



ICB digital

septiembre 2023

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº140

artículo breve

Real Decreto por el que se regula la Investigación Clínica con Productos Sanitarios: consideraciones de un CEIm.

próximo número

nº 141 - noviembre 2023

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

Real Decreto por el que se regula la Investigación Clínica con Productos Sanitarios: consideraciones de un CEIm

Lucía Arellano, Pau Alcubilla, Lina Leguizamó. Farmacología Clínica, CEIm Hospital Clínic Barcelona

Introducción

El panorama regulatorio de la investigación con productos sanitarios es amplio y es un hecho conocido entre las diferentes partes implicadas en investigación. Con la entrada en vigor del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017¹ se fueron condicionando ciertos aspectos administrativos y legales para la autorización de la investigación clínica con productos sanitarios. Sin embargo, en el reglamento europeo se especifica que los Estados miembros establecerían la regulación a nivel nacional; de ahí el origen del Real Decreto (RD) 192/2023 por el que se regulan los productos sanitarios². A continuación, se discutirán los aspectos más relevantes de este nuevo Real Decreto acompañado de comentarios y consideraciones desde el punto de vista de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Real Decreto

El pasado 22 de marzo 2023 entró en vigor el RD 192/2023 por el que se regulan los productos sanitarios¹. El capítulo VII está dedicado a la evaluación e investigaciones clínicas, es entendible ya que la investigación clínica es una de las etapas cruciales en el desarrollo de nuevos productos o de nuevas aplicaciones. Se trata de un capítulo corto que consta de 5 artículos (del 30 al 34) que regulan algunos aspectos relativos a las investigaciones clínicas, el régimen lingüístico y la aprobación por los CEIm. Este RD recoge de forma muy simplificada la normativa a nivel nacional español del Reglamento europeo. Aun así, la regulación de la investigación clínica con productos sanitarios sigue coexistiendo con 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 Clínicos³ y el 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 datos⁴.

El capítulo VII del RD 192/2023, en su art. 30. **Investigaciones clínicas realizadas para demostrar la conformidad del producto** (sin marcado CE) comienza con la afirmación preconcebida de que toda investigación clínica debe ser evaluada aplicando los principios éticos, metodológicos y de protección de datos establecidos. Afirmación que en la evaluación por un CEIm es indiferente si se tiene o no la conformidad del producto. También añade que toda investigación debe contar con el dictamen favorable de un CEIm acreditado y la conformidad de la dirección del centro donde vaya a realizarse.

Este último punto, aunque la normativa es clara, en ocasiones la conformidad de la dirección del centro se sustituye por el contrato firmado entre el promotor y el centro, asumiéndose que el centro está de acuerdo y conforme a que dicha investigación se lleve a cabo en ese centro. Las instrucciones publicadas en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁵ especifican los casos en los que se acepta una conformidad de centro o un contrato, pero esta información no está detallada de forma explícita en el RD 192/2023.

En el punto 3 del artículo 30 se estipula que el dictamen emitido por un CEIm del territorio nacional será único y vinculante que, aunque se menciona en el apartado de aquellas investigaciones sin marcado CE, esta previsión aplica a cualquier tipo de investigación clínica con producto sanitario. También se extenderá a las modificaciones sustanciales de las investigaciones clínicas con productos sanitarios. Este punto es un proceso que no estaba completamente establecido en España. Previo a la entrada en vigor del RD 192/2023, los estudios multicéntricos eran evaluados de forma independiente en cada CEIm de los centros en el que el estudio iba a realizarse, generando posibles discrepancias en los documentos evaluados. Esto ha producido un cambio y adaptación de los CEIm, sin embargo, puede no considerarse un cambio relevante en la evaluación de estudios, pero sí en la gestión, tramitación y volumen de trabajo de los CEIm, teniendo en cuenta la experiencia previa con los ensayos clínicos con medicamentos y los estudios observacionales con medicamentos (EOM) en los cuales ya existe el dictamen de un CEIm nacional único y vinculante. No obstante, para estos tipos de estudios existen memorandos de colaboración y guías de instrucciones elaborados para las diferentes partes interesadas, importantes documentos coordinados que aún faltan para la investigación clínica con productos sanitarios.

El punto 5 del art. 30 se regula que todos los productos destinados a investigaciones clínicas los proporcionará el promotor, como es el caso homónimo sobre los medicamentos en investigación de un ensayo clínico con medicamentos. Aunque se estipula que en determinadas situaciones se podrán autorizar otras formas de suministro. También hace referencia a que todos los productos sobrantes serán devueltos al promotor, una vez finalizada la investigación y que, en el caso de las investigaciones clínicas realizadas en hospitales, serán los Servicios de Farmacia los que supervisarán el suministro de los productos que vayan a ser destinados a la investigación clínica. Algo que en la práctica real no se lleva a cabo y que puede ser que no todos los Servicios de Farmacia estén capacitados con personal suficiente para suplir esta medida establecida. El RD también deja claro que, si la investigación no se lleva a cabo en un hospital, se puede designar una persona para la supervisión de este suministro.

