

Resumen de la “II JORNADA ANUAL DE COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)”

Inmaculada Fuentes^a e Itziar de Pablo^b

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

^b Farmacología Clínica. Secretaria Técnica CEIm Hospital Ramón y Cajal.

El pasado 21 de noviembre se celebró en Madrid la segunda Jornada Anual 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 organizativos y de funcionamiento de los CEIm con el objetivo de consolidar la red de CEIm en España para que pueda funcionar de forma satisfactoria cuando se aplique en su totalidad el Reglamento UE 536/2014. Esta Jornada fue dirigida a los secretarios técnicos y miembros de los CEI que han trabajado activamente como CEIm durante 2017, representantes de las autoridades competentes para la acreditación de los CEIm y responsables de las instituciones que albergan un CEIm o se responsabilizan de su funcionamiento.

En primer lugar, María Antonia Serrano Castro (Jefe de Área Responsable de Ensayos Clínicos de la AEMPS) **presentó algunos datos sobre la red de CEIm** en los dos años de andadura del RD 1090/2015 en España, **así como algunas acciones en marcha en la Unión Europea** (UE) para la aplicación del Reglamento 536/2014 y desarrollo del portal y base de datos de ensayos clínicos (EC) de la UE.

- Se puede considerar esta etapa como un intento de cambio de forma de trabajo como adelanto a lo que tendrá que ser la aplicación del Reglamento Europeo.
- El ámbito de evaluación de los CEI dependerá de las capacidades de los mismos; no obstante, los CEIm deberán estar acreditados en el tiempo límite establecido (13 de enero de 2018). De los 123 CEI que existen en el Directorio (<http://www.msssi.gob.es/profesionales/ceicsca.do>), 104 CEIm (<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/listado-comites-investigacion-clinica.pdf>) se han adherido al “Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la AEMPS y los CEIm”.
- Hay que tener en cuenta que en más del 73% de los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España participan otros países europeos. Con la entrada en vigor del Reglamento, la Parte I del expediente (que se refiere al diseño del ensayo y a los datos de los medicamentos del EC) requerirá la evaluación coordinada por todos los Estados miembros implicados (EMI), con el liderazgo del Estado miembro notificante, que será propuesto por el promotor en el momento de la solicitud y elegido entre los EMI. Los CEIm, cuando España sea el país notificante, deberán redactar la parte que corresponda del informe de evaluación europeo en lengua inglesa.
- Existen diversos grupos de trabajo de EC de la Comisión Europea, el grupo de que trabaja en el desarrollo legislativo, el *Clinical Trials Facilitation Group* (CTFG) está compuesto por representantes de las autoridades competentes que están trabajando en criterios comunes de evaluación en los diferentes Estados Miembros, y el grupo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para el desarrollo del portal y base de datos de la UE, en el que España también participa.
- Por todo ello, será necesaria una red estable con el número necesario de CEIm, así como sistemas de información que simplifiquen, para ello está en marcha una mejora del SIC-CEIC.

En **segundo lugar** se realizó una **primera mesa redonda: “Claves para la calidad en el funcionamiento del Sistema de CEIm”** moderada por César Hernández (Jefe del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS) y Teresa Molina (Directora de Investigación y Gestión del Conocimiento de Salud de la Junta de Andalucía).

En esta primera mesa, **Marta Gallego** (Subdirección General de Inspección y Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid) habló sobre la **“Acreditación de CEIm. Directrices y procedimientos de trabajo comunes”**.

- En marzo de 2017 se publicó el documento aprobado el 15 de diciembre de 2016 por el Comité Técnico de Inspección (CTI), en el que se establecen los criterios específicos comunes de acreditación de los CEIm, y que ha sido enmendado en octubre de 2017 (enmiendas relacionadas con los documentos de declaración de conflictos de intereses y confidencialidad).
- Para su acreditación, el CEIm debe estar adherido al memorándum. Así mismo en la elaboración de sus Procedimientos normalizados de trabajo (PNT) debe incluir la composición y requisitos que deben cumplir sus miembros, funciones del CEIm, reuniones y convocatoria de las mismas, asesoramiento de expertos en las situaciones previstas por el RD, elaboración y aprobación de las actas, elaboración y aprobación de la memoria, procedimientos administrativos, medios de la secretaria técnica, ...
- El proceso de acreditación inicial se realizará por revisión documental, pudiendo en algún caso realizar una visita de inspección (a criterio de cada Comunidad Autónoma). La renovación se realizará como mínimo cada 4 años. En el proceso de acreditación de los CEIm en la Comunidad de Madrid se llevará a cabo la visita de inspección y la renovación cada 3 años.

Lucía Llanos (CEIm de la Fundación Jiménez Díaz) realizó su presentación sobre **“¿Cómo garantizar la calidad de la evaluación?”**

- ¿Los CEIm evalúan lo que deben evaluar? ¿Lo evalúan correctamente? Cómo se puede valorar esto, comparándolo consigo mismo (intraCEIm) o con otros (interCEIm).
- En el escenario anterior al Real Decreto de 2015 se creía que la evaluación entre CEIC era muy variable. Algunos artículos publicados han mostrado resultados divergentes: heterogeneidad en el proceso (Garfield *et al*, *BMJ* 1995); concordancia de dictamen y de procedimiento muy elevada, 87 y 90%, respectivamente (Dal-Ré *et al*, *Medicina Clínica* 2005); escasa concordancia y amplia dispersión en la clasificación de las aclaraciones solicitadas (Redondo Capafons *et al*, 2009); y variabilidad en el grado de conocimiento sobre metodología de la investigación en miembros de CEI universitarios (Mhaskar *et al*, *Acta Inform Med* 2015).
- En el escenario actual, desaparece la variabilidad en la evaluación de los EC con medicamentos y las investigaciones clínicas con productos sanitarios porque los evalúa un CEIm. En estudios con otros diseños existe mayor variabilidad, pero hay una tendencia al reconocimiento mutuo de los dictámenes, dejando para el CEI local la evaluación de las consideraciones locales.
- ¿Cómo se puede seguir trabajando para mantener la calidad interna? Se podría trabajar en diversas áreas de mejora, como la utilización de herramientas comunes de evaluación científica, ética y legal, generando listas de comprobación o algoritmos. También se podría realizar una evaluación de forma continua de las necesidades formativas estableciendo un itinerario formativo común en función de la experiencia de los miembros; en este punto existen iniciativas actuales de acceso libre como TRREE (*Training and Resources in Research Ethics Evaluation*). O bien la utilización de asesoramiento de expertos o foros de debate.

María Ugalde (CEIm del Hospital Universitario 12 de Octubre) nos presentó **“Algunos PNT clave para esta nueva etapa”**.

- El RD 1090/2015 introdujo cambios orientados a la simplificación de trámites y procedimientos, y reducción de plazos, pero ello no debe restar garantías a los participantes en EC.
- El CEIm del Hospital 12 de Octubre se está adaptando a estos cambios. En concreto, el CEIm delega en la Secretaría Técnica enmiendas menores y otros proyectos, con el objetivo de ser ágiles con todas las garantías, y manteniendo el respaldo del CEIm para todas las decisiones.
- Un nuevo PNT define los casos en que se puede realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un estudio clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos, entre los que se encuentran los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, estudios observacionales y otros proyectos de investigación.
- En los proyectos de investigación se ha implicado a la Comisión de Investigación (CI) del hospital que emite un informe y decide si el proyecto requiere evaluación por el CEI o el Comité Ético de Bienestar Animal; así mismo, en los proyectos docentes, la CI decide si requiere o no evaluación por el CEI.

Belen Riquelme (Fundación de Investigación Biomédica Puerta de Hierro) realizó su presentación sobre el **“Apoyo institucional necesario al CEIm”**.

- El apoyo institucional incluye la disponibilidad de equipamiento informático, despachos, sala de reuniones, archivo documental, personal (secretaría técnica y administrativa), y un presupuesto anual.
- Entre las dificultades que se encuentran se hallan la incorporación de personal con dedicación exclusiva para la secretaría técnica, la dedicación a actividades asistenciales de los miembros y la disponibilidad de espacios.
- Está previsto modificar la recaudación de las tasas de evaluación de los CEIm que será percibida por la AEMPS, y posteriormente transferida al CEIm correspondiente, aunque éstas todavía no están fijadas por el organismo competente. Existen dudas sobre la agilidad en la recepción de fondos desde la Administración, así como a través de donde se recibirán.

