

# ICB digital

septiembre 2015

Boletín para los Comités de Ética de Investigación



## artículo breve

Papel del representante de los pacientes en los Comités de Ética de Investigación.

Autores: José Antonio Sacristán, Pilar Hereu, Evangelina Garrido.

## entrevista

Profesor Joerg Hasford.

Presidente del "Permanent Working Party of Research Ethics Committees" de Alemania.

## noticias

- SATELLITE WORKSHOP: Research Ethics Committees. Adaptation to the new European regulation of Clinical Trials
- Revisión del documento de Normas de Buena Práctica Clínica
- Novedades bibliográficas

## próximo número

nº 93 - noviembre de 2015.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

[www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
**Farmacología**  
clínica

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

## Papel del representante de los pacientes en los Comités de Ética de Investigación

José Antonio Sacristán<sup>a</sup> - Pilar Hereu<sup>b</sup> - Evangelina Garrido<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento Médico, Lilly España, Madrid

<sup>b</sup> CEIC Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

<sup>c</sup> CEIC, Hospital Universitario La Paz, Madrid

### LOS PACIENTES Y LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Poco a poco, los pacientes van adquiriendo un mayor protagonismo en los sistemas sanitarios de los países más desarrollados. Algunos de los factores que están impulsando este cambio son la implantación de nuevos sistemas de gestión enfocados en los pacientes, el desarrollo de nuevas tecnologías, que facilitan el acceso a la información, y la progresiva transición desde una medicina basada en el principio bioético de beneficencia hacia una práctica clínica donde los objetivos, preferencias y valores de los pacientes empiezan a tenerse en cuenta.

Aunque este cambio cultural está empezando a modificar la forma de entender la atención médica, no está incidiendo de igual forma en el proceso de investigación, quizás porque para la sociedad la responsabilidad de los pacientes en participar en la investigación no resulta tan obvia como la responsabilidad de participar en su propio cuidado médico<sup>1</sup>. Según la cultura predominante, se investiga sobre (o para) los pacientes, pero no con los pacientes, y estos siguen considerándose a menudo como una fuente de datos y no como los verdaderos protagonistas del proceso.

Ante este panorama, cada vez son más las voces que reclaman una participación más activa de los pacientes a lo largo de todo el proceso de investigación; una participación que fomente la transparencia y confianza de los ciudadanos y fomente su participación responsable en la misma. Ya existen bastantes ejemplos de proyectos en los que los pacientes han participado en la identificación de las prioridades de investigación, en el patrocinio y diseño de los estudios, en la elaboración de información sobre el estudio, o en la difusión pública de los resultados, entre otros<sup>2,3</sup>. En nuestro entorno, son escasas las experiencias de pacientes o representantes de pacientes (RP) que participan en los Comités de Ética de Investigación (CEI)<sup>4</sup>, a pesar de que una mayor participación podría suponer un importante avance en la dirección señalada. En el presente artículo se sugiere cuál podría ser el perfil y la formación de los representantes de los pacientes que participan en los CEI, así como las funciones que podrían desempeñar.

### LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES EN LOS COMITÉS DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

El 27 de mayo de 2014 se publicó el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano<sup>5</sup>. El Reglamento señala que *“los Estados miembros...deben velar por la participación de personas legas, en particular pacientes u organizaciones de pacientes”*. En España, el “Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro de estudios clínicos” (versión 29 de junio de 2015), al referirse a la composición del CEIm,

señala que este “estará constituido por al menos diez miembros, *uno de los cuales representará los intereses de los pacientes en general*”.

Actualmente existe un intenso debate sobre si el miembro que represente los intereses de los pacientes debería o no ser un paciente. Por un lado, se argumenta que no es necesario ser un paciente para defender los intereses de los pacientes ya que, de alguna forma, todo ciudadano ha sido o será un paciente, y por tanto podría representar los intereses con una perspectiva social amplia. Por otra parte, los defensores objetan que como agentes centrales y necesarios para el proceso de investigación, debería contarse con los pacientes en el diseño, desarrollo y evaluación de los estudios. No es el objetivo de este artículo polemizar sobre este tema, pero pensamos que seguir las recomendaciones de lo que parece ser el espíritu (y la letra) del Reglamento Europeo, “velar por la participación de personas legas, en particular pacientes u organizaciones de pacientes”, podría servir para dar un salto cualitativo respecto a la actual situación, en la que los miembros no sanitarios casi nunca son pacientes.

