



ICB digital

junio 2015

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº91

presentación de la nueva etapa del ICB digital

artículo breve

Novedades del Reglamento Europeo de Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

Autores: Alexis Rodríguez y Cristina Avendaño.

noticias

El lunes 29 de junio, se celebrará una reunión de CEIs en el 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT - Madrid 2015).

próximo número

nº 92 - septiembre de 2015.

Papel del representante de los pacientes en los Comités de Ética de Investigación.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

Presentación de la nueva etapa del ICB digital

EL ICB DIGITAL INICIA UNA NUEVA ETAPA

La anunciada publicación del nuevo Decreto de Ensayos Clínicos, prevista inicialmente para el primer semestre de 2015, y la entrada en vigor del Reglamento Europeo de Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano está generando una creciente necesidad por parte de los Comités de Ética de la Investigación (CEIs) de abordar diversos retos interpretativos, unificar criterios y responder a cuestiones prácticas que surgen durante su trabajo diario. Responder a estas nuevas necesidades resulta esencial para que España pueda mantener su competitividad en investigación dentro del panorama internacional.

Por este motivo, y aunque desde el año 2002 la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) edita y publica el Boletín ICB (Investigación Clínica y Bioética) digital, la SEFC ha decidido reorientar el boletín, para que tenga como objetivo fundamental proporcionar información útil a los miembros de los CEIs y convertirse en una herramienta para avanzar en la consolidación de criterios y procedimientos comunes por parte de los CEIs.

En esta nueva etapa el boletín se denominará *“ICB digital. Boletín para los Comités de Ética de Investigación”*, seguirá siendo digital y tendrá una periodicidad bimensual.

ORIENTACIÓN EDITORIAL

ICB digital va dirigido a los miembros de los CEIs como público diana, pero también a investigadores, promotores de investigación clínica, CROs, administraciones central y autonómica, entidades financiadoras y otros agentes interesados en la investigación con seres humanos, sus datos o sus muestras. En esta nueva etapa será fundamental la orientación a los ensayos clínicos con medicamentos y a la investigación clínica de cualquier otro tipo, principalmente enfocado a temas de ética, normativa, formación de miembros de CEIs y aspectos prácticos para la evaluación y seguimiento de los estudios por los CEIs.

Así mismo, creemos importante que esta nueva etapa del *ICB digital* pueda ir más allá de nuestras fronteras, y poder ser de utilidad como medio de divulgación y de formación de cuestiones éticas relacionadas con la investigación clínica a otros países de habla hispana.

ESTRUCTURA DEL BOLETÍN ICB DIGITAL EN ESTA NUEVA ETAPA

- Artículo breve original.
- Sección de casos reales recibidos de CEIs, incluyendo la deliberación y opinión tomada por el remitente. En esta sección también tienen cabida preguntas surgidas en el seno de los CEIs que se publicarán con la propuesta de respuesta que determinados expertos elaboren, a petición del Consejo editorial.
- Secciones fijas breves: noticias, novedades bibliográficas o recursos on-line de interés para los CEIs.
- Sección entrevistas: se plantea incluir una entrevista a miembros de CEIs, o personas relevantes en las cuestiones objeto de este boletín.

ORGANIGRAMA

Desde abril de 2015, *ICB digital* cuenta con un nuevo organigrama.

Directora

Inmaculada Fuentes (10)

Consejo Editorial

Cristina Avendaño Solá (1), Adrián Llerena (2), Ana Terleira (3), Joan Albert Arnaiz (4), Mónica Aguilar (5), José Antonio Sacristán (6), Rosa Morros (7), Francisco Javier Fernández (8), Francisco J de Abajo (9), Rafael Dal-Re (11), Emma Fernández (12), Pilar Hereu (13).

1. Comité de Ética de Investigación. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.
2. Comité de Ética de Investigación Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz. Comité Ético de Investigación Clínica de Extremadura (CEICEx).
3. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
4. CEIC Grupo Hospitalario Quirón. Barcelona.
5. Coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
6. Director Médico. Lilly España.
7. Comité de Ética de Investigación. IDIAP Jordi Gol. Barcelona.
8. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.
9. Comité de Ética de Investigación. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid.
10. Comité de Ética de Investigación. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
11. Investigación Clínica, Programa BUC (Biociencias UAM+CSIC). Centro de Excelencia Internacional. Universidad Autónoma de Madrid.
12. Comité de Ética de Investigación Hospital la Paz. Madrid.
13. Comité de Ética de Investigación Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Comité científico

Antonio Velázquez (1), Iciar Alfonso (2), Javier Arias (3), Joaquin Delgadillo (4), Mar García (5), M^a Antonia Serrano (6), Victoria Camps (7), Xavier Carné (8), Yolanda Gómez (9).

1. Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.
2. Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi.
3. Presidente del Comité de Bioética y Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).
4. Director de Desarrollo Clínico Grupo Ferrer Internacional.
5. Comité Ético Investigación (CEI). Comité Ético Asistencial (CEAS) - Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
6. Jefe de Área Responsable de Ensayos clínicos AEMPS.
7. Presidenta de la Fundació Víctor Grifols i Lucas y miembro del Comité de Bioética de Cataluña.
8. Presidente del Comité de Ética de la Investigación. Hospital Clínic. Barcelona.
9. Catedrática de Derecho Constitucional en la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), catedrática Jean Monnet de la Unión Europea y asesora de la Agencia Europea de Derechos Fundamentales (FRA).

Diseño

Jaume Bruguera.

El nuevo Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos con medicamentos de uso Humano

Alexis Rodríguez^a - Cristina Avendaño-Solá^b

^a CEIC del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

^b CEIC del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

El 27 de mayo de 2014 se publicó el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano¹, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. La Directiva 2001/20/CE era un documento de 11 páginas, con 19 considerandos y 24 artículos, mientras que el Reglamento sorprende por su amplitud: 76 páginas, 85 considerandos, 99 artículos y 7 anexos. No es posible reflejar en este artículo todo su contenido y abordaremos aquellos aspectos que hemos considerado más relevantes por los cambios que suponen y porque su conocimiento es de utilidad para los Comités de Ética de la Investigación (CEI).

FORMA JURÍDICA Y ENTRADA EN VIGOR

El Reglamento entró en vigor 20 días después de su publicación en el Diario Oficial de la Unión Europea (UE), pero sin embargo deja de momento en suspenso el inicio del funcionamiento del nuevo procedimiento de autorización. Éste será aplicable 6 meses después de que la Comisión Europea publique que el nuevo portal de la UE y la nueva Base de datos de la UE (cuya creación se prevé en el Reglamento) funcionan correctamente, y en ningún caso antes del 28 de mayo de 2016. Además se establece un período de convivencia de los dos procedimientos, de modo que durante el año siguiente a la fecha de inicio del nuevo procedimiento, los promotores podrán solicitar la autorización de un ensayo clínico de conformidad con la antigua Directiva 2001/20/CE o según el nuevo Reglamento 536/2014.

La forma jurídica de Reglamento escogida para esta nueva legislación de ensayos clínicos implica un acto legislativo vinculante que es de aplicación directa y completa en toda la UE. Esto supone una diferencia respecto a la forma escogida en 2001, como Directiva, en la que cada Estado miembro tuvo que decidir individualmente cómo cumplir con dicha legislación mediante una transposición a sus legislaciones nacionales (RD 223/2004 en España), lo cual ha sido causa de críticas por la dificultad que ha comportado para realizar ensayos multinacionales. Con la forma de Reglamento las normas de realización de ensayos clínicos serán idénticas en la UE, y los promotores podrán invocar a sus disposiciones para cualquier asunto, reduciendo al mínimo las posibles diferencias entre Estados miembros. De esta manera se espera facilitar la realización de ensayos clínicos y atraer la investigación a Europa.

LA REGLA DE LOS CUATRO "UNOS"

Para obtener una autorización, el promotor presentará **UN** expediente de solicitud a los Estados miembros en los que desee realizar el ensayo, a través de **UN** portal único de la UE, quedando almacenados todos los documentos e información enviados en **UNA** base de datos de la UE, requiriendo **UN** dictamen del Estado miembro notificante.

El portal de la UE será el único medio de comunicación entre promotores y Estados miembros, y el único punto de entrada de datos e información relacionados con los ensayos clínicos, que se almacenarán en una base de datos de la UE. Este portal está en desarrollo y todavía no sabemos cómo será el acceso desde el CEI ni el modo de utilizarlo como repositorio y archivo de la documentación de los ensayos. El acceso a la información de la base de datos de la UE será público, con limitaciones referidas a la protección de datos personales, la información comercialmente confidencial o la información confidencial de los Estados miembros.

NUEVO PROCESO DE EVALUACIÓN A NIVEL EUROPEO

Se establece un nuevo procedimiento, según el cual un Estado miembro de la UE actúa como “Estado miembro notificante” (EMN, “*Reporting Member State*”), tanto si el ensayo es nacional como si es multinacional. El EMN, que será propuesto por el promotor, asumirá la coordinación de la evaluación del ensayo para toda la UE. En el caso de ensayos multinacionales, se logrará así una posición común europea para los aspectos relacionados con el protocolo y los medicamentos usados en el ensayo. El resto de Estados, los llamados “Estados miembros implicados”, podrán comunicar al EMN, en unos plazos determinados, cualquier observación en relación a la solicitud de autorización, en un proceso que recuerda al actual sistema español de “dictamen único” de los Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC implicado/CEIC de referencia).

