



ICB digital

marzo 2019

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº113

editorial

¿Cómo poner puertas al campo? Joan Albert Arnaiz

artículo breve

Ensayos clínicos con medicamentos. Evaluación del material de reclutamiento de sujetos por un CEIm.
Sarahí Valdez Acosta, María Ugalde Diez, María del Puy Goyache Goñi y Montserrat Pilas Pérez

próximo número

nº 114 - mayo de 2019

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

¿Cómo poner puertas al campo?

Joan Albert Arnaiz. Miembro del Consejo editorial del ICB digital

En este número de ICB podemos leer un interesante artículo de nuestras compañeras del CEIm del HU Doce de Octubre sobre el material de reclutamiento de ensayos clínicos presentado para su evaluación en el Comité durante 7 años consecutivos. Aun tratándose de un estudio unicéntrico, es probable que sus resultados sean comparables a los que pueden observarse en otros centros.

Algunos datos sorprenden. Si bien se aprecia una tendencia ascendente, en apenas un 12% de los ensayos el promotor proporciona material de reclutamiento para su evaluación, lo que puede significar que, o bien no lo hay, porque no hace falta, o bien no se presenta para su aprobación. Por otro lado, no se proporciona la tasa global de rechazo de dicho material (para “otros materiales” parece ser del 100% cuando se afirma que “el CEIm siempre ha encontrado puntos sensibles [...] que han motivado el rechazo”), aunque algunos de los criterios sugeridos para aceptar este material parecen ser bastante restrictivos (p. ej.: “falta de control por el CEIm del alcance y consecuencias de la publicidad”).

La labor de los comités de ética es fundamental para asegurar que los pacientes participen en estudios que sean ética y metodológicamente aceptables. Bajo esta premisa, acelerar y favorecer el reclutamiento en estos ensayos clínicos es lícito y beneficia al promotor y a los investigadores, pero también a futuros pacientes si el estudio ayuda a confirmar un beneficio terapéutico.

Las nuevas tecnologías han optimizado muchos procedimientos en los ensayos clínicos, especialmente en la recogida de datos remota (CRD electrónicos) o en la obtención de datos generados por el paciente (uso de robots, programas interactivos, aplicaciones a través de móviles o tabletas para cuestionarios o de sensores biométricos para parámetros biológicos).

Sin embargo hay dos aspectos en los que, en nuestro medio, seguimos bastante anclados en el pasado:

Uno es la información al participante, que sigue mayoritariamente apoyándose en un soporte en papel con la esperanza que sea leído y comprendido a pesar de incluir un texto vasto, complejo, cuando no farragoso y claramente defensivo más que informativo. El uso de videos o imágenes es todavía anecdótico en este campo a pesar de que las imágenes proporcionan mayor claridad informativa, divulgativa o didáctica (p.ej.: apenas nadie da una clase o una conferencia sin usar imágenes visuales).

El otro es el acceso de los pacientes a los ensayos, que depende esencialmente de su adscripción o cercanía a determinadas áreas o centros sanitarios. Esto puede limitar la equidad en el acceso, reducir el número de pacientes susceptibles de ser seleccionados y enlentecer el ritmo de reclutamiento.

El uso de los medios audiovisuales, internet o las redes sociales para mejorar el acceso y la información a potenciales participantes en la investigación clínica, debería verse no como amenaza sino como una

oportunidad de mejorar los procedimientos de los estudios y aumentar su eficiencia. En este sentido, vale la pena revisar la serie de artículos del *New England Journal of Medicine* sobre las nuevas tecnologías de la información y comunicación aplicadas al consentimiento informado y a los ensayos a través de Internet¹.

