



# ICB digital

noviembre 2016

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº99

## artículo breve

Resumen de la “Iª Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos”.  
Inmaculada Fuentes.

## noticias

Publicación de la nueva versión del Documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España.

## próximo número

nº 100 - enero de 2017.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

[administracion@se-fc.org](mailto:administracion@se-fc.org)

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

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
**Farmacología  
clínica**

## Resumen de la "Iª Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos"

Inmaculada Fuentes

Directora del ICB digital, Boletín para los Comités de Ética de la Investigación.

El pasado 19 de octubre se celebró en Barcelona la primera Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) organizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), en la que se debatieron aspectos importantes de carácter práctico que afectan a los CEIm en relación con la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos y que están previstas en el Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la AEMPS y los CEIm.

Esta Jornada se celebró 9 meses después de la entrada en vigor en España del 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. El RD 1090/2015 desarrolla aspectos necesarios para hacer posible el cumplimiento del Reglamento europeo nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, publicado el 16 de abril de 2014.

Anteriormente al inicio del debate, se realizaron tres presentaciones, para exponer algunas ideas y/o reflexiones sobre los primeros meses de experiencia de la entrada en vigor del RD 1090/2015 desde el punto de vista del CEIm, la AEMPS y el promotor.

### VISIÓN DE UN CEIM

Alexis Rodríguez Gallego

Farmacólogo clínico del CEIm del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

([https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2016/docs/I-J-nacional-comites-etica-inv-med/Jornada-CEIm\\_Alexis-Rodriguez.pdf](https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2016/docs/I-J-nacional-comites-etica-inv-med/Jornada-CEIm_Alexis-Rodriguez.pdf)).

Los principales objetivos de la nueva legislación son:

- Buscar la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes en los mismos.
- Favorecer la investigación independiente.
- Establecer las funciones y requisitos principales de los CEIm.
- Crear el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos.

La entrada en vigor del nuevo decreto ha supuesto para los CEIm la evaluación conjunta con la AEMPS de la parte I del expediente de evaluación de un ensayo clínico. Esta evaluación conjunta no ha supuesto una pérdida de independencia al CEIm, en la experiencia hasta el momento las consideraciones transmitidas por el CEIm sobre la parte I son tenidas en cuenta por la AEMPS en su informe de evaluación.

La coordinación de una evaluación conjunta entre CEIm y AEMPS, de forma inicial, puede haber incrementado los periodos de validación para la evaluación de un nuevo ensayo clínico.

El *ensayo clínico de bajo nivel de intervención* en el nuevo decreto se define como un ensayo clínico en el que los medicamentos en investigación están autorizados y se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de la comercialización, o bien en el uso de los mismos “basado en pruebas”, y en el que los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual. La definición de uso “basado en pruebas” y la del riesgo mínimo de un determinado procedimiento puede suscitar diferentes interpretaciones o dudas en los CEIm.

Así mismo, la aplicación del RD supone la modificación de la composición del CEIm incorporando, si no lo estaba hasta ahora, una persona leiga que represente los intereses de los pacientes. ¿Pero ha de ser un paciente?

La entrada en vigor del RD no establece plazos prefijados para la solicitud de evaluación de nuevos ensayos o modificaciones sustanciales a los ensayos ya aprobados; esto supone un aumento de la frecuencia de reuniones de los CEIm para poder cumplir con los calendarios que se establecen para coordinar la evaluación conjunta con la AEMPS, e indudablemente un incremento en la complejidad de la organización de la actividad de los CEIm.

### VISIÓN DE LA AEMPS

María Antonia Serrano Castro

Departamento de Medicamentos de Uso Humano. AEMPS.

([https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2016/docs/I-J-nacional-comites-etica-inv-med/Jornada-CEIm\\_Maria-Antonia-Castro.pdf](https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2016/docs/I-J-nacional-comites-etica-inv-med/Jornada-CEIm_Maria-Antonia-Castro.pdf)).