Corresponde a cada Estado miembro determinar qué organismos participan en la evaluación de la solicitud, y cómo articular la participación del CEI dentro de los plazos previstos para obtener una opinión global como Estado miembro. A este respecto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya ha iniciado la elaboración de un memorando de colaboración con los CEI que vayan a participar en este proceso, con dos objetivos:

- 1- delimitar los aspectos que serán objeto de evaluación por el CEI y por la AEMPS, con el fin de alcanzar la opinión que se transmita como la opinión de España en los procesos europeos, evitando redundancias y duplicidades en la evaluación entre CEI y AEMPS, y
- 2- garantizar que pueda disponerse del dictamen del CEI en los plazos fijados en el Reglamento, algo que sin duda requerirá cambios en los procedimientos que actualmente siguen los CEI. Algunos CEI han venido participando en un proyecto piloto de la AEMPS, de participación del CEI en determinados procesos europeos de evaluación de ensayos clínicos². Este proyecto piloto permite vislumbrar cómo podría diseñarse el proceso.

DOS NIVELES DE EVALUACIÓN: ASPECTOS EUROPEOS Y ASPECTOS NACIONALES

La evaluación de la solicitud se divide en dos partes. **La parte I**, que será evaluada por el EMN a **nivel europeo**, comprende los siguientes documentos o aspectos: protocolo, manual del investigador, expediente del medicamento en investigación/auxiliar, cumplimiento de normas de correcta fabricación, cumplimiento de requisitos de etiquetado, asesoramiento científico emitido por una autoridad competente e información sobre el plan de investigación pediátrico (cuando exista). El EMN presentará la parte I definitiva del informe de evaluación a través del portal de la UE, al promotor y a los demás Estados miembros implicados, en el plazo de 45-76 días a partir de la fecha de validación. Teniendo en cuenta que el proceso de validación de la documentación del expediente dura entre 10 y 25 días, y que cada Estado miembro implicado dispondrá de 5 días para comunicar su decisión sobre el ensayo, la duración de todo el proceso será de entre 60 y 106 días.

La parte II, que será evaluada por cada Estado miembro implicado, **a nivel nacional**, comprende los siguientes documentos o aspectos: hoja de información para el paciente y consentimiento informado, compensaciones y pagos para los pacientes, material y procedimientos de reclutamiento, cumplimiento de la legislación de protección de datos personales, idoneidad de los investigadores y de los centros donde se realice el ensayo, mecanismos de indemnización por daños y perjuicios, y cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo. Cada Estado completará su evaluación en un plazo de 45-86 días a partir de la fecha de validación y presentará, a través del portal EU, la parte II del informe de evaluación al promotor.

Es importante recalcar que no es obligatorio que las evaluaciones de la parte I y de la parte II de una solicitud coincidan en el tiempo, con lo que cabe la posibilidad de que un CEI tenga que evaluar los diversos aspectos de un ensayo en diferentes momentos. Cada Estado comunicará al promotor, a través del portal de la UE, si un ensayo clínico se autoriza o no en su país. Por tanto, mientras que la evaluación de la parte I del informe de evaluación es coordinada por el EMN, la autorización del ensayo se realiza a nivel nacional, después de que cada Estado miembro implicado haya evaluado de forma satisfactoria la parte II. La autorización del ensayo caducará si en el plazo de 2 años no se ha incluido ningún sujeto.

LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE BAJO NIVEL DE INTERVENCIÓN (O DE BAJO RIESGO)

En aras de facilitar la realización de ensayos clínicos que comparen tratamientos de uso estándar, que suelen ser de promoción independiente, el Reglamento ha creado la figura de los “Ensayos clínicos de bajo nivel de intervención”, que han de cumplir las siguientes condiciones:

- 1- los medicamentos en investigación están autorizados,
- 2- los medicamentos en investigación se utilizan de acuerdo a las indicaciones de la ficha técnica autorizada, pudiéndose usar fuera de indicación si su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados, y
- 3- los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento suponen un riesgo o carga adicional para los sujetos, considerado como mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

Estos ensayos estarán sujetos a normas menos rigurosas en lo que se refiere a la monitorización, los requisitos sobre el contenido del archivo maestro y la trazabilidad de los medicamentos en investigación. Debido a que el riesgo para la seguridad de los participantes en un ensayo proviene fundamentalmente del medicamento en investigación y de las pruebas que se realizan, en el caso de los ensayos de bajo riesgo no será necesario la contratación de un seguro específico ya que se estarán evaluando medicamentos con autorización de comercialización (lo cual implica que su calidad, eficacia y seguridad ya se evaluaron durante el procedimiento de autorización) y las pruebas que se realicen supondrán un riesgo mínimo comparado al de la práctica clínica habitual. En el caso de que el medicamento se use fuera de la indicación autorizada, el Reglamento sugiere proporcionar información que incluya datos de alta calidad publicados en artículos de revistas científicas, así como protocolos nacionales, regionales o institucionales, informes de evaluación de tecnologías de la salud y otras pruebas procedentes, que avalen la eficacia y seguridad del medicamento en la indicación no autorizada.

La declaración de ensayo clínico de bajo riesgo corresponde al promotor, y será el EMN quien se encargará de evaluar si dicha declaración es o no aceptable, aspecto que queda incluido en la parte I del informe de evaluación. En España se prevé que la evaluación de estos ensayos recaiga de forma íntegra

en el CEI, que tendrá la responsabilidad de determinar qué datos son lo suficientemente relevantes para aceptar el uso de medicamentos autorizados fuera de indicación, y qué pruebas o procedimientos extraordinarios se considera que no suponen un riesgo o carga superior al mínimo. Sería conveniente que los CEI trabajaran con criterios comunes sobre estos dos aspectos, criterios que deberían ser además coherentes a nivel europeo.

OTROS ASPECTOS

El Reglamento permite que un ensayo clínico tenga más de un promotor, de manera que los promotores asuman de manera conjunta las responsabilidades establecidas en el Reglamento, a menos que establezcan de forma escrita la división de responsabilidades.

Solo se pagará una tasa por actividad y por Estado miembro, de manera que en España deberá establecerse cómo se reparte dicha tasa entre la AEMPS y el CEI, como organismos que intervienen de manera conjunta en la evaluación del ensayo.

El promotor y el investigador deberán conservar el contenido del archivo maestro durante al menos 25 años tras la finalización del ensayo clínico.

Cada Estado miembro implicado decidirá la lengua de la documentación no destinada al sujeto del ensayo, que seguramente será el inglés, para poder realizar una evaluación coordinada por parte de todos los Estados miembros.

El Reglamento incluye como novedad el consentimiento informado simplificado para los ensayos clínicos por grupos, o ensayos en los que la asignación al tratamiento de estudio se hace por grupos de sujetos en lugar de por sujetos individuales.

La notificación de sospecha de reacción adversa grave e inesperada se centraliza en la base de datos Eudravigilance. La Agencia Europea de Medicamentos remitirá a los Estados miembros la información en relación a dichas sospechas y a los informes anuales de seguridad. El Reglamento establece que cada Estado miembro establecerá si el CEI intervendrá en la evaluación de dicha información. En España este aspecto se decidirá en el memorando de colaboración entre CEI y AEMPS, y previsiblemente se delegue de manera completa en la AEMPS.

Finalmente recordar que, en España, a las novedades del reglamento se añaden las que establecerá el nuevo Real Decreto de ensayos clínicos. La publicación de esta norma española, esperada para los próximos meses, cambiará de forma importante el funcionamiento de los CEI y será objeto de análisis en un siguiente *ICB digital*.

¹ Unión Europea. Reglamento 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. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1. Accesible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_es.pdf. (acceso 13/05/2015).

² AEMPS. Procedimiento voluntario de armonización: estudio piloto para la inclusión del dictamen del comité ético de investigación clínica en el resultado de la evaluación de un ensayo clínico. Accesible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2013/NI-MUH_12-2013-VHP-CEIC.htm. (acceso 13/05/2015).

12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACTP 2015).

Madrid entre el 27- 30 de junio.

El lunes 29 de junio, de 17:30 a 19:00h está incluido en el programa: SATELLITE WORKSHOP. Research Ethics Committees. Adaptation to the new European regulation of Clinical Trials.

Chairs: Cesar Hernández (AEMPS, Spain), Magí Farré (Chair of Research Ethics Committee IIS Germans Trias i Pujol, Barcelona-Spain)

Speakers: Jozef Glasa (Institute of Medical Ethics and Bioethics, Slovak Republic), Joerg Hasford (President of the Permanent Working Party of Research Ethics Committees, Germany), Catherine Blewett (Health Research Authority, UK), Francisco Abad (Research Ethics Committee IIS La Princesa, Madrid-Spain).



Esta sesión será retransmitida por vía web, a través de la página www.se-fc.org y de acceso gratuito, para miembros de los Comités Éticos de Investigación gracias al apoyo de la Fundación AstraZeneca.

Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD y PharmaMar