



ICB digital

enero 2024

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº142

artículo breve

Armonización de criterios de evaluación de investigación clínicas con productos sanitarios

noticias

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

próximo número

nº 143 - marzo 2024

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

Armonización de criterios de evaluación de investigación clínicas con productos sanitarios

Lucía Arellano. Farmacóloga Clínica, CEIm Hospital Clínic de Barcelona. Miembro del Expert Group on Clinical trials (CTEG) y COMBINE.

Iciar Alfonso. Farmacóloga Clínica, CEIm del País Vasco. Presidenta Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI).

Milagros Alonso. Farmacóloga Clínica, CEIm Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Vocal ANCEI.

Pau Alcubilla. Farmacólogo Clínico, CEIm Hospital Clínic de Barcelona. Miembro del Grupo COMBINE.

INTRODUCCIÓN

Los requisitos regulatorios en torno a las investigaciones clínicas con productos sanitarios se contemplan a nivel europeo en el Reglamento (UE) 2017/745 sobre productos sanitarios (MDR, por sus siglas en inglés)¹ y en el Reglamento (UE) 2017/746 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (IVDR, por sus siglas en inglés)². A nivel nacional estos requisitos están establecidos en el Real Decreto (RD) 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos³ y en el recientemente publicado Real Decreto 192/2023 por el que se regulan los productos sanitarios⁴. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó a su vez nuevas instrucciones para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios en España, con el objetivo de facilitar a los promotores la aplicación del Reglamento 2017/745, así como aclarar algunos requerimientos nacionales; este documento recoge información sobre aspectos prácticos para la aplicación de la nueva legislación de productos sanitarios en relación a las investigaciones clínicas, así como el procedimiento para la autorización de las investigaciones clínicas que así lo requieran.

Adicionalmente, si la investigación con un producto sanitario involucra medicamentos tendrá requisitos adicionales establecidos en el Reglamento (UE) 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (CTR, por sus siglas en inglés)⁵ y en el RD 1090/2015. Las instrucciones previamente referidas establecen que, si hubiera medicamentos implicados en la investigación, se debe consultar también al Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

Dado el carácter complejo del entorno regulatorio asociado a este tipo de investigación, se ha creado un grupo de trabajo de expertos a nivel nacional y un proyecto integrado por expertos a nivel europeo, de manera independiente, con el propósito de armonizar los requisitos específicos inherentes a dicha investigación. El objetivo primordial de estos grupos de expertos es simplificar la implementación de los criterios establecidos y facilitar su aplicación a las autoridades regulatorias, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y, en caso necesario, a los promotores, investigadores y administraciones sanitarias involucrados. A continuación, se describe la naturaleza, objetivos y funciones de ambos grupos.

A NIVEL NACIONAL

Recientemente, en julio de 2023, se creó un Grupo de Trabajo, impulsado por la Junta Directiva de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI) y la AEMPS, en el que participan miembros de varios CEIm nacionales y representantes de la Subdirección General de Productos Sanitarios de la AEMPS.

El objetivo general del grupo de trabajo es lograr una coherencia y uniformidad en la evaluación ética, metodológica y legal de las investigaciones clínicas con productos sanitarios a nivel nacional. El alcance final del grupo de trabajo es elaborar un memorando de colaboración, en línea con el de los Ensayos Clínicos con Medicamentos (ECM)⁶ y los Estudios Observacionales con Medicamentos (EOM)⁷, para facilitar a los CEIm una aplicación consistente y homogénea de los requisitos de evaluación establecidos en los reglamentos.

La estrategia inicial del grupo consistió en identificar las áreas particulares que demandan unificación y acuerdo. Tras un minucioso análisis de los diferentes aspectos, se priorizaron los siguientes:

- Introducción, objetivos y tipos de estudios.
- Documentación general y evaluación de los diversos tipos de investigaciones con productos sanitarios.
- Elaboración de modelos de dictámenes, consentimientos informados específicos, idoneidad de las instalaciones.
- Indemnización por daños y perjuicios.

Se ha establecido un subgrupo para cada área designada con responsabilidades específicas.

En relación con la documentación que debe enviarse al CEIm y/o a la AEMPS, se ha diferenciado de forma específica para cada tipo de estudio, en función de si se dispone o no del marcado CE y si se prevé la utilización del producto sanitario dentro del ámbito de la finalidad propuesta.

La documentación exigida es acorde a las instrucciones publicadas por la AEMPS para las investigaciones clínicas con productos sanitarios en España⁸, con la inclusión de elementos necesarios para la evaluación por parte de los CEIm en relación con los aspectos locales como podría ser el documento de idoneidad de instalaciones. El próximo paso implica determinar qué documentación es requerida exclusivamente por la AEMPS, cuál es exclusiva para los CEIm, y qué documentos son pertinentes para ambos.

Tal como se ha realizado en los memorandos de colaboración para la evaluación de EOM y ECM, se ha elaborado un modelo específico de dictamen favorable basado en las nuevas normativas y un modelo guía de hoja de información al paciente.

Un subgrupo está abordando una cuestión de gran relevancia relacionada con la indemnización por posibles daños y perjuicios, en virtud del reglamento que estipula que el Promotor debe presentar evidencia de cobertura de seguro o indemnización para los sujetos en caso de lesiones. Este subgrupo está enfocado en determinar qué tipo de investigaciones con productos sanitarios requerirían esta cobertura en función de si disponen o no de marcado CE, de si se utilizan en la investigación en una indicación prevista en la evaluación de conformidad o no y del riesgo que la participación en el estudio pueda suponer para las personas que acepten formar parte del mismo.

El borrador de Memorando incluye algunos ejemplos que han generado dudas en la evaluación por parte de los CEIm para clarificar así los procedimientos a seguir en la evaluación, autorización o notificación a la AEMPS, y los requerimientos de aseguramiento específico.

El Grupo de Trabajo se encuentra actualmente elaborando un documento preliminar con la intención de presentar la versión final en el Congreso de ANCEI que tendrá lugar en Logroño en mayo de 2024.

A NIVEL EUROPEO

En el ámbito de la evaluación y autorización de estudios relacionados con productos sanitarios, puede ser necesario aplicar conjuntamente los distintos reglamentos en el desarrollo de tratamientos innovadores que combinan medicamentos con dispositivos médicos o productos de diagnóstico *in vitro*. En este contexto, los estudios combinados se refieren a investigaciones que abarcan:

- Un ensayo clínico con un medicamento que a la vez evalúa el rendimiento de un producto de diagnóstico *in vitro*.
- Un ensayo clínico con un medicamento que se lleva a cabo paralelamente a una investigación clínica con un dispositivo o producto sanitario.

En este sentido, las autoridades competentes de los Estados miembros (EM) en ensayos clínicos y productos sanitarios, junto con la Comisión Europea, lanzaron el proyecto COMBINE en junio de 2023⁹. El objetivo a largo plazo de este proyecto es esclarecer y trabajar en la interconexión entre ensayos clínicos con medicamentos, estudios de rendimiento de diagnósticos *in vitro* y las investigaciones clínicas de productos sanitarios.

Además, uno de los objetivos de este proyecto consiste en analizar las causas subyacentes de los desafíos a los que se enfrentan los promotores al llevar a cabo estudios combinados, así como en identificar posibles soluciones para abordar estos desafíos.

En el proyecto COMBINE participan representantes de las autoridades competentes, la Comisión Europea, los Comités de Ética de la Investigación, la Agencia Europea de Medicamentos y partes interesadas relevantes tanto del sector de los medicamentos como del de los dispositivos médicos. En el grupo actualmente participan 55 expertos. Entre los representantes de España se encuentran los responsables designados por la AEMPS y miembros de CEIm con presencia en el Grupo de Expertos en Ensayos Clínicos (CTEG, por sus siglas en inglés). Este último se constituye como un espacio en el cual expertos nacionales discuten aspectos técnicos y regulatorios sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Desde el año 2006, CTEG ofrece respaldo a la Comisión y al Grupo Asesor y de Coordinación de Ensayos Clínicos (CTAG, por sus siglas en inglés) en la implementación de aspectos regulatorios, recientemente del CTR y sus respectivos actos de ejecución¹⁰.

El proyecto COMBINE se estructura en dos fases distintas:

- 1 Análisis de los desafíos inherentes a la interfaz de MDR/IVDR/CTR.
- 2 Exploración del desarrollo de soluciones potenciales orientadas a resolver algunos de estos desafíos.

