



ICB digital

enero 2023

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº136

artículo breve

CTIS y resumen de la VII Jornada anual de Comités de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm)
Lucía Arellano, Emma Fernández de Uzquiano, María Sanz, Laura Lavín de Juan, María Antonia Serrano

próximo número

nº 137 - marzo 2023

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

CTIS y resumen de la VII Jornada anual de Comités de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm)

Lucía Arellano. Farmacóloga Clínica. CEIm Hospital Clínic Barcelona.

Emma Fernández de Uzquiano. Farmacéutica. CEIm del Hospital Universitario La Paz.

María Sanz. Técnico superior. Área de Ensayos Clínicos, AEMPS.

Laura Lavín de Juan. Técnico superior. Área de Ensayos Clínicos, AEMPS.

María Antonia Serrano. Jefe de Área responsable de Ensayos Clínicos, AEMPS.

El año 2022 fue un año de novedades y cambios a nivel regulatorio para los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y para la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en cuanto a la aplicación del Reglamento 536/2014¹ sobre ensayos clínicos con medicamentos. La novedad principal, y tal vez la más importante, fue que desde el 31 de enero del 2022 los promotores han tenido la opción de presentar las solicitudes de autorización de un ensayo clínico con medicamentos de manera telemática, y coordinada entre los diferentes Estados Miembros que participan en dicho ensayo clínico. La presentación de dichas solicitudes se podía realizar a través de la plataforma “*Clinical Trial Information System*” (CTIS)², el nuevo portal y base de ensayos clínicos de la Unión Europea (UE), o seguir utilizando el procedimiento nacional habitual.

CTIS es la herramienta informática que respalda la aplicación del Reglamento de Ensayos Clínicos, que ha cambiado la forma en que se presentan las solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la UE, cómo se autorizan y supervisan. Las modificaciones que ha conllevado el Reglamento, entre ellas la utilización del CTIS, han requerido una gestión de cambios que han supuesto un reto a todas las partes implicadas.

El objetivo de esta nueva legislación es hacer Europa más competitiva en investigación, facilitando los ensayos clínicos multinacionales, armonizando los procesos de autorización, reduciendo burocracia, plazos y costes, y además lograr una evaluación coordinada y conjunta entre los Estados Miembros.

La documentación que aporta el promotor dentro de CTIS, sigue siendo básicamente la misma, un dossier de Parte I y un dossier de Parte II nacional para cada Estado Miembro que participe, pero la novedad es que se incorpora toda en una única solicitud. El promotor escoge un Estado Miembro Notificante (*Reporting Member State, RMS*) que es el que coordina el proceso de evaluación y recibe las consideraciones que cada Estado Miembro concernido (*Member State Concerned, MSC*) solicita, las unifica y consolida. La decisión del RMS sobre la Parte I aplica a todos los MSC. Para autorizar un ensayo clínico en un Estado Miembro ambas partes, Parte I y II, deben ser favorables.

Este último año fue de transición en el que los promotores tenían aún la opción de escoger enviar la solicitud vía CTIS o enviarla según el procedimiento nacional previo (en España vía el Portal ECM), pero a partir del 31 de enero de 2023 la solicitud de autorización de nuevos ensayos clínicos debe realizarse de forma obligatoria a través de CTIS. Además, todos los ensayos clínicos que tengan al menos un centro activo en algún Estado Miembro de la UE a fecha 31 de enero 2025 tendrán que cumplir el Reglamento y haber subido la información del ensayo a CTIS 60 días antes de esta fecha para “convalidar” la autorización y así poder continuarlo.

Los ensayos clínicos que hubieran finalizado en la UE a fecha 31 de enero de 2025 y para los que no se hubiera notificado todavía el resumen de los resultados, deberán introducir los mismos en la base de datos EudraCT y notificarlos a la AEMPS a través del Portal ECM, enviando además cuando proceda la fecha de fin global del ensayo, para su publicación en el Registro Español de estudios clínicos (REec).