Este año 2019 se ha cumplido el 30 aniversario de Internet y 3500 millones de personas la utilizan. Hace poco más de 11 años se comercializó el primer iPhone y hoy 3000 millones de personas disponen de un Smartphone. 2300 millones de ellos son usuarios de Facebook, 1000 millones de Instagram y 300 millones de Twitter. Wikipedia, creada en 2001, tiene 5764 millones de artículos y recibe 18.000 millones de visitas cada mes. A través de YouTube, creado en 2005, se visionan mensualmente 3000 millones de horas de video. La globalización, con sus luces y sombras, nos puede gustar o no, pero es imparable. Bloquear el acceso a YouTube es imposible; prohibir la difusión de una página web tiene alguna reminiscencia de paternalismo norcoreano.

Aprovechar las herramientas existentes no es incompatible con la protección de los participantes ni con el respeto al marco socioeconómico y regulatorio europeo. La publicidad de medicamentos a los ciudadanos está regulada en la UE. El incumplimiento está sancionado y las empresas farmacéuticas vigilan que sus competidores no infrinjan los códigos de conducta esperables.

Dentro de este marco, deberíamos dar una oportunidad a las nuevas tecnologías que permiten que la información sea más clara y al uso de las redes y de medios audiovisuales para facilitar el acceso y la información de los aspectos más importantes de los ensayos clínicos. La protección del participante en un ensayo clínico debería ir en la línea de favorecer la autonomía del sujeto, mejorando sus posibilidades de acceso a los centros que realizan la investigación y a una información independiente.

¹Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, McConnell MV, Ashley EA, Kang G. Informed Consent. *N Engl J Med*. 2017;376:856-867.

Ensayos clínicos con medicamentos. Evaluación del material de reclutamiento de sujetos por un CEIm

Sarahí Valdez Acosta, María Ugalde Diez, María del Puy Goyache Goñi y Montserrat Pilas Pérez
CEIm Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

INTRODUCCIÓN

La definición de material de reclutamiento de sujetos (MRS) se menciona en el Memorándum de colaboración entre Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹ y en el Reglamento Europeo² esta es:

“Modalidades de selección de los sujetos de ensayo. El CEIm revisará el proceso de selección de los sujetos, los materiales y procedimientos usados para ello. Salvo que se describa en el protocolo, en un documento aparte se describirá en detalle los procedimientos de inclusión de los sujetos de ensayo y se proporcionará una indicación clara de cuál es el primer acto de selección. Si la selección de sujetos de ensayo se efectúa mediante publicidad, se presentarán copias del material publicitario, ya sea impreso, grabaciones audio o vídeo o material para la web. Se expondrán los procedimientos propuestos para gestionar las respuestas a los anuncios, incluidas las copias de las comunicaciones utilizadas para invitar a los sujetos a participar en el ensayo clínico, y lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo clínico”.

En el entorno competitivo actual, es crucial para los promotores de ensayo clínico la rapidez en la ejecución de todas las fases de su desarrollo, siendo fundamental el reclutamiento de los sujetos objeto del estudio. En los CEIm siempre se han tenido que evaluar diferentes materiales de reclutamiento de sujetos (MRS), pero hasta hace poco tiempo se limitaban a folletos de derivación de pacientes y/o carteles informativos que se exponen en espacios controlados dentro del ámbito de actuación de los profesionales sanitarios. Sin embargo, últimamente, se están proponiendo nuevas formas de reclutamiento, muy diferentes a las mencionadas anteriormente. Estas nuevas formas, utilizan herramientas ya disponibles, pero novedosas en su aplicación, como: redes sociales, prensa, radio, otros medios de difusión masiva, etc. La pertinencia de la utilización de este nuevo tipo de MRS debe ser evaluado por el CEIm con el fin de preservar la integridad de los pacientes, teniendo en cuenta que es difícil controlar su difusión y su aplicación al salirse de los cauces habituales. Por lo tanto, consideramos que estos medios de información, como medios para atraer a posibles participantes, necesitan de una cuidadosa integración en todo el proceso de reclutamiento de sujetos dentro de un ensayo clínico (ECM).

Desde nuestro CEIm teníamos la impresión que estaba aumentando los ECM que incluían dicho material tratando de conseguir más pacientes en el menor tiempo, y ello siempre ha generado debate en el seno del CEIm a la hora de evaluarlo. Es por ello, que se decidió revisar los MRS recibidos en los últimos años con la idea de establecer criterios de evaluación que sean útiles a otros CEIm.

OBJETIVOS

- 1- Describir cuántos ECM presentan MRS.
- 2- Revisar el MRS: número, tipo de documento y medio de difusión utilizado.
- 3- Analizar el contenido de dicho MRS.
- 4- Definir pautas sobre la evaluación por un CEIm del MRS

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de ECM evaluados por el CEIm del Hospital Universitario 12 de Octubre, actuando como Comité de referencia o CEIm entre Enero del 2011 y febrero del 2018 (7 años y dos meses).

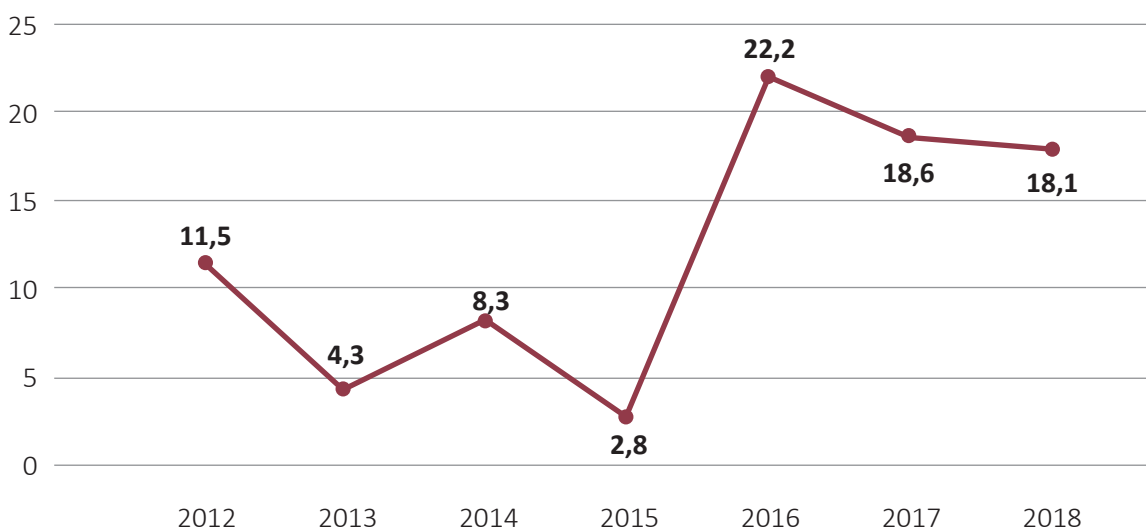
Se utilizó como fuente de información, la base de datos ACCES disponible bajo la responsabilidad de la Secretaria Técnica del CEIm, donde se registran todos los protocolos. Se incluyen aquellos en los que actuamos como comité de referencia o CEIm, así como los ensayos implicados (para lo que la Secretaría Técnica realiza exclusivamente la viabilidad del estudio en el centro).

RESULTADOS

El número de ECM evaluados en el periodo de estudio ha sido de 218. En el 88% la única forma de reclutamiento propuesta por el promotor es a través de la consulta rutinaria y la revisión de historias clínica entre los pacientes a cargo del equipo investigador, y en el 12% (27 ECM) se presenta otros materiales de reclutamiento que son los que vamos a analizar en este estudio.

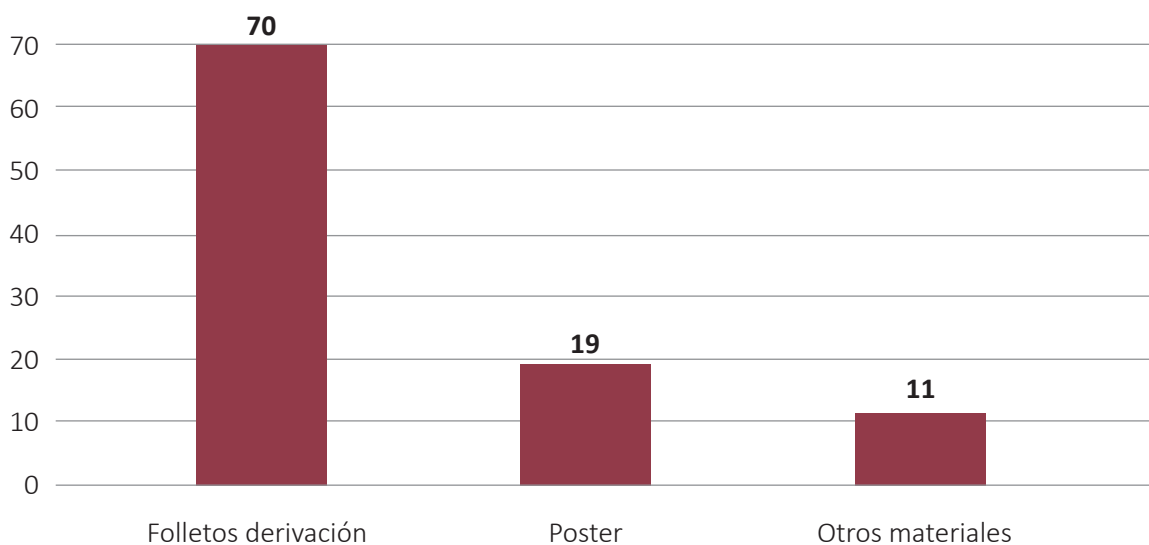
Se comprobó que existe una tendencia al alza en el tiempo a un mayor uso de este material en los ECM, como se ve en el gráfico 1.

Gráfico1. Uso de material de reclutamiento en ECM por años

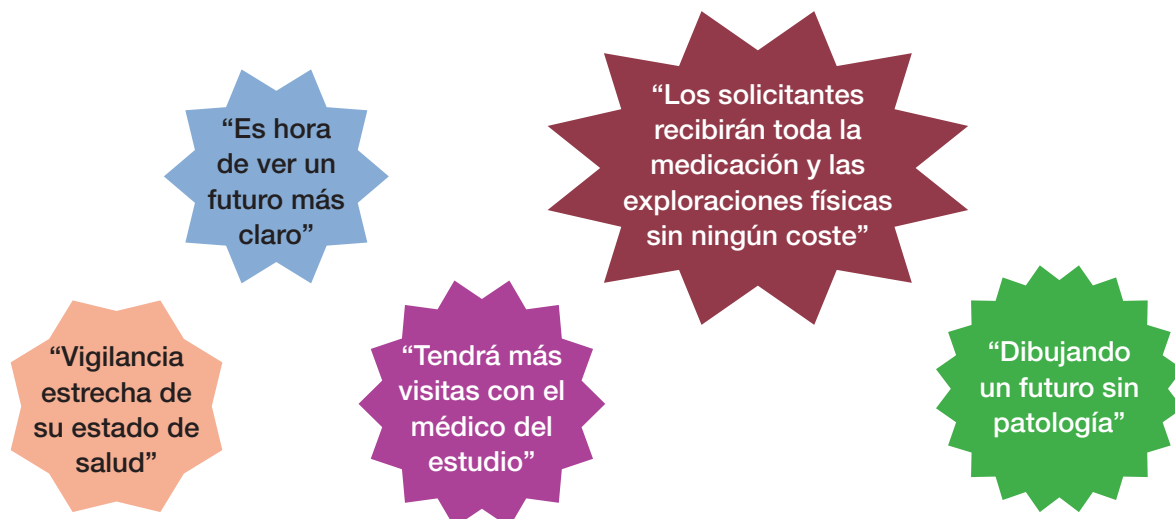


Se revisaron los tipos de documentos que se incluyeron como MRS en estos 27 ensayos.

