

Los ensayos clínicos en España: nueva normativa

El 6 de Febrero de 2004 se aprobó el Real Decreto 223/2004 por el que se regulan en España los ensayos clínicos con medicamentos, sustituyendo al Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril, hasta ahora vigente, que establecía los requisitos para su realización.

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de Abril de 2001, sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, instaba a armonizar las legislaciones de los estados miembros de la Unión Europea sobre este tema. Esto ha requerido la modificación de la legislación española vigente en esta materia. El nuevo Real Decreto, que entró en vigor el 1 de Mayo de 2004, incorpora al ordenamiento jurídico interno la totalidad de la Directiva 2001/20/CE, y sustituye al anterior Real Decreto de 1993.

Antes de aparecer esta nueva regulación, en materia de ensayos clínicos, se celebró en España la primera Reunión de Comités Éticos de Investigación Clínica -CEICs- (Barcelona 16 de Octubre de 2003), donde el Dr. Fernando García Alonso, de la Agencia Española del Medicamento (AEM), y uno de los responsables de la elaboración de la citada norma, hizo unas consideraciones sobre la misma, antes de que saliera a la luz de forma definitiva. En el momento en que se celebró esta reunión (Octubre 2003) no había sido publicada la adaptación a la

normativa europea en ningún país de la UE, excepto en Italia.

El punto conflictivo del texto era, básicamente, la normativa referente al dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos, al que nos hemos referido en un artículo previo (ver B&D nº 33), que obliga a la emisión de un dictamen por un único CEIC de todos los participantes en este ensayo clínico. No se consiguió un acuerdo en este punto con las comunidades autónomas, de forma

que no sólo no existía consenso sino opiniones irreconciliables en el análisis y las posibles soluciones del tema. Teniendo en cuenta este precedente el Ministerio de Sanidad y Consumo decidió redactar la norma introduciendo una serie de elementos nuevos que se analizarán más tarde, pero con un objetivo: la valoración ética de un ensayo clínico multicéntrico debe ser la misma para todo el estado español y esta es la base del cambio de mentalidad que se refleja en el Real Decreto.

Real Decreto de 1993

El contenido del Real Decreto de 1993, esquemáticamente, era el siguiente:

- Título I.- Consideraciones generales y principios básicos sobre los ensayos clínicos.
- Título II.- La intervención administrativa sobre los ensayos clínicos con medicamentos: autorización, procedimiento de la misma, condiciones, denegación, introducción de modificaciones, suspensión de un ensayo, informe final, importación de productos para ensayos y todo lo relacionado con productos en fase de investigación clínica (PEI).
- Título III.- Los Comités Éticos de Investigación Clínica: acreditación, requisitos, ámbito de actuación y normas de funcionamiento.
- El Título IV.- El cumplimiento de las normas e inspecciones de buena práctica clínica.

Real Decreto de 2004

El contenido del Real Decreto de 2004, esquemáticamente, es el siguiente:

- Capítulo I.- Disposiciones generales.
- Capítulo II.- Postulados éticos: ensayos clínicos con menores, con adultos incapacitados, de los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos, del consentimiento informado y del seguro u otras garantías financieras de los sujetos del ensayo clínico.
- Capítulo III.- Los Comités Éticos de Investigación Clínica. Normas generales de funcionamiento, acreditación, composición, requisitos y del Centro Coordinador de los CEICs, definición y funcionamiento.
- Capítulo IV.- Requisitos para la realización de ensayos clínicos y del dictamen de los CEICs, la iniciación del procedimiento, los criterios de evaluación y emisión de un dictamen en ensayos clínicos multicéntricos y del dictamen único. La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, desde la iniciación del procedimiento hasta el informe final.
- Capítulo V.- Uso compasivo de medicamentos.
- Capítulo VI.- Aspectos económicos.
- Capítulo VII.- Medicamentos en investigación.
- Capítulo VIII y IX.- Normas de buena práctica clínica y verificación de su cumplimiento.
- Capítulo X.- Comunicaciones y bases de datos. Responsabilidad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de incluir los datos relativos a inspecciones en la base de datos europea de ensayos clínicos.
- Capítulos XI y XII.- La vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación y las infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.

Aclaraciones a la normativa y a su aplicación práctica

En el Real Decreto de 1993 las definiciones eran más extensas, clasificando los tipos de ensayo según sus objetivos, según el número de centros, en función de su metodología, etc. En el art. 8 se explicaba de forma pormenorizada la protocolización de un ensayo clínico.

La regulación de 2004 es más ágil, da por sabidas explicaciones que los investigadores, promotores y monitores conocen e incluye figuras nuevas:

• *Organización de investigación por contrato (CRO)*, que es la contratación de persona física o jurídica por el promotor para realizar parte de sus funciones o deberes en relación con el ensayo clínico. La aparición de esta figura había sido paulatina en los ensayos en los últimos años. Es, de hecho, un representante –intermediario entre el verdadero promotor, el investigador y el CEIC-, que difumina el protagonismo del promotor, que habitualmente es la industria farmacéutica. En ocasiones el CEIC puede tener dificultad para identificar al verdadero promotor si el fármaco es nuevo en el mercado porque aquel queda amparado y escondido tras la figura del intermediario (CRO).

• *Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica*. Se trata de un nuevo ente, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Secretaría General de Sanidad, creado para facilitar que los distintos CEICs puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación homogéneos, que permi-

tan agilizar la obtención del dictamen único. Además, el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica desarrollará las siguientes funciones:

□ Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos.

□ Coordinar con las Comunidades Autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre Comités Éticos de Investigación Clínica.

□ Gestionar una base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de CEICs.

□ Promover criterios de evaluación comunes, la formación de los miembros y foros de debate entre Comités Éticos de Investigación Clínica.

□ Actuar como punto de contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.

□ Proporcionar asesoramiento a los Comités en cuestiones de procedimiento.

□ Elaborar la memoria anual de actividades.

• En cuanto al dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos, se define como una nueva figura el *Comité Ético de Investigación Clínica de referencia*: el promotor del ensayo presentará la evaluación del mismo a un CEIC, que actuará como comité de referencia, y se responsabilizará de la emisión del dictamen único. El resto de CEICs participantes, remiti-

rán a ese comité de referencia, un informe, no sólo sobre los aspectos locales sino también sobre otros aspectos del ensayo que consideren relevantes y siempre con tiempo suficiente para que este comité pueda cumplir los plazos legales obligatorios para emitir su dictamen al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se establecen los plazos para que el comité emita ese dictamen motivado al promotor, que serán de 60 días naturales como máximo contados desde que se notifique la admisión a trámite del ensayo. En ese plazo debe establecerse el diálogo entre todos los CEICs participantes en el mismo. Cada uno, previamente, debe considerar y debatir el protocolo, debe hacer sus enmiendas, solicitar cambios en el mismo, aclaraciones que se trasladarán al CEIC de referencia. Este comité debe interpretar estas aclaraciones, ordenarlas, clasificarlas y trasladar las dudas suscitadas al promotor, de forma sencilla pero completa de manera que queden especificadas absolutamente todas las dudas surgidas en los demás comités. En ese plazo deben responderse a todas las preguntas para que haya tiempo a que los comités participantes decidan si aceptan o no las aclaraciones y respondan afirmativamente a participar en el ensayo.

Después de todo este proceso el CEIC de referencia debe emitir el dictamen final. En este dictamen recae la obligación de hacer referencia a todas las dudas y aclaraciones suscitadas en los comités participantes, las respuestas del promotor y finalmente emitir un dictamen argumentando los motivos que se han tenido en

cuenta, explicando porqué no se han aceptado las sugerencias o enmiendas.

Todo esto en el plazo de 60 días naturales.

Los criterios que deben ser tenidos en cuenta, para que el promotor escoja a uno u otro CEIC como de referencia no quedan reflejados en la ley. Este es un punto que se debatió a fondo en la primera Reunión Nacional de CEICs (Barcelona/Octubre 2003) a raíz del temor generalizado de que los CEICs de referencia siempre fueran los mismos, los más fuertes, con más medios y en definitiva los que más ensayos hacen al año. Los representantes del Ministerio ofrecieron la figura del Centro Coordinador de CEICs, como organismo que pudiera orientar al promotor a la hora de escoger el CEIC de referencia, en base a la información de que dispondrá sobre todos los CEICs existentes.

En otro orden de cosas, si bien se habían adelantado ciertos cambios en lo referente al seguro de los sujetos del ensayo, sólo se aprecia un cambio en la nueva ley y se refiere a la posibilidad de adoptar las medidas que se consideren oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo cuando promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración Pública. El punto es ambiguo e indefinido y resulta difícil de interpretar: ¿puede suponerse que la obligatoriedad del seguro queda a criterio del centro?, ¿quiere decir que hay que respetar el punto sexto, que fija como importe mínimo 250.000 euros por sujeto? No creemos que

este redactado, tan poco claro suponga un impulso y fomento a la investigación, sino todo lo contrario.

En cuanto a la comunicación de las autorizaciones de los ensayos clínicos con menores al Ministerio Fiscal, parece dispensar de la necesidad obligada por la norma anterior de comunicar cada caso puntual de cada consentimiento informado a la Fiscalía. Parece desprenderse que sólo se debe comunicar la existencia del ensayo global, sin pormenorizar individuo por individuo.

Desde el respeto a los postulados, en el Real Decreto de 1993 se exigía hacer referencia a la declaración de Helsinki y “sucesivas actualizaciones”. En la nueva normativa se hace mención de la Declaración de Helsinki y al Convenio Europeo de Biomedicina y Derechos Humanos, remitiendo a la puesta en práctica de las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Se hace especial énfasis en la responsabilidad de la AEM de informar a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y a introducir los datos relativos a inspecciones en la base europea de ensayos clínicos (EUDRACT), según directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo. Los datos de esta base de datos europea referentes a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en España, también podrán ser consultados a través de la página web de la Agencia Española, que la actualizará de forma continuada.

La norma finalmente, parece homogeneizar, de alguna manera, la respuesta en los ensayos multicén-

tricos e, intentar así una aproximación al mecanismo de respuesta que funciona en varios países europeos. En Francia existe un CEIC coordinador, que es el del investigador principal y que aprueba el ensayo, aunque existe la posibilidad de acudir a un segundo CEIC en caso de no estar conformes con esa decisión. Los demás CEICs participantes sólo aprueban aspectos locales. En Italia, se sigue el mismo sistema y, en el Reino Unido, existen los «*Multicentric Research Committees*», que son los que emiten el dictamen mientras que los otros CEICs sólo se encargan de valorar los aspectos locales que permitan su participación. En estos tres países los comités no coordinadores no pueden cambiar nada del protocolo.

En España, según datos de 2001, el tiempo medio que transcurre entre la recepción, evaluación y dictamen, aprobatorio o no, de un ensayo por un CEIC era entre 30 y 45 días y la recepción por el promotor de ese dictamen tardaba entre 6 y 13 días más. La autorización de la Agencia Española tardaba entre 15/35 días, a añadir a los anteriores y, finalmente, en el caso de tener que resolver aclaraciones, por trámites de salida y correo, pasaban entre 45 y 85 días más.

En Francia, el trámite total dura 35 días (datos de 2001), en Italia y Reino Unido son 60 días, a los que hay que añadir por término medio 30 días más para aclaraciones.

En definitiva, la ley obliga a acortar el tiempo. En nuestro caso permite que todos los CEICs puedan opinar y dejar oír su voz. Esto obligará al CEIC coordinador a un trabajo considerable y a todos en general, a aumentar el número de reuniones e incrementar los

medios. En los próximos meses veremos si será posible conseguir el nivel impuesto, teniendo en cuenta que la actividad de los comités suele tener lugar fuera de los horarios habituales de trabajo hospitalario y sin incentivos económicos para los miembros - lo prohíbe la ley- y que los medios son escasos, salvo que se trate de grandes hospitales con gran presupuesto para investigación.

■
Hará falta formación, sobre todo desde el punto de vista ético, para poder evaluar un protocolo con suficientes garantías para preservar los derechos del participante.
■

La realidad tangible es que todos estos procedimientos obligatorios que hemos enumerado requieren muchas horas de trabajo. El mecanismo de comunicación entre los distintos comités debe ser mediante correo electrónico, después que el CEIC de referencia haya dado entrada al ensayo en una página web, mediante una sistemática que hay que aprender previamente. En esta web los demás comités hacen sus aportaciones que deben ser recogidas por el de referencia, que debe leerlas, resumirlas y hacerlas llegar al promotor. Si hay aclaraciones no introducidas es preciso ponerse en contacto con los autores de las mismas. La estructura de los comités es bien conocida, sus miembros son escogidos por un sistema no explicitado, en cambio sí que lo está el número y la composición. Leer un ensayo hoy día, para una persona que no sea experta en el tema, requiere un asesoramiento, un esfuerzo adicional al trabajo habitual y no hay horas espe-

ciales dedicadas a estos trabajos. Dado que en horario habitual no hay tiempo de evaluarlos con atención, en muchas ocasiones se hace en las mismas reuniones del comité. Tengamos en cuenta además, y reiteramos, que ese es un trabajo que, por ley, no debe ser remunerado. Si juzgamos la tarea de la persona que hace funciones de secretaria del CEIC y de la que es secretaria administrativa del mismo es evidente que el trabajo se multiplica. Desde el cursillo formativo para introducir los datos, al tiempo de atención a las idas y venidas de las enmiendas, comentarios, aclaraciones y traslado de todo esto a los interesados (comités, promotor, agencia y viceversa) podemos considerar que ser comité de referencia es una sobrecarga. Será difícil encontrar recambios para los miembros, a pesar de ofrecer el "honor" (¿u horror?) de pertenecer a un CEIC. Todas estas razones han de llevar a un replanteamiento en las direcciones de los hospitales y también posiblemente en la legislación: para llevar a cabo estos trabajos se necesita tiempo, liberado de otras funciones clínicas o asistenciales, o bien, remunerado de forma extra. La infraestructura también deberá cambiar en aquellos centros que serán de referencia de forma habitual (grandes hospitales o bien hospitales muy selectivos: pediátricos, de salud mental, etc.), habrá que dotar de medios, personal (Secretaría), espacios (despachos, almacén) y posiblemente personal preparado específicamente, amén de invertir en la formación de nuevos miembros (si los hay...) y en mantener una cierta formación de los miembros existentes. Formación sobre todo desde el punto de vista ético

para poder evaluar un protocolo con suficientes garantías para preservar los derechos del participante, pero también formación básica en mínimos conceptos de farmacología, de bioestadística, etc. En resumen, una nueva ley que exige más y requiere una respuesta en aquellos centros que quieran seguir participando en este tipo de investigación. Este es el futuro de la terapéutica, de la industria farmacéutica. No es posible que se invierta a nivel industrial por unos -la industria- y no exista inversión para otros -los centros sanitarios- donde se hace la investigación clínica.

JUAN A. CAMACHO

NEFRÓLOGO Y MIEMBRO DEL CEIC
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (ESPLUGUES)
COLABORADOR DEL IBB

Citas Bibliográficas:

☞ REAL DECRETO 561/1993, de 16 de Abril. BOE núm. 114. 14346 -14364. Jueves 13 de Mayo de 1993.

☞ REAL DECRETO 223/2004, de 6 de Febrero. BOE núm. 33. 5429 - 5443. Sábado 7 de Febrero de 2004.

☞ Directiva 2001/20/EC de Parlamento Europeo y del Consejo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 1.5.2001.

☞ I Reunión Nacional de CEICs. Universitat Pompeu Fabra. Institut d'Educació Contínua. Coordinadores: D. F. García Alonso, D. J.R. Laporte y D. A. Moreno. Barcelona, 16 de Octubre 2003.

☞ Camacho J.A. *Autorización de ensayos clínicos multicéntricos: la polémica norma del dictamen único*. Revista Bioètica & Debat. Año IX, N. 33. 1 a 8.

☞ Avendaño C, Casas A, Del Re R, Gomis R, Gracia D, Moreno A, De los Reyes M, y Grupo de Estudio del Dictamen Único en Ensayos Clínicos Multicéntricos (GEDUEM). *Comités éticos de investigación clínica y dictamen único de los ensayos clínicos multicéntricos*. Med Clí (Barc) 2003;120(5):180 - 188.