VII Jornada anual de Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos

El pasado 24 de noviembre de 2022 se celebró la **VII Jornada anual de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos**, organizada por la AEMPS, en colaboración con la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Esta Jornada se ha enfocado a explicar la experiencia adquirida, tanto por parte de la AEMPS como de los CEIm, con la aplicación del Reglamento a lo largo de este año 2022 y los retos que se tienen que abordar a partir del 31 de enero de 2023. La jornada fue dirigida a miembros de los CEIm y de las autoridades sanitarias competentes de las Comunidades Autónomas (CCAA).

En primer lugar, **José Ignacio Contreras** (secretario general de la AEMPS) inauguró la Jornada, dando la bienvenida a los asistentes conectados a través de *streaming*. Comentó que la aplicación del Reglamento 536/2014 ha representado cambios importantes para todas las partes, tanto a nivel nacional como internacional. Señaló su confianza en que la entrada en vigor de CTIS el 31 de enero de 2023 será viable, debido en parte a la forma de trabajar coordinada entre la AEMPS y los CEIm en España. Comentó que la AEMPS conoce el trabajo realizado por los CEIm y que sin ese trabajo no se podría llevar adelante la autorización de los ensayos clínicos. Remarcó que son conscientes y han comunicado a las Comunidades Autónomas (CCAA) que los CEIm necesitan más recursos.

Seguidamente, se procedió a la primera mesa de la jornada: **Aplicación del Reglamento 536/2014 sobre ensayos clínicos**. Esta mesa tuvo dos objetivos. El primer objetivo fue explicar la **experiencia adquirida y la evolución en el último año** sobre la aplicación del Reglamento, dando la visión de la AEMPS y de un CEIm.

Para explicar la visión de la AEMPS, **Laura Lavin** (Área Ensayos Clínicos, AEMPS), comentó que España, durante este año de transición, recibió 133 solicitudes a través de CTIS mientras que a través del procedimiento nacional se presentaron 757 solicitudes. De lo que se deduce que los promotores han seguido escogiendo en mayor medida el procedimiento nacional habitual de envío. De las 133 solicitudes recibidas a través de CTIS, España actuó como RMS en 35, lo cual supone un porcentaje elevado. Teniendo en cuenta las solicitudes vía CTIS, un número importante de CEIm ya ha evaluado algún ensayo a través de este sistema. Seis CEIm han evaluado diez o más ensayos clínicos en este portal. Si tomamos en consideración la actividad evaluadora global, es decir, la suma de las solicitudes iniciales presentadas a través de CTIS y de aquellas presentadas mediante el portal nacional, podemos apreciar que de los 90 CEIm acreditados en España, 23 han evaluado 10 o más ensayos clínicos, 24 entre 1 y 9 ensayos, 16 entre 1 y 2 ensayos, y 43 (prácticamente la mitad) no han evaluado ningún ensayo.

A nivel europeo, hasta el 30 de septiembre de 2022, el número de solicitudes enviadas a través de CTIS fue de 313 solicitudes iniciales, 26 modificaciones sustanciales y 4 adiciones de MSC. Hasta esa fecha, había 92 solicitudes CTIS con decisión ya emitida, la mitad de ellas de promotores no comerciales. De estas 92 solicitudes, en 21 España actuó como RMS: 10 solicitudes nacionales y 11 multiestado. Añadió que, solo Dinamarca superaba esta cifra, con 22 solicitudes en las que había actuado como RMS. Remarcó que España está entre los países que más solicitudes de autorización de ensayos clínicos ha recibido.

También comentó que desde la AEMPS se han llevado a cabo una serie de acciones, entre ellas formaciones internas, a los miembros de los CEIm y a los promotores, cambios en la organización interna y flujos de trabajo, redacción de procedimientos normalizados de trabajo (PNT) como apoyo a la entrada en vigor de CTIS.

Para explicar la visión de un CEIm, **Emma Fernandez** (CEIm del Hospital Universitario La Paz), comentó que sin la formación desarrollada por la EMA³ y por la AEMPS el proceso de evaluación de un ensayo clínico a través de CTIS hubiera sido más difícil. Comentó que la AEMPS ha elaborado varios PNT, que detallan cada paso a seguir dependiendo de la tarea delegada al CEIm. Comentó que las novedades de CTIS pueden ser una oportunidad a nivel global y que España, tiene la experiencia que se traduce en el “Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la AEMPS y los CEIm⁴” creado para resumir los acuerdos entre la AEMPS y los CEIm en el que se establece una evaluación coordinada y una comunicación efectiva entre AEMPS y CEIm. Pero, trabajar con una herramienta global con nuevas funcionalidades y más pasos para cada tarea requiere mayor especialización y dedicación en las Secretarías técnicas de los CEIm. Los CEIm tienen retos importantes porque los plazos de intercambio de información entre RMS y MSC son más cortos y además, existe la posibilidad que si no se cumplen los plazos se aplica el silencio positivo y el desistimiento tácito. Por otra parte, aunque hay modelos recomendados de Parte II para unificar criterios, de momento, aún no se han aplicado estos modelos en su totalidad.

También explicó que CTIS ha conllevado cambios en los CEIm, algunos han sido positivos pero otros negativos. Por ejemplo, está siendo más difícil planificar la carga de trabajo de las reuniones plenarias del CEIm, los pasos para realizar las tareas y subtareas han aumentado, sobre todo cuando España es RMS. Además explicó la experiencia del CEIm utilizando CTIS: se trata de una herramienta poco flexible en la que si se comenten errores no se pueden subsanar como hasta ahora en el portal nacional “Sistema de Información del Centro Coordinador de CEICs” (SIC-CEIC), es poco intuitiva, dificulta la comunicación entre partes cuando hay urgencia, y existen problemas técnicos que tardan en resolverse o no se resuelven a tiempo con repercusiones importantes para todas las partes implicadas. También hay un desfase en los plazos de evaluación de la Parte I y Parte II, que dificulta el seguimiento del proceso hasta la autorización del ensayo para los CEIm.

Concluyó su ponencia comentando que se debe continuar trabajando la confianza mutua con el RMS, unificando y simplificando criterios y documentos en la UE, conociendo y aprovechando las ventajas que pueda tener CTIS y mejorando el memorando de colaboración en España. No cabe duda de que trabajar con CTIS requiere de mayor especialización y dedicación, por lo que los CEIm en España requieren de más apoyo institucional para adaptar sus recursos humanos a la carga de trabajo.

El segundo objetivo de la mesa fue explicar **los retos que se tendrán a partir del 31 de enero 2023**, por lo que se contó con dos ponentes de la AEMPS, para dar la visión nacional y la europea.

Para la visión nacional sobre los retos para el 2023, **María Sanz** (Área Ensayos Clínicos, AEMPS), explicó que existen procedimientos o requisitos que aún no se han implementado en España, como es el pago único de tasas. El Reglamento establece que el abono de la tasa correspondiente a la evaluación de un ensayo clínico debe efectuarse mediante un pago único. La Agencia ha estado trabajando en ello durante estos últimos meses y el pago único estará disponible en el próximo año 2023. Explicó que teniendo en cuenta los plazos de validación y evaluación de los ensayos clínicos se han actualizado algunos de los criterios de acreditación de los CEIm para intentar dar respuesta a algunos de los retos futuros⁵. Debido a todas las novedades, se ha actualizado el Documento de instrucciones para la realización de ensayos clínicos⁶ y la Agencia está trabajando en la elaboración de otro Documento de instrucciones para la presentación de solicitudes de ensayos clínicos a través de CTIS que será publicado tan pronto como esté finalizado. Comentó que también, en el Grupo de Coordinación de ensayos clínicos, se está trabajando en la actualización del memorando de colaboración para incluir todas las novedades que aplican con la nueva legislación, y que se ha establecido que documentos del dossier nacional de la Parte II van a ser aceptables para España, pudiéndose utilizar los modelos europeos disponibles para la mayoría de los documentos, armonizando así al máximo posible los requisitos con el resto de Estados Miembros.

En relación a la visión europea sobre los retos para el 2023, **María Antonia Serrano** (Responsable del Área de Ensayos Clínicos, AEMPS) presentó las diferentes necesidades referentes al actual CTIS que hay que conocer y afrontar lo antes posible, antes de la aplicación obligatoria del Reglamento:

- Se debe facilitar el conocimiento del marco regulatorio de ensayos clínicos, puesto que la información está dispersa en muchas páginas web y documentos.
- Se necesitan requisitos claros respecto al contenido del dossier de un ensayo clínico (parte I y parte II) ajustados al Reglamento e incluidos no solo en las webs de los Estados, sino en el documento Q&A sobre reglamento 536/2014 en el vol. 10 Eudralex.
- Es importante que CTIS funcione de forma satisfactoria, sin problemas técnicos.
- Se debe poner más énfasis en la claridad de las reglas de transparencia que requiere el Reglamento.
- Se deben establecer criterios comunes en las evaluaciones, en los cuales el foco debe estar en la aceptabilidad del ensayo presentado y no en perfeccionarlo. Por ello, durante el proceso de evaluación solo deben formularse consideraciones o pedirse cambios sobre aspectos que de no modificarse motivarían la denegación del ensayo o que estén relacionados con una posible condición en la autorización.
- Debe existir un punto de contacto en los Estados Miembros para consultar problemas sobre la parte II.
- Se necesita capacidad para la autorización de forma rápida de ensayos clínicos de especial interés.

Explicó que todas estas necesidades se están trabajando tanto a nivel nacional como en la UE con el respaldo de los grupos europeos relevantes: “*Clinical trials Coordination Group*” (CTCG) de la red de Agencias nacionales de medicamentos HMA y los grupos “*Clinical trials Advisory Group*” (CTAG) y “*Clinical trials Expert Group*” (CTEG) de la Comisión. La “*Joint action CT_CURE*”, dentro del programa EU4Health enfocada en la evaluación acelerada de ensayos clínicos sobre nuevos tratamientos para COVID-19, tiene entre sus objetivos organizar la autorización rápida de ensayos clínicos de especial interés.⁷

Explicó, también, que existen otras acciones en marcha que intentan facilitar el éxito del Reglamento enfocadas en que la Comisión Europea realizará controles para verificar si los Estados miembros supervisan correctamente el cumplimiento del Reglamento y los informes correspondientes serán públicos en CTIS, y en la iniciativa “*Accelerating Clinical Trials in the EU*” (ACT EU), con el fin de transformar el entorno de investigación de la UE para dar soporte a la innovación médica y a mejores ensayos clínicos enfocados a las necesidades de los pacientes.⁸

Conclusiones

La aplicación del Reglamento 536/2014 sobre ensayos clínicos con medicamentos y la utilización del sistema CTIS ha conllevado diversos cambios a los que todas las partes implicadas han tenido que adaptarse de manera rápida para cumplir con los requisitos establecidos en el Reglamento. Este año de transición ha proporcionado experiencia y conocimientos en la utilización de CTIS que serán de mucha utilidad para los retos que vienen a partir del 31 de enero del 2023.

REFERENCIAS

1. 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. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>
2. Clinical Trials in the European Union, CTIS (Clinical Trials Information System). Disponible en: <https://euclinicaltrials.eu/home>
3. Clinical Trials Information System: training and support. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support>
4. 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. Fecha de publicación: 5 de julio de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>
5. Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm. Fecha de publicación: 02 de Noviembre 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf>
6. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Fecha de publicación: 18 de noviembre 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>
7. CT-Cure del Programa EU4Health. Información disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ct-cure/>
8. ACT EU, o Aceleración de los Ensayos Clínicos en la UE. Información disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/act-eu-accelerating-clinical-trials-in-the-eu/>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Sanofi Aventis