

## Actividad de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos respecto a ensayos clínicos con medicamentos: dos años de experiencia

Maria Antonia Serrano Castro y Teresa Hernández Meléndez

Area de Ensayos Clínicos. Departamento de Medicamentos de uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección de contacto: mserranoc@aemps.es

Los ensayos clínicos (EC) de buena calidad son una herramienta esencial para obtener el conocimiento que permite mejorar el tratamiento de los pacientes. Los últimos cambios legislativos a nivel europeo y nacional tienen como objetivo facilitar su realización. Por una parte, el *Reglamento UE nº 536/2014*<sup>1</sup> contempla una única solicitud de autorización y la evaluación del ensayo coordinada en la Unión Europea (UE) que se rige por los principios de “decisión única por Estado”, “transparencia” y “autorización tácita”. Esta evaluación está dirigida por uno de los Estados (EM notificante) y debe realizarse en plazos muy determinados y cortos. Por otro lado, el Portal y la Base de Datos de ensayos clínicos de la UE (PBDEU) son instrumentos necesarios que deben desarrollarse para darles soporte. Por ello, aunque el Reglamento entró en vigor en junio de 2014, su fecha de aplicación en la UE está condicionada a la disponibilidad del PBDEU.

Por su parte, la nueva legislación de ensayos clínicos en España<sup>2</sup> tiene como objetivo adaptar el marco legislativo para que sea viable la aplicación del citado Reglamento cuando éste sea de aplicación total e impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos en España.

Este real decreto, establece criterios adicionales de acreditación para que un Comité de Ética de la Investigación (CEI) pueda ser Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y define a éstos últimos como los responsables de la evaluación de los estudios clínicos con medicamentos y con productos sanitarios, indicando que solo un CEIm debe participar en la evaluación de un ensayo. Sin embargo, ha permitido que hasta el 13 de enero de 2018 los CEI ya acreditados<sup>3</sup> asumieran las responsabilidades de los CEIm.

<sup>1</sup> El Término Comités de Ética de la Investigación (CEI) se establece en el artículo 12 de la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica*. Por otra parte, la disposición transitoria tercera de dicha ley indica que “Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los CEI. Hasta que dichos Comités se constituyan, los CEIC que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica, podrán asumir las competencias de aquéllos.” Por tanto, desde la publicación de esta ley, los CEIC acreditados conforme a las reglas del real decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, han sido funcionalmente CEI con capacidad para evaluar cualquier proyecto de investigación biomédica. El real decreto 1090/2015 (2) reconoce esta situación y debe entenderse que cuando indica en su disposición transitoria primera que en los dos años siguientes a la entrada en vigor de dicho real decreto los CEI ya acreditados asumirán las funciones de los CEIm en relación con la evaluación de los estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios se está refiriendo a los comités acreditados según los criterios del Real Decreto 223/2004 que hayan asumido trabajar conforme a los criterios de la nueva legislación.

Además, el real decreto 1090/2015 ha diferenciado las responsabilidades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (parte I) y las de los CEIm (parte I y parte II) respecto a la evaluación de los EC, pero es en el *Memorando de Colaboración e intercambio de información entre la AEMPS y los CEIm*<sup>3</sup> donde se detallan.

Los criterios de acreditación de CEIm se han desarrollado por las autoridades responsables de la acreditación de los CEIm en las Comunidades Autónomas (CCAA) y por la Agencia AEMPS en el seno del Comité Técnico de Inspección de la AEMPS, y constan en el documento *Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de los CEIm*<sup>4</sup>.

Desde la publicación del nuevo real decreto, el listado de Comités que pueden evaluar estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios se ha ido actualizando en la página web de la AEMPS. Sus datos de contacto constan en el Directorio de Comités que puede consultarse en el enlace “Información relativa a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)” accesible en dicha web, donde también pueden consultarse los CEI que las autoridades correspondientes de las CCAA consideran que están capacitados para evaluar proyectos de investigación biomédica que no sean estudios clínicos con medicamentos ni productos sanitarios en tanto no se regulen en otra norma. La AEMPS mantiene también un documento de instrucciones que puede consultarse en su página web<sup>5</sup>.

La acreditación de los CEIm en estos dos años ha supuesto que se haya reducido el nº de Comités que pueden evaluar estudios con medicamentos o productos sanitarios de más de 130 hace unos años, a 103 en enero de 2016 con la entrada en vigor del real decreto y a 71 en mayo de 2018 después del proceso de acreditación<sup>c-6</sup>.

Desde 2016 la AEMPS y los CEIm empezamos a trabajar con arreglo a los criterios fijados en el Real Decreto 1090/2015. En el periodo 2016-2017 se han recibido 1.652 solicitudes de autorización de EC en cuya evaluación han participado 71 Comités de 15 CCAA, 62 de ellos en 2016 y 62 en 2017, aunque en ambos años solo 22 de 7 CCAA han evaluado el 86% de las solicitudes. Además, se han evaluado 6.022 solicitudes de una modificación sustancial que incluía cambios en la parte I.

En la tabla 1 se muestra el número de CEIm en función del número de solicitudes de autorización de EC válidas evaluadas.

**Tabla 1. Número de veces que un CEIm es evaluador**

Nº CEIm	Nº EC en que es evaluador	% EC solicitados en 2016-2017
22 de 7 CCAA	≥ 21 EC	86%
29 de 8 CCAA	≥9 EC	92%
46 de 11 CCAA	≥4 EC	97,5%
71 de 15 CCAA*	>1 EC	100%

\* Todas excepto La Rioja y Extremadura

<sup>b</sup> <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>

<sup>c</sup> De forma provisional por un periodo que como máximo alcanzará hasta el 30 de junio de 2018, veintinueve CEI en proceso de acreditación como CEIm y evaluadores de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios ya en marcha podrán realizar el seguimiento de dichos estudios pero no evaluar nuevos estudios de este tipo.

Las características más notables de las solicitudes de autorización de EC válidas recibidas en 2016-2017 en la AEMPS han sido las siguientes:

- a) Predominan los EC de promotor comercial, aunque en 2017 ha habido un incremento significativo en los EC de promotor sin ánimo comercial (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de EC por tipo de promotor**

Tipo de Promotor	2016	2017
Comercial	79,5%	75,8%
Sin ánimo comercial	20,4%	24,2%

- b) En 2016 se solicitó la calificación de EC de bajo nivel de intervención para 41 EC y en 2017 para 75 EC (Tabla 3).

**Tabla 3. Características de los EC de bajo nivel de intervención**

EC bajo nivel de intervención	2016	2017
Nº de solicitudes	41	75
Promotor sin ánimo comercial	95,1%	97,3%
Calificación concedida	36	66

- c) Más del 20% de los EC son fase I o incluyen esta fase en ambos años, siendo aún mayor la proporción de EC fase II, destacando que hay un porcentaje significativo de EC que combinan la fase I y fase II (Tabla 4).

**Tabla 4. Distribución de EC por fases**

	% EC en 2016	% EC en 2017
Fase I	16,6	15,4
Fase II	26,6	27,5
Fase III	37,4	39
Fase IV	9,8	9,9
Fase I y II	7	5,5
Fase I y III	0,2	0,2
Fase II y III	1,7	2,1
Fase III y IV	0,7	0,7

d) En 2016 se solicitó la calificación de PEI para 195 medicamentos en investigación y en 2017 para 190. Más del 50% de las solicitudes recibidas en 2016 y 2017 se refieren a EC con medicamentos no autorizados en la UE y empieza a haber un número significativo de EC en el que se investiga más de un medicamento no autorizado, tal como se muestra en la tabla 5.

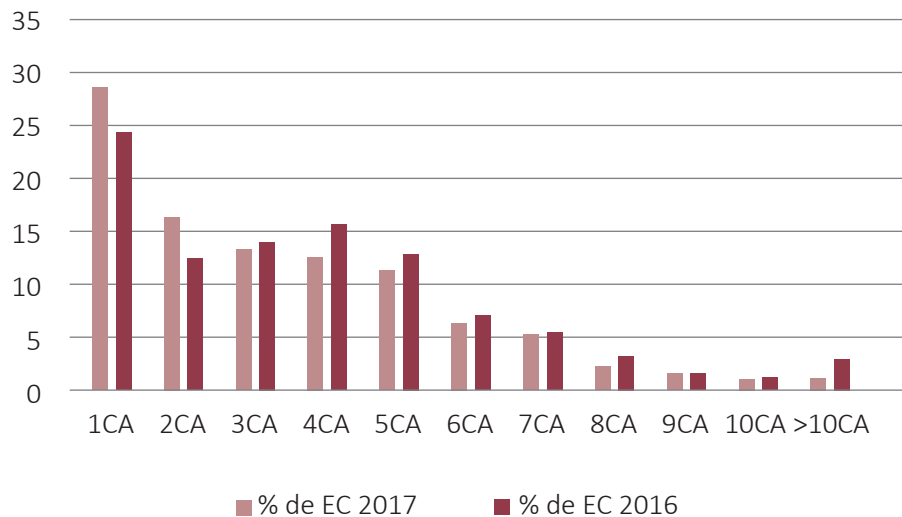
**Tabla 5. EC y calificación de Producto en Investigación (PEI)**

	EC solicitados	EC con 1 PEI*	EC con 2 PEI*	EC con ≥3 PEI*
<b>2017</b>	821	427	44	4
<b>2016</b>	831	425	37	6

\* PEI: medicamento no autorizado en área ICH que contiene principios activos o combinaciones de principios activos no autorizadas en el área ICH. **Se tienen en cuenta solo los medicamentos calificados de PEI en los 5 años previos (2012 a 2016 para solicitudes 2016 y 2013 a 2017 para las de 2017).**

e) En la figura 1 se muestra el número de EC en función del número de CCAA involucradas, según la ubicación de los centros participantes. En más del 70% de los EC solicitados participan centros de más de 1 comunidad autónoma.

**Figura 1. Distribución de los EC en función del número de CCAA involucradas según los centros participantes**



f) El 77,1 % de las solicitudes recibidas en el periodo 2016-2017 se refieren a EC con varios centros participantes en España y El 73,9% se refieren a EC internacionales (Tabla 6).

**Tabla 6. Distribución de los EC por número de centros involucrados**

Nº DE CENTROS POR ENSAYO	PORCENTAJE DE EC 2016-2017
1	22,9%
2	8,7%

3	9,8%
4	8,8%
5 a 9	30,2%
10 a 19	16,2%
20 a 29	2,4%
30 o más	1,0%
Total	100,0%

g) Teniendo en cuenta los centros participantes por ensayo, las CCAA en las que mayor nº de EC se realizan son Cataluña, Madrid, Andalucía y Valencia, seguidas por Galicia, Castilla y León, Navarra y País Vasco, siendo los porcentajes similares en 2016 y 2017. En la tabla se muestran los datos de las solicitudes recibidas en 2017 (Tabla 7).

**Tabla 7. Distribución de los EC por CCAA**

CCAA	Porcentaje de EC 2017 en los que participa*
CATALUÑA	72,8%
MADRID	68,7%
ANDALUCIA	41,5%
VALENCIA	40,0%
GALICIA	23,4%
CASTILLA y LEON	12,7%
NAVARRA	12,5%
PAIS VASCO	11,9%
ARAGON	9,9%
MURCIA	6,8%
ISLAS CANARIAS	6,5%
ISLAS BALEARES	6,2%
CANTABRIA	5,8%
ASTURIAS	5,6%
EXTREMADURA	4,5%
CASTILLA- LA MANCHA	3,8%

RIOJA	0,4%
CEUTA	0,1%

\* El 0,7% de los centros no se han analizado por no estar codificados.

h) Con el fin de coger experiencia en la evaluación coordinada a nivel europeo, España siempre participa en el procedimiento voluntario de armonización (VHP), en el que los promotores presentan de forma voluntaria la parte I del dossier del EC al Grupo Europeo de Facilitación de Ensayos Clínicos (CTFG) y ésta es evaluada de forma simultánea por todos los Estados miembros implicados y dirigida por el Estado que asume el papel de Estado miembro de referencia que es el encargado de preparar el informe de evaluación<sup>d</sup>.

En el periodo 2016-2017 España recibió 260 solicitudes de EC por VHP (65% de todas las solicitudes enviadas), y fue Estado evaluador en 5 solicitudes. En todas las recibidas en 2017 participó en la evaluación el CEIm.

Nuestra legislación reconoce a los Comités de Ética de la investigación con medicamentos un papel esencial para velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en la investigación biomédica y dar garantía pública al respecto. Cabe destacar el esfuerzo que se está llevando a cabo por el personal que integra estos Comités junto con la AEMPS para realizar los ajustes necesarios con el fin de adaptar la forma de trabajo a lo que el Reglamento europeo de ensayos clínicos requiere para su futura aplicación. En ese sentido, garantizar que los CEIm disponen de los medios adecuados para realizar su labor es esencial. La reciente acreditación de los Comités como CEIm es un paso muy importante para lograr el objetivo de lograr atraer a España una investigación de calidad más competitiva a nivel europeo y mundial.

<sup>1</sup> 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 Texto pertinente a efectos del EEE, disponible en: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/unionEuropea/legislaEU-ensaClin-HUM.htm>

<sup>2</sup> 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: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-140823](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-140823)

<sup>3</sup> Memorando de Colaboración e intercambio de información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>

<sup>4</sup> Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de los CEIm, disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf>

<sup>5</sup> Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España, disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>

<sup>6</sup> Listado de CEI que pueden evaluar estudios clínicos (ensayos clínicos o estudios observacionales) con medicamentos o productos sanitarios, versión de 9-05-2018. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/listado-comites-investigacion-clinica.pdf>

<sup>d</sup> Guidance document for a Voluntary Harmonised Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications, June 2016 en <http://www.hma.eu/ctfg.html>