Una vez realizadas estas presentaciones, los ponentes y moderadores, junto con el resto de la audiencia, debatieron estas y otras cuestiones. Algunas de estas se exponen a continuación:

- En relación con la acreditación de los CEIm, deberá existir un número suficiente de CEIm para la evaluación de los EC con medicamentos, pero no se ha establecido cuántos.
- La situación de la acreditación de los CEIm varía en las diferentes Comunidades Autónomas. En Madrid se establece que los CEIC que no estén acreditados el 13 de enero de 2018 suspenderán toda su actividad hasta que sean acreditados como CEIm. En el País Vasco se acreditará un CEIm y el resto podrán seguir ejerciendo como CEI hasta que se desarrolle la normativa. En Cataluña, en base a los documentos del CTI, en octubre se publicó una instrucción con los requisitos de acreditación de los CEIm con un plazo de solicitud hasta el 1 de diciembre; los CEIm que soliciten su acreditación en este plazo podrán seguir con su actividad hasta su acreditación. En Andalucía se ha realizado inspección y visitas a todos los CEIm. En Galicia únicamente se está acreditando como CEIm el CEIC regional; los otros tres seguirán su actividad como CEI.
- A pesar de que en este momento, nadie ha asumido la acreditación de los CEI tal y como se establecen en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (LIB), no debería establecerse dos redes de Comités. El trabajo de los CEIm acreditados mediante unos criterios de calidad no debería limitarse únicamente a

los ensayos clínicos con medicamentos. En la Comunidad de Andalucía se desarrolló la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, y se prevé que la actividad de los CEI sea mucho mayor que la de los CEIm. En Cataluña, los CEIm que no soliciten su acreditación como tal, podrán seguir ejerciendo su actividad como CEI ya que sigue vigente la normativa de acreditación de CEIC. En Madrid solo está previsto la acreditación como CEIm a todos los CEIC que lo soliciten. A partir del 13 de enero, los que no estén acreditados como CEIm, no podrán seguir ejerciendo su función pues al no existir desarrollo de la ley 14/2007 de investigación biomédica, no está establecida la Autoridad reguladora encargada de acreditar a los CEI.

- La titularidad de las secretarías técnicas debe ser ejercida por un titulado superior; a pesar de que no es obligatorio que el titular sea médico y/o farmacéutico, algunos CEIm, como el de Galicia, apoyarán que así sea.
- En cuanto a la evaluación de los EC con medicamentos, en la Unión Europea existe un modelo consensuado por los Estados Miembros para la Parte I, que tendrá que ser tenido en cuenta para todos los ensayos, aunque sólo será obligatorio rellenarlo en los casos en que España sea el país notificante. Este modelo será considerado el estándar establecido en Europa. Así mismo, existe alguna iniciativa en Europa para establecer criterios comunes de evaluación de la parte II.

Por último, se realizó una **segunda mesa redonda: “Claves para una organización eficaz del sistema de CEIm”** moderada por María Antonia Serrano (Jefe de Area Responsable de Ensayos Clínicos de la AEMPS) y Alexis Rodríguez (CEIm Hospital Universitario Vall d’Hebron).

La elección del Estado Miembro notificante (EMN) la realiza el promotor. En 3 días los EMI se deben poner de acuerdo, y de los que se presenten se priorizaran los estados miembros con menor carga de trabajo. Se quiere que todos los estados miembros participen de la misma forma. En caso de desacuerdo, el propuesto por el promotor es el que se considerara EMN. El compromiso de los Estados es intentar respetar el papel del EMN a la hora de establecer el dictamen.

Solo existen 3 situaciones para que un estado discrepe del dictamen del estado notificante: que el tratamiento esté prohibido en el país, que sea menos eficaz que tratamientos disponibles, o que se ponga en evidencia en la evaluación una falta de validez de los datos.

En la evaluación inicial, por declaración del promotor, deberían participar los EMI que van a participar, en principio, en el ensayo. No obstante, los estados pueden estar desde el inicio o bien como centro añadido posteriormente (en este caso, evaluará la parte II, tendrá acceso a través del portal a la evaluación e informe de la Parte I y podrá realizar preguntas al EMN).

Cuando España actúe como EMN deberá realizar un informe de evaluación. Este es un documento extenso, a modo de *checklist*, que incluye un apartado de observaciones de cada uno de ellos. El informe debe ser redactado en inglés, y para los ensayos Fase IV o Ensayos clínicos de bajo nivel de intervención será el CEIm quién lo redacte de forma completa.

Con la entrada del procedimiento europeo, cuando seamos EMN, la evaluación inicial se deberá realizar en menos tiempo que hasta ahora. Cuando se realice un informe inicial, se recibirán los comentarios de los otros Estados Miembros y se deberá integrar en el informe lo que se considere de las aportaciones recibidas a modo de dictamen único, motivando las cuestiones que no se incluyan (esto se debe realizar en un máximo de 7 días). Este nuevo procedimiento se iniciará en octubre de 2018 (aunque muy probablemente

sea posterior a esta fecha), y conllevará una gran carga de trabajo administrativa y evaluativa. Se deben definir nuevos tiempos de interacción entre la AEMPS y los CEIm.

Se estima que la AEMPS actúe al año en unos 70 EC como EMN. A partir de enero 2018, la AEMPS estará preparada para actuar como EMN. En esta próxima etapa, será importante tener experiencia como Estado notificante. El calendario del memorando será diferente.

La AEMPS debería disponer de un listado de CEIm que estén disponibles para actuar como CEIm en los EC que se evalúen como EMI o como EMN.

En cuanto a la parada de reloj de evaluación del 23 de diciembre a 7 de enero es un acuerdo establecido en Europa, que no afecta a periodos de vacaciones estivales.

Todos los CEIm acreditados deberían estar preparados para actuar en la evaluación como CEIm de EMN. Se deberá establecer un calendario que permita la participación como EMI y como EMN, así como la adopción de mecanismos de toma de decisiones rápidas.

Si un CEIm es notificante para un EC, lo será para toda la vida del ensayo. La selección es propuesta por el promotor, así se define en el RD 1090/2015, por lo que debería respetarse. No obstante, se podría disponer de información sobre disponibilidad y carga de trabajo en el registro que puedan consultar los promotores. Como CEIm implicado, cuando otro país sea elegido como estado notificante, también se participa en la evaluación; no obstante, se dispondrá de la evaluación previa del país notificante que guiará la evaluación. Podrá haber consideraciones nuevas, o consideraciones a las que ya están, pero se deberá tener en cuenta el informe y sobre todo las conclusiones. No se permite la solicitud de segundas aclaraciones en la Parte I.

En **relación a las tasas**, no se ha avanzado en el tema, pero se considera que deberían ser diferentes según el tipo de evaluación (como estado notificante o como implicado).

Existen diversas dudas en este nuevo proceso:

- ¿Deberían existir CEIm especializados? Hay CEIm que, aun no siendo especializados, están en centros monográficos y por ello se debería tener en cuenta.
- ¿Cuándo sólo participa un Estado Miembro en el ensayo, se ha de realizar el mismo proceso de evaluación? Al menos las conclusiones de la evaluación deberían estar disponibles en inglés. En el caso que se amplíe este EC en el futuro a otros países, España pasaría a ser Estado Miembro notificante, y debería compartirlo con los Estados implicados. Hay que tener en cuenta que en Francia los CEI no evalúan la Parte I.
- ¿Cuál es el papel del Estado Miembro notificante en caso de modificación por incorporación de un nuevo Estado Miembro?
- ¿Se permitirán segundas aclaraciones en la Parte II? El portal europeo permitirá la posibilidad de tener segundas aclaraciones, si estamos dentro del calendario, tanto para la hoja de información al paciente, como las muestras biológicas. En principio el portal lo permitirá siempre que sea dentro del calendario previsto.
- La selección del CEIm la realiza el promotor, ¿puede conllevar a qué los CEIm más competitivos consigan más recursos que retroalimenten esta situación? Se podría establecer un número máximo de EC para actuar como CEIm de Estado Miembro notificante. La cuestión relativa a la selección del CEIm no está definida en la mayoría de los países, aunque en principio en el resto de países de la Unión Euro-

pea no va a ser elegido por el promotor. En cuanto a los plazos de evaluación, como están marcados por el reglamento, lo deberán cumplir todos los CEIm acreditados, y por tanto estos criterios no serán inicialmente importantes para la selección del promotor.

- ¿Cómo se puede garantizar el quorum de las reuniones de los CEIm teniendo en cuenta que puede suponer una mayor frecuencia de las reuniones?
- En cuanto a las reuniones no presenciales, por ejemplo vía mail, la Consejería de Madrid no las considera válidas (son válidas en una unidad de acto); no obstante, en el Grupo de Coordinación de la AEMPS se elevó la consulta al Departamento Jurídico y se consideró aceptable.
- Se está realizando un test de funcionalidad del Portal europeo. Sería interesante la participación en estas pruebas por parte de promotores independientes.

Así mismo, se trasladó a la AEMPS la necesidad de realizar alguna reunión con el área de Productos Sanitarios de la AEMPS.

Al finalizar la jornada, los asistentes pusieron de manifiesto el interés y utilidad de esta reunión y la conveniencia de continuar manteniendo estas reuniones de manera periódica.