También existen posturas encontradas sobre cuál debería ser el perfil de los RP miembros de los CEIm. Parece razonable que, al igual que los demás miembros, deberían conocer perfectamente las funciones del Comité, los derechos de los pacientes, y además tener capacidad de comunicación, empatía, motivación y compromiso. Se ha argumentado que no deberían ser miembros de asociaciones de pacientes, debido a la posible existencia de conflictos de interés, que podría interferir en sus opiniones y actitudes ante determinados estudios. Se trata de un asunto complejo, ya que cada vez hay más pacientes formados y motivados que son miembros de asociaciones y que podrían hacer una magnífica labor en un CEI. En cualquier caso, si se permitiese que un RP perteneciente a una asociación fuese miembro de un CEI, tendría que quedar claro que su función en el comité no debería ser la de representar a su asociación, restringiéndose su participación en aquellos estudios en los que pudiera existir conflicto de interés. El tema del conflicto de intereses queda recogido en el Reglamento, que señala que “*las personas que evalúen la solicitud han de ser independientes del promotor, del centro del ensayo clínico y de los investigadores involucrados, y estar libres de cualquier otra influencia indebida*”.

Otro tema de debate es si los RP deberían ser “generalistas” o por el contrario deberían ser elegidos en función de su experiencia personal en la investigación a evaluar por el comité. Existen argumentos a favor y en contra de ambas posturas. En nuestra opinión no es preciso contar con pacientes que tengan experiencia previa en cada patología evaluada. Un paciente “generalista” podría representar adecuadamente la perspectiva de los intereses generales de los pacientes, evitando además la enorme complejidad que supondría tener que elegir RP con experiencia en cada área.

Por último, existen divergencias respecto al nivel de formación que deberían tener los RP en los CEI, especialmente si deberían ser “pacientes expertos” o si, por el contrario, sería preferible contar con pacientes “no expertos”, más “representativos” de la población general. Aparte de contar con un alto nivel de motivación, implicación y disponibilidad, parece lógico que si su función es representar los intereses de los participantes, los RP, al igual que el resto de los miembros, tengan un adecuado conocimiento de los aspectos básicos de la investigación. En estos momentos se están desarrollando distintos programas de capacitación de pacientes expertos. Sería recomendable que se estandarizase la formación, con el fin de asegurar consistencia en los criterios y un adecuado nivel de calidad de las revisiones.

## LA FUNCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES EN LOS COMITÉS DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

Aunque los aspectos comentados en el apartado anterior tienen un evidente interés práctico, el tema realmente importante es el que da título a este artículo: independientemente de su perfil y formación, ¿cuáles son las funciones del RP y cuáles deberían ser sus prioridades?. Para contestar a esta pregunta conviene hacer referencia al primer párrafo del Reglamento: *“En un ensayo clínico hay que proteger los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos del ensayo, y los datos obtenidos deben ser fiables y sólidos. Los intereses de los sujetos de ensayo deben tener primacía sobre cualquier otro interés”*. Velar por esos intereses es una función del CEI, pero debe ser el objetivo prioritario del RP.

Los RP deberían aportar su perspectiva sobre la evaluación del riesgo-beneficio del estudio, asegurando que la calidad de la información y el procedimiento de consentimiento informado cumplen su objetivo. Aunque pueden aportar su punto de vista en muchas de las secciones de las partes I y II que señala el Reglamento Europeo sobre ensayos clínicos de medicamentos<sup>5</sup>, existen algunas secciones en las que la perspectiva del RP será especialmente valiosa. Respecto a la Parte I, deberían poner especial atención en: a) la pertinencia del ensayo clínico, velando especialmente porque los miembros del CEI (o, si fuera necesario, con la ayuda de expertos externos) revisen si la muestra de sujetos estudiados es representativa de la población de pacientes que se va a tratar; b) la evaluación sobre si los potenciales beneficios para los sujetos de ensayo, para otros pacientes o para la comunidad justifican los inconvenientes y los riesgos previsibles, y c) la previsión sobre la realización y el seguimiento del ensayo de forma que se minimicen los riesgos para los participantes. En la Parte II, deberían poner un énfasis especial en la evaluación de la idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo, la hoja de información para el participante y el procedimiento de obtención del consentimiento informado.

La evaluación de la información proporcionada a los participantes es quizás el aspecto donde los RP pueden realizar una aportación más importante. El Reglamento Europeo señala que la información que se dé al sujeto del ensayo o a su representante *“será completa, sucinta, clara, pertinente y comprensible para una persona lega”*. Antes de decidir sobre su participación en un estudio, debe asegurarse que los sujetos reciben toda la información que necesitan para poder decidir de manera libre e informada. El consentimiento informado es la forma de aplicar el principio de autonomía. Desde hace años se insiste en que el documento de consentimiento informado recupere su función primordial, que es facilitar que los pacientes tengan una información adecuada sobre los objetivos y características del ensayo, sus riesgos y beneficios potenciales, y sobre la posibilidad de abandonar el estudio cuando lo deseen. Para ello, el proceso de consentimiento informado debería ser un proceso de interacción y diálogo entre paciente e investigador y dejar de ser visto como un mero requisito administrativo, más orientado a proteger a investigadores y promotores que a los propios pacientes<sup>6</sup>. El RP debería participar no sólo en el contenido del documento de consentimiento informado (y la hoja de información para el sujeto), sino también en las decisiones sobre el proceso del consentimiento: el tipo de consentimiento, el momento, las circunstancias de solicitarlo o la persona que puede otorgarlo.

Desafortunadamente, a menudo, tanto el documento de consentimiento informado como la hoja de información para el sujeto, son documentos excesivamente largos y técnicos, lo que dificulta su legibilidad y comprensión. Este aspecto contribuye a que muchos participantes ignoren aspectos fundamentales de la investigación, tales como la existencia de asignación aleatoria, la posibilidad de poder ser asignados a placebo, de que puedan ocurrir efectos adversos a lo largo del estudio, e incluso de la existencia de un seguro<sup>7,8</sup>. Además, es fundamental que los participantes entiendan que el objetivo principal de toda investigación es generar conocimiento útil para futuros pacientes y no lograr un beneficio terapéutico,

puesto que esto último no puede garantizarse. Debería evitarse el denominado “*equívoco terapéutico*”<sup>9,10</sup>, consistente en que muchos pacientes (y también muchos investigadores) confunden la investigación y el cuidado médico, y tienden a sobreestimar los potenciales efectos beneficiosos que tiene para los pacientes participar en ensayos clínicos. Aunque en ocasiones la participación en un ensayo clínico es la única forma de que un paciente en el que han fracasado otras alternativas puede acceder a un nuevo fármaco potencialmente eficaz, las revisiones sistemáticas no han evidenciado que los participantes en ensayos clínicos logren mejores resultados sanitarios que los no participantes<sup>11</sup>.

Si los contenidos de los documentos informativos son importantes, su lenguaje no lo es menos. El lenguaje debería ser claro, exacto y comprensible, aunque esto no debe implicar que se caiga en una excesiva vulgarización de los términos, sobre todo si ello lleva a incurrir en inexactitudes. Debe procurarse también un lenguaje respetuoso y humano (cercano), asumiendo que el paciente es más que su enfermedad, y que detrás de la investigación, hay una persona que se enfrenta, llena de dudas y temores, a unos procesos que a menudo desconoce. Tampoco deberían escatimarse las palabras de agradecimiento hacia los pacientes.

Aunque la labor de revisión de la información sea una de las labores más importantes del RP, no debe darse por sentado que la función de este sea la de un “corrector de textos”. La última actualización de la declaración de Helsinki de 2013 recoge por primera vez que los pacientes deben tener la opción de recibir información sobre los resultados generales del estudio<sup>12</sup> y parece una norma ética, de respeto a los participantes, agradecerles su colaboración y proporcionarles los resultados agregados del estudio, antes de que estos se hagan públicos a la comunidad científica<sup>13,14</sup>. Los RP podrían velar también para que los CEI fomentasen la práctica de que todos los participantes (incluso a los que han concluido su participación de forma prematura) reciban información clara sobre los resultados del ensayo clínico

Es previsible que la tendencia a realizar evaluaciones continuas del perfil beneficio riesgo de los medicamentos tras su autorización, el desarrollo de bases de datos y registros de pacientes, que seguramente contribuirá a la integración de la investigación clínica dentro de la práctica médica, y el incremento de los estudios encaminados a generar “datos de la vida real”, produzca un aumento de estudios de bajo nivel de intervención. Los RP podrían tener un papel destacado en la evaluación de la idoneidad de los modelos simplificados de consentimiento informado que previsiblemente se desarrolle ligados a dichos estudios.

Finalmente, el proceso de acercamiento de la investigación a los pacientes podría mejorarse si se analizasen sistemáticamente la opinión de estos. Los CEI deberían fomentar que, una vez finalizado el estudio, se recogiesen las opiniones y experiencias de los participantes, así como su nivel de conocimiento sobre aspectos básicos de la investigación<sup>15,16</sup>. De esa forma sería posible aplicar medidas correctivas encaminadas a mejorar el diseño y el proceso de futuros estudios. Sería muy interesante que los RP fomentasen este tipo de iniciativas en los CEI.

A modo de conclusión, la inclusión de la figura de RP en la nueva normativa sobre ensayos clínicos constituye una excelente noticia. Sería deseable elaborar y compartir documentos de “buenas prácticas” sobre el perfil y la formación más idónea de los RP, que permitan aprender y eviten inconsistencias. Respecto a sus funciones, los RP deben poner especial énfasis en asegurar que los intereses de los pacientes tienen primacía sobre cualquier otro interés, velando especialmente porque se proporcione una información adecuada y comprensible, un requisito básico para llevar a la práctica el principio ético de

autonomía. Pero no debe olvidarse que, dentro de los CEI, los RP pueden y deben intervenir en otros aspectos del proceso de la investigación y no sólo en la revisión de la información, ya que de lo contrario se correrá el riesgo de que se sustituya el clásico paternalismo hacia los pacientes por un nuevo paternalismo hacia los RP.

- 
- <sup>1</sup> Tinetti ME, Basch E. Patients' responsibility to participate in decision making and research. *JAMA* 2013;309:2331-2.
- <sup>2</sup> Domecq JP, Prutsky G, Elraiyyah T, Wang Z, Nabhan M, Shippee N, et al. Patient engagement in research: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2014;14:89.
- <sup>3</sup> Elwyn G, Crowe S, Fenton M, Firkins L, Versnel J, Walker S, et al. Identifying and prioritizing uncertainties: patient and clinician engagement in the identification of research questions. *J Eval Clin Pract* 2010;16:627-31.
- <sup>4</sup> Villen N, Redondo S, Font R, Quintana S. Comités éticos: Pefil de los miembros no sanitarios de los comités éticos de investigación clínica y comités de ética asistencial de Cataluña. *Med Clin* 2012;138:296-9.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> Dreyfuss D. Is it better to consent to an RCT or to care? Mueta delta epsilon alpha gamma alpha phanu ("nothing in excess"). *Intens Care Med* 2005;31:345-55.
- <sup>7</sup> Hereu P, Perez E, Fuentes I, Vidal X, Sune P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemp Clin Trials* 2010;31:443-6.
- <sup>8</sup> Tam NT, Huy NT, Thoa le TB, Long NP, Trang NT, Hirayama K, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2015;93:186-98H.
- <sup>9</sup> Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady C, Joffe S, et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med* 2007;4:e324.
- <sup>10</sup> Dal-Ré R, Morell F, Tejedor JC, Gracia D. El equívoco terapéutico en los ensayos clínicos: combatirlo y convivir con él. *Rev Clin Esp* 2014;214: 470-4.
- <sup>11</sup> Vist GE, Bryant D, Somerville L, Birmingham T, Oxman AD. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 (3):MR000009.
- <sup>12</sup> World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310: 2191-4.
- <sup>13</sup> Partridge AH, Winer EP. Informing clinical trial participants about study results. *JAMA* 2002;288:363-5.
- <sup>14</sup> Dal-Re R, Costa J. Información de los resultados a los participantes en los ensayos clínicos. *Med Clin* 2007;128:375-8.
- <sup>15</sup> Tallon D, Mulligan J, Wiles N, Thomas L, Peters TJ, Elgie R, et al. Involving patients with depression in research: survey of patients' attitudes to participation. *Br J Gen Pract* 2011;61:134-41.
- <sup>16</sup> Kost RG, Lee LM, Yessis J, Coller BS, Henderson DK. Assessing research participants' perceptions of their clinical research experiences. *Clin Transl Sci* 2011;4:403-13.

Boletín para los Comités de Ética de Investigación



## Profesor Joerg Hasford

Prof Hasford, M.D. is professor for medical biometry and epidemiology at the Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology of the University of Munich. Since 1996 he serves as member of the Ethics Committee of the Physicians Chamber of Bavaria in Munich. In 2002 he became head of this EC, and in 2012 he became elected as President of the Permanent Working Party of Research Ethics Committees (PWPREC) in Germany, after having served as member of its Board since 2006.

### What is the Permanent Working Party of Research Ethics Committees?

The PWPREC was founded in 1983 and all 50 RECs involved in the assessment of drug and medical device trials in Germany are members. The aims of this association are to harmonize the procedures and performance of the RECs, to organize continued education for members of RECs and to promote the knowledge and appreciation of the tasks and activities of RECs in the public.

### Do RECs in Germany share common working documents or operating procedures?

With regard to drug and medical device trials we have developed and agreed upon many common working documents, and templates. There are detailed templates for various kinds of Informed Consent texts (e.g. for genotyping, biobanking, for minors etc.) available on our homepage which shall assist sponsors. For biomedical and epidemiological research, both are not regulated by law, we are currently working to provide similar working documents and templates.

### Who supervises the RECs in Germany?

RECs are completely independent. There is no supervision and no quality-oriented accreditation system, just a formal registration. The RECs work is based on state level law (i.e. not on federal law) and the respective state authorities take care that the RECs work in agreement with the laws.

### How many Research Ethics Committees are in Germany?

There are 50 RECs, 33 of them are affiliated to universities, 13 to Physician Chambers (and one to both), and 3 to federal states. Most probably some RECs will decide not to participate in the assessment of drug trials once the EU Regulation is in force, but I doubt that there will be many. Given that there are about 1200 - 1500 new trials per year in Germany 30 - 40 RECs should suffice.

### In Spain, we have a model based on a non-professional committee, with periodic renewal of members, with a stable professional support structure (the technical secretariat). Do you have a similar model?

Yes we have a similar model. The members of the REC work as an honorary capacity. There is no compulsory renewal. Typically the members are appointed for four or five years. All RECs have an own office with full time employees who do all the organizational, logistical and administrative work, incl. protocol

writing. The business managers of the RECs' secretariats are typically university trained professionals, most often physicians, lawyers, and pharmacists.

**The future scenario is even more demanding for the REC burden of work. With shorter times for assessments, interactions with the Agencies, use of English in communications,.. Do you foresee any need for increase in REC resources?**

Yes, definitely. The realistic scenario you mention asks for a considerable professionalization of the current structure of a REC. There is no doubt that the future system will be more costly for the RECs, thus their fees will become higher.

**Regarding the REC fees, is there any general system or rule in Germany?**

No. The fees are in the sole responsibility of the individual REC. The fee for the assessment of a study typically varies between 500 - 4000 Euros.

**How do you plan to adapt to the new EU Regulation?**

The law to implement the EU Regulation in Germany is not yet available. We are convinced however that the RECs will be involved in the assessment of parts I and II. We consider it as absolutely essential that RECs are responsibly involved in the assessment of part I, as the RECs are particularly competent to decide upon the medical legitimacy of the trial, the clinical appropriateness of the control group treatment, and the potential benefits, risks and burdens that come along with the participation in the trial. Although the Member States will provide one opinion only we consider it of utmost importance that the opinion of the REC is clearly identifiable in all versions of the assessment reports.

**Do RECs in Germany have responsibility of supervising the safety of the clinical trial?**

No, there is no legal obligation to do so. Some RECs do it on a voluntary basis however. SUSARs have to be sent to the lead REC, but there is no obligation to evaluate them. As long as RECs in Germany have no right to ask for the efficacy data, RECs cannot claim the right to stop a trial, as a risk-benefit assessment is needed typically before such a decision. According to the law such decisions are the responsibility of the sponsor and the drug authority. Many RECs recommend to establish a DSMB whenever appropriate.

**How is the relation or dialogue of the RECs and the Medicines Agency (MA) during the assessment of clinical trials with medicines?**

There are excellent relations between the MA and the RECs. We can always contact them if needed and get answers fast. Twice a year we meet in a more formal way, called Consultation Group. Participants are the MA, the PWPREC, and representatives of the major group of sponsors: the pharmaceutical industry and academic researchers, altogether about 15 people. There, all relevant problems are discussed and mutually acceptable solutions are looked for - most often successfully. I consider this group and their performance as a major achievement.

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

## **SATELLITE WORKSHOP: Research Ethics Committees. Adaptation to the new European regulation of Clinical Trials**

En la página web de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) se puede acceder al vídeo íntegro del *SATELLITE WORKSHOP: Research Ethics Committees. Adaptation to the new European regulation of Clinical Trials* que tuvo lugar el pasado 29 de junio de 2015 en Madrid en el 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACTP 2015).

<http://www.se-fc.org/gestor/jornadas-y-cursos/113-eventos/433.html>

## **Revisión del documento de Normas de Buena Práctica Clínica**

Se han introducido modificaciones con el fin de promover unos procedimientos más simplificados y eficientes, adaptados al riesgo, y también para modernizar las referencias a la validez de los sistemas electrónicos. El documento, todavía en fase de borrador, está accesible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_\\_Addendum\\_Step2.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Addendum_Step2.pdf)

## **Novedades bibliográficas**

Dal-Ré R, Delgado M, Bolumar F. El registro de los estudios observacionales: es el momento de cumplir el requerimiento de la Declaración de Helsinki. *Gac Sanit.* 2015;29(3):228–231.

### **Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital**

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD y PharmaMar