En cuanto a la autorización de las investigaciones clínicas realizadas para demostrar la conformidad de los productos (sin marcado CE), el artículo 31 del RD 192/2023 establece que el promotor debe solicitar la autorización correspondiente a la AEMPS adjuntando la documentación en castellano exigida en reglamento europeo haciendo referencia a la solicitud, el manual del investigador, el plan de investigación clínica, el consentimiento informado y las instrucciones y etiquetado del producto en investigación. Por lo que sin tener que revisar el reglamento europeo podemos inferir que esta es la documentación mínima requerida. No se define en el RD que dentro de la documentación se debe aportar el dictamen favorable de un CEIm o por lo menos indicar que se encuentra en fase de evaluación. El RD infiere que toda investigación debe contar con el dictamen favorable, pero no se especifica adecuadamente que la evaluación del CEIm debe ser antes o de forma paralela a la evaluación de la AEMPS. En la normativa española hace falta instrucciones más claras en cuanto a la documentación requerida a evaluar por la AEMPS y los CEIm. Considerando que los aspectos locales como idoneidad de investigadores, de las instalaciones, la hoja de información y consentimiento informado y cualquier documentación destinada a los pacientes debería ser únicamente evaluada por los CEIm, como se realiza con la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos.

Se establece en el RD 192/2023 que en las investigaciones clínicas el promotor velará por que el sujeto de la investigación sea indemnizado en el caso de eventuales daños y perjuicios sufridos como consecuencia de su participación. Esta indemnización será independiente de la capacidad financiera del promotor, del investigador y del centro. Además de que el promotor de la investigación clínica es el responsable de que se haya contratado un seguro o garantía financiera que cubra los daños y perjuicios. Por lo tanto, en el proceso de evaluación de una investigación clínica se debe confirmar que el promotor

ha contratado una póliza de seguro que cubra a los sujetos durante la realización del estudio y como se estipula en el RD en el año siguiente a la finalización del tratamiento que se ha producido como consecuencia de la investigación.

De forma similar, para las **investigaciones clínicas con productos con marcado CE** al margen de su finalidad prevista, el artículo 34, además de lo indicado en el reglamento europeo, estipula que se registrarán por lo dispuesto en el RD, considerándose que este tipo de investigaciones deben ser acompañadas de una póliza de seguro. Este punto podría ser debatido si se tratan de estudios puramente observacionales que no modifican la práctica clínica habitual, o bien estudios comparativos con productos sanitarios similares, con perfiles de riesgo similares, donde el riesgo teórico del grupo de investigación sea el mismo que el del grupo control. El Real Decreto no hace distinción alguna, ni define las investigaciones clínicas de “bajo nivel de intervención”, donde es probable que vaya a hacer falta un consenso a nivel de los CEIm para poder proceder todos de manera homogénea.

En resumen, se trata de una normativa breve que hace referencia en todo momento al reglamento europeo, pero que no aporta instrucciones detalladas sobre la evaluación de la investigación clínica con productos sanitarios a nivel nacional. Debido a la falta de instrucciones claras, de homogeneidad en la documentación requerida, en la evaluación ética, metodológica y regulatoria entre las partes interesadas (AEMPS y CEIm nacionales) es importante que se establezcan pautas consensuadas para trabajar de forma coordinada.

Información complementaria

El RD tiene deficiencias en los aspectos prácticos en cuanto a los procesos de solicitud, en los tipos de investigaciones según el tipo de producto sanitario y la documentación requerida. Esta información se puede suplir si se consulta la página web de la AEMPS⁵ en la que se detalla la información y si se revisa el reglamento europeo.

La investigación clínica con productos sanitarios se puede dividir en tres grandes grupos dependiendo del estado regulatorio del producto:

- 1** Productos sanitarios que **no disponen de marcado CE**, es decir, la investigación es objeto de la evaluación de la conformidad del producto (en búsqueda del marcado CE). En las cuales además de la evaluación de un CEIm se requiere la autorización de la AEMPS.
- 2** Productos sanitarios que disponen de marcado CE pero **no se utilizan dentro del ámbito de su finalidad prevista**, es decir no se utilizan dentro de las indicaciones aprobadas. Al igual que el grupo anterior requieren aprobación tanto de un CEIm como de la AEMPS.
- 3** Productos sanitarios que **disponen de marcado CE y se utilizan dentro del ámbito de su finalidad prevista**. Este tipo de investigación requiere notificación de inicio del estudio a la AEMPS cuando el estudio no sigue la práctica clínica habitual, por ejemplo, se aleatorizan los participantes.

Es importante recalcar que toda investigación clínica con producto sanitario sin importar si tienen marcado CE o no debe tener un dictamen favorable de un CEIm, por lo tanto, es de suma importancia que los requisitos establecidos para estas investigaciones sean consensuados entre AEMPS y los CEIm nacionales. El hecho que se trabaje de forma coordinada podrá favorecer los procesos de evaluación e impulsará la investigación con productos sanitarios en España.

Futuro cercano

Actualmente, debido a la falta de coordinación, se han creado grupos de trabajo de expertos tanto a nivel nacional como europeo para encontrar la forma de trabajar de forma coordinada muy similar a la de ensayos clínicos con medicamentos. En estos grupos participan expertos de la AEMPS como de los CEIm. Este es un gran reto que verá su fruto en los próximos meses. La idea es crear un documento coordinado similar al memorando de colaboración para ensayos clínicos con medicamentos y EOM en la que se recogerán los requisitos para cada tipo de investigación con productos sanitarios. Además, se ha planificado al menos una mesa en la próxima Jornada anual de CEIm organizada por la AEMPS en colaboración con la SEFC que se llevará a cabo en noviembre 2023.

Referencias bibliográficas

1. Real Decreto (RD) 192/2023 por el que se regulan los productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2023-7416>
2. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=DA>
3. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
4. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>
5. Instrucciones de la AEMPS para la relación de investigaciones clínicas con productos sanitarios en España. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/investigacionclinica-productossanitarios/instrucciones-de-la-aemps-para-la-realizacion-de-investigaciones-clinicas-con-productos-sanitarios-en-espana/>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche



Sanofi Aventis