El proyecto involucra tres líneas de análisis:

- 1 Recopilar y analizar los desafíos reportados por los diversos actores involucrados;
- 2 Mapear los procesos nacionales relevantes;
- 3 Mapear el trabajo que ya se está llevando a cabo en esta área.

En la primera parte se llevó a cabo una compilación de los desafíos informados por diversos actores clave a través de talleres especializados con cada grupo pertinente. Durante estos talleres, se detectó una variabilidad significativa en la documentación exigida entre los Estados miembros, especialmente en lo concerniente a los documentos locales requeridos y aceptados algo que ya se preveía. Se observó también la carencia de un procedimiento establecido para la aplicación de estudios combinados, por ejemplo, a través del Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés), así como la ausencia de la Base de Datos Europea sobre Productos Sanitarios (Eudamed en inglés). Ade-

más, se identificó la falta de un requisito armonizado en la notificación de eventos adversos. Estos son algunos de los problemas notables que han salido a la luz y que, a nivel nacional, son reconocidos como aspectos que requieren un fortalecimiento en la evaluación de estudios combinados.

En la segunda fase del análisis del mapeo a nivel europeo, se ha considerado fundamental recopilar información mediante una encuesta dirigida a los Estados miembros. Esta encuesta abarca preguntas específicas dirigidas a las autoridades competentes y a los comités de ética, focalizándose en los procesos y la legislación vigente. En relación con los comités, se ha considerado crucial indagar si al menos uno a nivel nacional puede proporcionar una opinión sobre estudios combinados y si esta opinión es requerida previamente a la autorización por parte de la autoridad competente. Además, se ha prestado atención a si existe un procedimiento unificado de solicitudes en cada EM. Por ejemplo, en el caso de España, las solicitudes se realizan de manera independiente. Se está a la espera de disponer de la respuesta de todos los EM para proceder a la publicación de los resultados.

La tercera etapa se centra en el mapeo e identificación de material publicado que pueda ser relevante para el COMBINE. El material idealmente debería estar enfocado en la interfaz de estudios combinados. Puede incluir documentos nacionales emitidos por EM, documentos guía, documentos enfocados a preguntas y respuestas, entre otros.

El proyecto tiene como resultado a corto plazo, a finales de enero 2024, la elaboración de un documento que detalle las tres líneas de la primera fase de análisis, así como las soluciones propuestas derivadas de dicho análisis.

CONCLUSIÓN

Las legislaciones desarrolladas recientemente tanto a nivel nacional como europeo en relación con la evaluación de las investigaciones clínicas con productos sanitarios suponen un reto importante de coordinación entre los Comités de Ética de la Investigación y, de estos, con las Agencias Reguladoras nacionales.

Es fundamental, por lo tanto, avanzar en la armonización de criterios, de cara a facilitar procedimientos homogéneos y garantizar una investigación de calidad con plenas garantías de respeto a los principios éticos y legales aplicables.

El propósito final de estos dos grupos es elaborar documentos guía que contemplen requisitos documentales y de evaluación por parte de los comités y de las autoridades sanitarias que, cumpliendo con la normativa vigente, faciliten la labor de éstos y ayuden a los promotores e investigadores a la hora de poner en marcha una investigación clínica con productos sanitarios.

Actualmente ambos grupos están trabajando para que, tanto a nivel nacional como europeo, estos documentos se puedan hacer públicos a lo largo del primer semestre del año en curso.

REFERENCIAS

1. 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>
2. Reglamento (UE) 2017/746 sobre productos sanitarios diagnóstico *in vitro*. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>
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. 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>
5. Reglamento (UE) 536/2014 sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX%3A32014R0536>
6. 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. Versión 21 de febrero 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/legislacion_unioneuropea/normativa-sobre-ensayos-clinicos-con-medicamentos-de-uso-humano/
7. Memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf
8. 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/>
9. The COMBINE Project. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/combined-studies_en
10. Expert Group on Clinical Trials, CTEG. Disponible en: <https://ec.europa.eu/transparency/expert-groups-register/screen/expert-groups/consult?lang=en&groupId=1464&fromMembers=true&memberType=4&memberId=2576>

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Los días 16 a 18 de octubre del 2024 en Santiago de Compostela se celebrará el **XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica**.

El programa preliminar se encuentra disponible en: <https://se-fc.org/xxxii-congreso-de-la-sociedad-espanola-de-farmacologia-clinica/>



Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche