éticos, en el caso de acontecimientos nuevos ocurridos tras la finalización de la investigación y que puede cambiar el análisis riesgo/beneficio del producto sanitario y que podría aún tener un impacto en los participantes en la investigación.

JUSTIFICACIÓN

La comprobación de las condiciones de realización de los estudios aprobados por el CEIC de Euskadi (CEIC-E) se realiza a través de la comisión de seguimiento, creada en 2009 y cuya estructura y funcionamiento están definidos en la Orden de 14 de abril de 2014 del Consejero de Salud del Gobierno Vasco. En las reuniones cuatrimestrales de esta comisión:

- Se analizan los informes de seguimiento.
- Se decide en qué estudios se realizan las visitas de seguimiento para verificar sus condiciones de realización.

- Se realiza la verificación del diseño de los estudios publicados, comprobándose la concordancia entre el protocolo aprobado y su publicación en revistas científicas, con el fin de comprobar si los estudios se han realizado en las condiciones en las que fueron aprobadas por el CEI⁽⁷⁾.

En el caso de proyectos de investigación (PI), generalmente promovidos por investigadores particulares o sociedades científicas, los informes de seguimiento recibidos son prácticamente inexistentes, a pesar del compromiso, expresado en el formulario de solicitud de evaluación, de informar al CEIC-E sobre la marcha del estudio al menos una vez al año.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es analizar la repercusión de las medidas adoptadas en 2015 destinadas a incrementar la recepción de informes de seguimiento y publicación de resultados de proyectos de investigación en un CEI.

MATERIAL Y MÉTODOS

- En el año 2015 se analizó la recepción de informes de los PI evaluados por el CEIC-E en los años 2011, 2012 y su evolución, tras el envío de correos demandando esta información⁽⁸⁾. Se contabilizaron todos los informes y publicaciones recibidos hasta el 31/03/2015.
- En el presente año:
 - Se ha analizado la recepción de informes de PI evaluados por el CEIC-E en los años 2013 y 2014 y su evolución tras la nueva adopción de medidas proactivas (reclamación de informes).
 - Se ha solicitado información de los estudios evaluados en 2011-2015, en los que se conocía la fecha prevista o definitiva de finalización pero no se había recibido informe final y/o publicación de resultados. Se han contabilizado todos los informes y publicaciones recibidos hasta el 8/04/2016.
 - Aprovechando los datos disponibles en la elaboración de la memoria anual del CEIC-E del año 2015, se han solicitado los informes finales y/o publicaciones de los PI cuya finalización real e informe final respectivamente se notificaron en 2014, y de los que no se había recibido dicha información.

RESULTADOS

De los 149 PI aprobados en 2011 y 2012, el porcentaje (%) de estudios en los que se había recibido informe fue del 16,8%. Dicho % aumentó al 55,7% tras la solicitud de información en 2015. Para ello se intercambiaron un total de 377 correos electrónicos, en aproximadamente mes y medio. En la figura 1 se detallan los porcentajes de informes recibidos antes y después de la reclamación de documentación por tipo de información recibida:

De los 320 PI aprobados en 2013 y 2014, el porcentaje de estudios en los que se había recibido informe fue del 11,2%. Dicho porcentaje ha aumentado al 66,7 % (214 de 321) tras

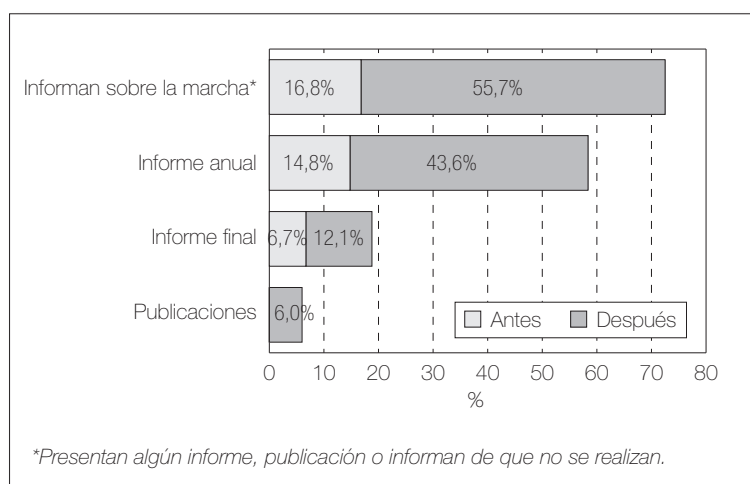


FIGURA 1. Impacto de la solicitud de informes de seguimiento (2011-2012).

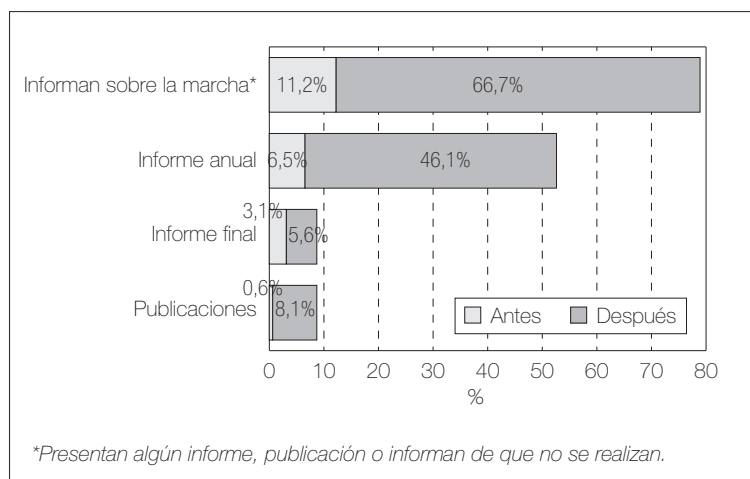


FIGURA 2. Impacto de la solicitud de informes de seguimiento en 2016 para los PI evaluados en los años 2013-2014).

reclamar la documentación correspondiente en 2016. Para ello se han intercambiado un total de 649 correos electrónicos en menos de un mes. En la figura 2 se detallan los porcentajes de informes recibidos antes y después de la reclamación de documentación por tipo de información recibida:

Tras solicitar información de seguimiento en todos los PI registrados en el CEIC-E desde 2011 cuya fecha prevista de finalización era anterior a 2016, y de los que no se habían recibido dichas notificaciones, se ha recibido contestación a 24 de 68 (35%). Para ello se han intercambiado un total de 108 correos electrónicos en menos de un mes. (Fig. 3)

Finalmente, tras reclamar los informes finales y/o publicaciones de los PI, cuya finalización real e informe final respectivamente fueron notificados en 2014 y de los que no se había recibido dicha información, se ha recibido respuesta en 3/6 PI (50%). Para ello se han intercambiado un total de 14 correos electrónicos en menos de un mes. (Fig. 4)

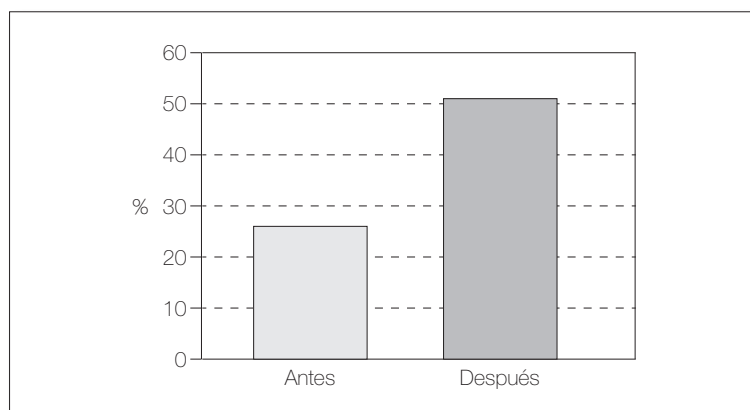


FIGURA 3. Impacto de la solicitud de informes de seguimiento en 2016 para los PI evaluados desde 2011 con registro de fecha fin previo a 2016.

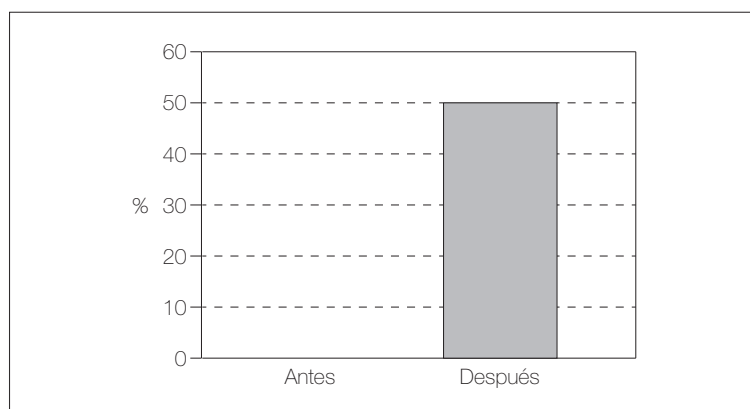


FIGURA 4. Impacto de la solicitud de informes finales y publicaciones en los PI aprobados en 2014 con registro de fecha fin real e informe final real respectivamente.

Según el número de correos electrónicos intercambiados por proyecto se ha obtenido el siguiente incremento de respuesta: Tabla I.

No se ha objetivado correlación entre el nº de correos electrónicos intercambiados con el incremento de recepción de informes, pero parece deducirse que en los proyectos evaluados recientemente, y en los que ya disponen de algún tipo de registro de seguimiento, se obtiene un aumento en el porcentaje de respuesta.

CONCLUSIONES

A raíz de los hallazgos detectados en el trabajo llevado a cabo en 2015 se acordó adoptar una serie de medidas destinadas a incrementar la remisión de informes de seguimiento al CEIC-E: envío de un recordatorio junto al informe de aprobación sobre la obligatoriedad de envío de informes, inclusión de un apartado específico en la web del CEIC-E y difusión a través de los cursos de BPC. Sin embargo, estas iniciativas no han logrado el objetivo propuesto, aunque sí se ha detectado que se incrementa la respuesta de forma llamativa cuando se lleva a cabo una segunda solicitud de documentación.

TABLA I.

Tipo	Emails intercambiados	Nº de PI	Emails intercambiados/ nº PI	Incremento de respuesta
PI aprobados en 2011-2012	377	117	3,22	22,15%
PI aprobados en 2013-2014	649	179	3,63	55,47%
PI con fecha prevista fin previa a 2016 aprobados a partir de 2011 y sin notificaciones	108	68	1,59	24,73%
PI de 2014 con registro de fecha real fin/informe final	14	6	2,33	50,00%

Es necesario reflexionar sobre la necesidad de potenciar las tareas de seguimiento de los Comités de Ética de la Investigación, a través de procedimientos y recursos específicos, puesto que para la obtención de la información de seguimiento reclamada se intercambiaron un total de 377 correos electrónicos (en aproximadamente mes y medio) en 2015 y de 771 en 2016 (en menos de un mes). Con anterioridad a estas fechas se llevaron a cabo envíos masivos de solicitud de información (el último en enero de 2014) sin distinción entre proyectos de investigación y resto de estudios, pero la creciente actividad en materia de evaluación de proyectos de investigación obliga a seleccionar este tipo de estudios, por ser los que suponen un mayor volumen de trabajo y un menor *feed-back* en materia de seguimiento.

Hay que tener en cuenta, por otra parte, que toda la información recibida debe revisarse, registrarse en la aplicación informática del comité, que en el caso del CEIC-E corresponde a la aplicación GIDEC (Gestión Informatizada de Ensayos y Comités), y analizarse en las reuniones de la comisión de seguimiento para asegurar que los estudios se llevan a cabo de acuerdo con el protocolo aprobado, y que el balance beneficio/riesgo de los estudios sigue siendo favorable.

Finalmente, con objeto de conocer las condiciones de realización de los proyectos de investigación, los CEI deben impulsar iniciativas dirigidas a fomentar la recepción de informes de seguimiento, insistiendo en la difusión de la normativa, recomendaciones y principios éticos aplicables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
2. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
3. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

4. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 64^a Asamblea General celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013.
5. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación , aprobada por el Comité Director de la Bioética del Consejo de Europa el 3 de diciembre de 2010.
6. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, Council of Europe Treaty Series - No. 195, Strasbourg, 25.I.2005.
7. Hernández Gil A, Rodríguez Velasco M, Alfonso Farnós I, Betolaza San Miguel JI. Comparativa y valoración de la calidad de los protocolos de estudios autorizados por un CEIC y la publicación de sus resultados. En: Libro de ponencias y comunicaciones del congreso ANCEI 2014. Madrid: Ergon; 2014.
8. Pérez de Laborda Hurtado de Saracho I, Rodríguez Velasco M, Egüés Olazabal N, Alfonso Farnós I, Betolaza San Miguel JI. Comités de Ética de la Investigación (CEI): necesidad de un seguimiento exhaustivo de los proyectos de investigación. En: Libro de ponencias y comunicaciones del congreso ANCEI 2015. Madrid: Ergon; 2015.