El Reglamento Europeo 536/2014 entrará en funcionamiento en octubre de 2018, siempre y cuando esté disponible el portal europeo. En España la publicación del RD 1090/2015 ha permitido empezar a organizar y poner en marcha lo establecido en el Reglamento; no obstante, queda mucho camino por recorrer.

Entre enero y septiembre de 2016 la AEMPS ha recibido 622 solicitudes de evaluación de ensayos clínicos, y 2.014 solicitudes de modificaciones sustanciales. En el 74,9% de los ensayos clínicos participan varios centros en España y en el 71,4% participan varios países de la Unión Europea. En el 71% de los ensayos participan centros de más de una Comunidad Autónoma (CCAA), es decir que se realizan en una CCAA diferente a la que pertenece el CEIm que lo ha evaluado. Motivo por el que se remarca la importancia de aplicar criterios de acreditación comunes en todas las CCAA.

De los 125 Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) acreditados en España, 103 se han adherido al “Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la AEMPS y los CEIm”. Un total de 60 CEIm de 14 CCAA (excepto La Rioja, Extremadura e Islas Baleares) han evaluado el 100% de los ensayos en 2016.

Es importante resaltar que la adaptación a la entrada en vigor del nuevo decreto es continua y progresiva, y esto se refleja en el documento de Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, el Memorando de colaboración, y el número de CEIC que se adhieren al mismo.

En 2016, España ha estado implicada en la evaluación del 65,4% de las solicitudes realizadas por el *Voluntary Harmonisation Procedure* (VHP), y en un 60,4% de las solicitudes la AEMPS ha tenido en cuenta la evaluación del CEIm.

Con la entrada en vigor del RD 1090/2015 se publicó el “Documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España”. Se espera incluir en su próxima versión la documentación mínima necesaria para iniciar la gestión del contrato de un ensayo clínico entre el promotor y el centro.

Así mismo, se ha desarrollado el Memorando de colaboración en el que ha trabajado, y continúa haciéndolo, el *Grupo de Coordinación de ensayos clínicos*, donde están representados 24 CEIC de 8 CCAA (estos CEIC actuaron como CEIC de referencia en 2015 en el 90% de los ensayos clínicos evaluados por la AEMPS). En este documento también se refleja la separación completa entre la evaluación de un ensayo clínico para la autorización y el contrato del mismo con la dirección del centro, y que el CEIm no tiene ninguna responsabilidad respecto al contrato. Los CEIC adheridos al Memorando de colaboración podrán actuar como CEIm hasta que se acrediten los CEIm (13 enero 2018).

En la Unión Europea (UE) se está trabajando en la aplicación del Reglamento europeo 536/2014, y se han creado tres grupos de trabajo: (1) Ad Hoc de la Comisión, para realizar el desarrollo legislativo; (2) *Clinical Trials Facilitation Group* (CTFG), que da soporte al VHP, se encarga de la formación para asesores, y del enfoque común en la evaluación de seguridad; y (3) Grupo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para el desarrollo del portal y base de datos de la UE.

### VISIÓN DEL PROMOTOR

Amelia Martín Uranga

Responsable de la Plataforma de Medicamentos Innovadores de Farmaindustria.

([https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2016/docs/I-J-nacional-comites-etica-inv-med/Jornada-CEIm\\_Amelia-Uranga.pdf](https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2016/docs/I-J-nacional-comites-etica-inv-med/Jornada-CEIm_Amelia-Uranga.pdf)).

En el año 2015, en España, se produjo un aumento del gasto en I+D por parte de las compañías farmacéuticas, más de 1.000 millones de euros, de los cuales el mayor volumen (495 millones de euros) se invirtió en ensayos clínicos. Del gasto total en I+D, el 41% se destinó a contratos de investigación con hospitales, universidades y centros públicos (I+D extramuros); y casi la mitad de esta inversión se realizó en las CCAA de Madrid y Cataluña. En la última década, entre 2005 y 2015 ha crecido la investigación en fases más tempranas del desarrollo de los medicamentos (Fase I y Fase II), que ya suponen en 2015 un 36,5% de la investigación clínica.

La entrada en vigor del nuevo decreto en 2016 ha permitido a Farmaindustria trabajar más estrechamente con las CCAA; valga como ejemplo el modelo de seguro en el que se está trabajando. No obstante, para poder valorar el impacto del decreto se han revisado datos preliminares del proyecto BEST (datos de enero a junio de 2016). Estos datos preliminares muestran que las métricas han mejorado: la duración del tiempo global de inicio de un ensayo, el diferencial con primer paciente europeo, la autorización después del dictamen del CEIC, y la tramitación del contrato se han reducido. No obstante, y especialmente en relación a este último punto (tramitación del contrato), se puede mejorar.

Algunos datos no han variado con la aplicación del nuevo decreto: la participación por CCAA sigue siendo la misma (Madrid, Cataluña y Andalucía encabezan las primeras posiciones); en la distribución por fases no se detectan variaciones significativas, a excepción del aumento de los ensayos de primer uso en humanos (fase Ia). En las áreas terapéuticas sigue en primera línea Oncología, pero ha aumentado Inmunología y Hematología, y se han reducido las áreas de Antiinfecciosos y Cardiovascular. Aunque se ha detectado un aumento de la velocidad de reclutamiento y de la tasa de reclutamiento, estos datos no son reflejo del nuevo decreto y deberán ser valorados en el futuro.

Frente a algunas de las mejoras detectadas, cabe destacar que han aparecido algunas otras cuestiones que suponen obstáculos: mantenimiento o incremento de tasas administrativas o de gestión poco justificadas, solicitud por parte de los centros de diferentes documentos específicos, falta de incorporación de la cláusula suspensiva en los contratos, comisiones internas de viabilidad, reuniones en periodos vacacionales limitadas a algunos CEIm...

Para finalizar, cabe destacar que Farmaindustria valora el Registro Español de Ensayos Clínicos (REec) como una importante herramienta hacia la transparencia en los ensayos clínicos. Así mismo, se está trabajando para los pacientes, para que tengan una mayor participación en el diseño de los ensayos, y durante y después de los mismos (se ha creado un grupo de trabajo entre la SEFC y Farmaindustria), y entre algunos retos de futuro se plantea el uso de un consentimiento informado electrónico y la revisión del Código Tipo de Farmaindustria.

### DEBATE DE LOS TEMAS TRATADOS

Una vez realizadas las tres presentaciones iniciales, los tres ponentes junto con el resto de la mesa debatieron unos temas concretos.

Los moderadores del debate fueron Cristina Avendaño Solá (Farmacólogo Clínico del CEIm del Hospital Puerta de Hierro de Madrid) y Alexis Rodríguez. Así mismo, junto a María Antonia Serrano y Amelia Martín, formaron la mesa Joan-Albert Arnaiz (Farmacólogo Clínico del CEIm del Hospital Clínic de Barcelona), Jesús Frías Iniesta (Farmacólogo Clínico del Hospital de la Paz de Madrid), José Francisco Horga de la Parte (Coordinador del Programa de Estudios Clínicos de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Comunidad Valenciana), Gloria Palomar Frías (Directora de Gestión del Instituto de Investigación e Innovación de Parc Taulí), y Jordi José Cruz Villalba (Representante de la Federación Española de Enfermedades Raras, FEDER).

Las principales aportaciones realizadas sobre cada uno de los temas debatidos se exponen a continuación.

#### **1.- ¿Están los CEIm preparados para actuar de acuerdo con la nueva norma? Dotaciones de las secretarías técnicas, financiación, apoyo institucional, responsables de acreditación y vigilancia de que los CEIm actúan correctamente**

De forma general los miembros de los CEIm participan con mucho voluntarismo. No todos los CEIm tienen secretarías técnicas que cumplen los requisitos establecidos, y algunos de ellos no disponen de los recursos adecuados. Sería importante reducir el papel puramente administrativo de los CEIm, y aumentar el valor científico que aportan y su papel fundamental sobre la protección de los pacientes.

La situación de los distintos centros es variable, y es importante resaltar que los CEIm que tienen más actividad, tal y como reflejan los datos presentados por la AEMPS y Farmaindustria, también son los CEIm que tienen una mayor adaptabilidad a los cambios legislativos que se suceden.

La AEMPS y las CCAA están trabajando en la definición de los criterios de acreditación de los CEIm, y serán las CCAA las que tendrán la competencia de acreditarlos. En este sentido, y teniendo en cuenta que el nuevo decreto establece una posible exención de tasas para facilitar la investigación no comercial, deberán proponerse soluciones o apoyos institucionales, si fuese necesario, para garantizar el cumplimiento de los requisitos que se establezcan.

## **2.- Incorporación de los representantes de los pacientes a los CEIm. Dificultades actuales y propuestas de mejora**

Desde la visión de los pacientes, a pesar de que los tiempos para poner en marcha un ensayo clínico en España se hayan reducido, el proceso es todavía lento. Existe una necesidad y deseo de poder acceder a ensayos clínicos internacionales, y de disponer de buenos registros. Se considera necesario que en la composición de los CEIm se incorpore un paciente como representante de pacientes, con un papel y finalidad.

Algunos CEIm ya disponen en su composición de un paciente que participa como un miembro más, y esta experiencia se ha valorado siempre de forma positiva. Se ponen de manifiesto dudas que se plantean en cuanto a la formación que se debe exigir a los mismos, la experiencia previa, así como la disponibilidad de tiempo para poder asistir a reuniones que aumentan en frecuencia. Los criterios de acreditación de los CEIm definirán algunos aspectos relacionados con el paciente o representante de los intereses de los pacientes en cuanto a su formación e independencia de las instituciones sanitarias a las que pertenezca el CEIm. No obstante, una definición muy estricta sobre estas cuestiones puede poner en riesgo la finalidad de la incorporación de la figura del paciente o representante de los intereses de los pacientes, tal y como parece que se plantea en el Reglamento europeo y el Real Decreto.

## **3.- Relación entre el CEIm y la AEMPS. Estrategia de trabajo actual. Problemas identificados y soluciones posibles ¿Se han simplificado los tiempos de evaluación?**

La aplicación del nuevo decreto ha estrechado la relación entre CEIm y AEMPS, ha reducido los tiempos hasta la obtención de la aprobación de un ensayo clínico, pero a su vez ha supuesto un esfuerzo de intercambio de información sin disponer de una aplicación común. El Sistema de Información de los CEIC (SIC-CEIC) se adaptará a principios de 2017. Para un correcto funcionamiento de la actividad sería necesario que los promotores presenten los documentos suficientemente claros y justificados. Se han reducido los tiempos de evaluación, pero se han detectado problemas en los calendarios de validación, tanto de nuevos ensayos clínicos como de modificaciones sustanciales o relevantes. Para garantizar el cumplimiento de los plazos de evaluación de los CEIm en coordinación con la AEMPS, y teniendo en cuenta el incremento del número de reuniones, se deberían definir criterios más flexibles o factibles para el cumplimiento del quórum y/o validez de las reuniones de los CEIm.

## **4.- Relación entre el CEIm y los promotores. Problemas identificados y soluciones posibles. ¿Se han simplificado los trámites legales para iniciar un ensayo?**

La puesta en marcha del nuevo decreto ha simplificado algunos trámites administrativos del ensayo clínico en España, pero todavía quedan aspectos que mejorar. En este momento, el resto de Europa tiene los ojos puestos en el desarrollo de los procesos en España, porque a través del nuevo decreto se ha

puesto en marcha la aplicación del Reglamento. Parece relevante valorar el grado de profesionalización necesario para no dejar todo en manos del voluntarismo.

Uno de los trámites fundamentales que puede mejorar es el relativo a la obtención del contrato. Es cierto que el CEIm no tiene competencias en esta cuestión, pero desde las CCAA se debería trabajar en un modelo único que defina las responsabilidades como establecen las Normas de Buena Práctica Clínica, sin olvidar que puede ser limitante que algunas cláusulas del contrato no sean exigibles o exigidas por todas las CCAA y/o centros, como las relativas a los medicamentos en investigación.

#### **5.- Los ensayos de bajo nivel de intervención. Cobertura de seguro. Situación en las CCAA**

La investigación académica y la aplicación de sus resultados son fundamentales para mejorar el cuidado de los pacientes. La incorporación en el Reglamento y en el Real Decreto 1090/2015 de *“los ensayos de bajo nivel de intervención”*, que define la investigación con medicamentos autorizados en indicaciones o condiciones de uso diferentes a las especificadas en sus fichas técnicas cuando su uso esté avalado en pruebas, ofrece una alternativa. De esta forma, y si la póliza que da cobertura a la práctica asistencial incluye a estos ensayos, no cabe duda que se facilita la investigación académica. No obstante, todavía existe una limitación a la hora de poder incorporar estos resultados en las fichas técnicas de los medicamentos investigados, y en los que las compañías farmacéuticas no tienen interés en invertir.

Es importante dar a conocer a los investigadores clínicos la nueva legislación, y sobre todo los cambios relacionados con la investigación académica y sin interés comercial. Diferentes CCAA han trabajado y conseguido que sus pólizas de cobertura asistencial incluyan a los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, tales como Euskadi, Cataluña, Comunidad Valenciana... Se debería poner, lo antes posible, a disposición de los investigadores y/o centros las CCAA que disponen de esta cobertura, los términos de la misma, así como los centros a los que da cobertura. Es importante mencionar que en el País Vasco, la póliza da cobertura a las responsabilidades del promotor e investigador tanto en su CCAA como en cualquier otra.

#### **6.- Seguimiento de ensayos clínicos. Papel del CEIm**

Existen dudas sobre el papel de los CEIm en el momento actual sobre el seguimiento de los ensayos, ya que parece se limita a la evaluación de las modificaciones sustanciales o relevantes.

En el *Grupo de Coordinación de ensayos clínicos* se ha trabajado en la definición de un documento modelo de seguimiento anual para los ensayos clínicos; y entre otros datos, se debe incluir información sobre el reclutamiento por centro, así como las desviaciones graves y muy graves en las que se pone en riesgo a los pacientes. No obstante, sería necesario definir los mecanismos de comunicación entre CEIm/AEMPS y promotor. También se considera que el REec puede contener información sobre el seguimiento de los ensayos, como información sobre los centros que no reclutan.

Por otro lado, la AEMPS está trabajando en el informe anual de seguridad de los ensayos clínicos a través de grupos en Europa.

Así mismo, como se ha comentado anteriormente, se ha creado un grupo de trabajo entre la SEFC y Farmaindustria para desarrollar una propuesta de retorno de los resultados de los ensayos clínicos a los pacientes.

Por último, también se debe tener en cuenta el papel de los Institutos de Investigación en la gestión y seguimiento de los ensayos. La entrada en vigor del nuevo decreto ha modificado la puerta de entrada común en estas instituciones, ya que actualmente sólo son evaluados por un CEIm.

Al finalizar la jornada, los asistentes pusieron de manifiesto el interés y utilidad de esta reunión y la conveniencia de mantener estas reuniones periódicas.

## Documento de instrucciones de la AEMPS.

El 21 de noviembre de 2016 se ha publicado la nueva versión del Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la realización de ensayos clínicos en España, versión de 10 de noviembre de 2016.

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD y Bayer