Grafico 2. Tipos de documentos que se incluyeron como MRS



- Folletos de derivación (70%): En este epígrafe, se incluyeron folletos utilizados por el Investigador Principal (IP) para su distribución a colaboradores de otros hospitales y/o centros de salud, o bien por el promotor para su distribución a asociaciones médicas o reuniones científicas. Este tipo de material siempre se ha aceptado por parte del CEIm, evaluando la pertinencia de la información que contiene.
- Poster (18.5%): El comité evalúa el contenido escrito del poster para que no sea inductor y no contenga información confidencial. Nuestro centro sólo acepta que se coloquen en el Área de consultas de la patología de estudio, y deja a criterio de cada centro participante su posible colocación, pues se considera un aspecto local.
- Otros Materiales (11%): como cartas, llamadas telefónicas, folletos publicitarios, anuncios y sucedáneos. Los medios utilizados abarcan internet, prensa escrita, radio, televisión y redes sociales. En estos materiales el CEIm siempre ha encontrado puntos sensibles que se enumeran a continuación y que han motivado el rechazo de los mismos:
 - 1- Contienen frases repetitivas e inductoras como las siguientes:



- 2- Se menciona siempre el fármaco en investigación, situación que contradice la legislación actual como se analiza en el apartado de discusión.
- 3- Nunca se indica ni cómo, ni cuándo, ni quién gestionará la respuesta de los interesados en participar.

El criterio establecido para la evaluación y aprobación o no de los materiales, salvo excepciones consensuadas por los miembros del CEIm, es que se rechace la difusión masiva de MRS (internet, radio, periódicos, etc.) siempre que cumplan uno o varios de los siguientes aspectos:

- 1- Inclusión de frases inductoras a la participación o conceptos o redacciones que pueden generar confusión en los sujetos.
- 2- Publicidad del medicamento en investigación.
- 3- Falta de control por parte del CEIm del alcance de esta publicidad y sus posibles consecuencias.
- 4- No queda reflejado cómo y dónde se usará cada uno de los MRS propuesto.
- 5- No se indica cómo se manejarán las respuestas de los posibles participantes, o bien, si supone un aumento desmedido de la carga asistencial a miembros no pertenecientes al equipo investigador. Por ejemplo, si se menciona el teléfono de contacto de la consulta asistencial puede bloquear la asistencia habitual, y si es un teléfono diferente a la consulta no explican quién y cómo se manejaran los datos que recogen pudiéndose vulnerar la confidencialidad de los interesados en participar.

DISCUSIÓN

Los CEIm son los responsables de la evaluación de los MRS que se incluyen como documentos de la Parte II del ensayo. Actualmente hay 93 CEIm acreditados En España que aprueban alrededor de 800 ensayos al año³ y no existe un procedimiento o criterios claramente establecidos, para evaluar estos MRS entre los distintos comités, ya que no existen unas directrices claras a este respecto y genera en ocasiones muchas dudas durante su evaluación. Corresponde al CEIm su valoración, aunque en el memorándum se menciona que *“Posteriormente los centros podrán adaptar el material aprobado a algunas características locales particulares (tales como la indicación de un contacto local o una versión lingüística) y podrán limitar la utilización de algún material en sus instalaciones”*, pero no se menciona nada en referencia al material utilizado en medios públicos. Además, es destacable, que no se definan mecanismos de seguimiento del impacto de los MRS, ni que se establezca un responsable claro, al no estar recogido este punto en las Buenas Prácticas Clínicas

Por otro lado, aunque la legislación actual prohíbe expresamente la publicidad de los productos en investigación (PEI), (Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio⁴), no está actualmente legislada la publicidad del ensayo en sí mismo. También, el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto⁵, señala en el Artículo 3 que está prohibida la publicidad de fórmulas magistrales, preparados oficinales y productos en fase de investigación clínica. En la misma línea, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre⁶ en el artículo 42 sobre las publicaciones en el punto 4 indica: *“No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista tratamientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará esta”*. Y en el punto 5: *“La publicidad de medicamentos de uso humano en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios”* (LEY 29/2006)⁷.

Redundando en el tema de la publicidad de los medicamentos, el Código de Farmaindustria⁸ señala que: *“Un medicamento no puede ser objeto de promoción antes de obtener la correspondiente autorización*

de comercialización. Esta prohibición abarca también a aquellos medicamentos que, aun estando autorizados en otro país, no han obtenido autorización de comercialización en España. Este precepto, sin embargo, no supone una limitación al derecho de la comunidad científica a estar plenamente informada acerca del progreso médico y científico”.

Por lo tanto hay dos conceptos importantes: publicidad del ensayo, que es la que evalúa el CEIm, y la publicidad de un medicamento en investigación, qué claramente está prohibido.

A nivel Europeo, en la guía de la Comisión Europea de febrero de 2006⁹ se indica que la evaluación del MRS debe incluir los siguientes puntos: 1. La naturaleza del proyecto. 2. Objetivo del ensayo. 3 Grupo de pacientes que pudieran ser incluidos. 4. El investigador principal del ensayo o responsable del ensayo. 5. Persona de contacto para obtener información. 6. Si el sujeto que contacte será registrado. 7. El procedimiento para contactar los sujetos interesados. 8. Posible compensación por gastos.

De los procedimientos de respuesta a los posibles participantes en el estudio, debe indicarse quién es el primer contacto para informar sobre el ensayo al paciente (se indica sólo un número de teléfono para ampliar la información sobre el estudio, pero debería indicarse: quién es el contacto, su formación, perfil, información que va recoger sobre el posible participante, cómo se le informa en caso de que no sea un candidato elegible y qué se hace con esta información). Se debe definir claramente el contenido y manejo de las actividades de pre –*screening*.

CONCLUSIONES

- 1- Tendencia a un mayor uso de estos materiales.
- 2- En general se aceptan folletos de derivación entre profesionales, así como los poster con una publicidad controlada en el centro.
- 3- Se han rechazado los materiales de difusión a través de redes sociales webs, tv, radio, periódicos etc, que han supuesto el 11% por no estar claro el impacto, la duración y la confidencialidad. En el contenido suelen ser inductores a la participación en el ensayo (por ejemplo frases Como se le dará toda la medicación gratuita y tendrá un seguimiento más estrecho con su médico) y no cumplen la legislación sobre publicidad de medicamentos. Tampoco proporcionan una indicación clara de cuál es el primer acto de selección, los procedimientos propuestos para gestionar las respuestas a los anuncios, y lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo clínico. Para ello habría que definir mecanismos de seguimiento del impacto de los MRS y establecer un responsable claro.
- 4- La información en las redes puede perdurar más que el propio ensayo clínico, con el consiguiente perjuicio para sujetos interesados en participar y para el mismo investigador y promotor.
- 5- El CEIm considera que sería adecuado una mayor difusión de los ensayos a través de páginas oficiales (registros de ensayos nacionales), ya que son medios públicos, y mayor difusión a través de las asociaciones de pacientes,
- 6- Este MRS nunca puede sustituir a la hoja de información al paciente. Debe haber un buen proceso de comunicación entre el médico y el paciente a la hora de informarle sobre el ensayo clínico.

¹ 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. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>

²Reglamento (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. http://eurex.europa.eu/legalcontent/ES/TXT/?qid=1401310984740&uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001

³Memoria de actividades 2017 de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios página 34 tabla 15 <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2017.pdf>

⁴Real decreto 1416/1994 de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano. <http://www.cofrm.com/CaliFARMA/iso05.nsf/201b0387b47af838c1256a8400481eea/9368db6b719d1bbcc1256fee003633f5?OpenDocument>

⁵Real decreto 1907/1996 de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria. <https://www.boe.es/boe/dias/1996/08/06/pdfs/A24322-24325.pdf>

⁶Real 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. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082

⁷LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. <https://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>

⁸Código de buenas prácticas de la industria farmacéutica 2016.

⁹Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use February 2006. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf

Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

AstraZeneca, Bayer, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi