



XV CURSO DERECHO FARMACÉUTICO

Hotel Vincci Soma. Calle Goya, 79. Madrid

25 de OCTUBRE

INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y PACIENTES

Ponencia:

**Experiencia de la nueva regulación de ensayos clínicos:
la perspectiva del centro investigador/hospital**

Guillem Masdeu

Director Jurídico - FUNDACIÓ CLÍNIC PER A LA RECERCA
BIOMÈDICA / IDIBAPS



FUNDACIÓ CLÍNIC PER A LA RECERCA BIOMÈDICA

Es la fundación a través de la que se gestiona la investigación biomédica y los ensayos clínicos que se llevan a cabo en el HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA y en el consorcio público INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA AUGUST PI I SUÑER - IDIBAPS.



DE DONDE VENIMOS Y DONDE ESTAMOS

Legislación anterior:

- DIRECTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Legislación actual:

- REGLAMENTO (UE) 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. (aplicable desde mayo de 2016)
- 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. (aplicable desde enero de 2016)

La aprobación del nuevo Reglamento Europeo de ensayos clínicos (EC) derogó la antigua Directiva de EC y dejó en manos de la legislación estatal ciertos aspectos, que se desarrollaron mediante el nuevo RD 1090/2015.

Aquí analizaremos las principales novedades introducidas por el nuevo RD 1090/2015 de EC y comentaremos la perspectiva sobre las mismas desde nuestro centro investigador/hospital.



DEFINICIÓN DE “ESTUDIO CLÍNICO” Y “ENSAYO CLÍNICO”

El RD 1090/2015 define Estudio Clínico y Ensayo Clínico:

1.- Estudio Clínico:

«Toda investigación relativa a personas destinada a:

1.º Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.

2.º Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.

3.º Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.»

2.- Ensayo Clínico:

«Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

2º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.»



OBJETIVOS DEL CAMBIO NORMATIVO

Los EC constituyen la herramienta fundamental para la valoración de la eficacia terapéutica y de la seguridad clínica de los medicamentos en investigación.

La importancia y uso de los EC ha ido en aumento.

Sin embargo, con la legislación anterior, los procesos excesivamente complejos y burocratizados y la fragmentación de las autorizaciones entre las distintas autoridades, eran un impedimento.

Por tanto, el objetivo del cambio normativo ha sido impulsar la investigación clínica con medicamentos en España a través de:

1. Simplificar trabas administrativas y procedimientos y acortar plazos.
2. Agilizar la realización de estudios multicéntricos simultáneos en toda Europa.
3. Aportar transparencia de los resultados de los EC.
4. Mejorar la delimitación de responsabilidades de los agentes que participan,
5. Aumentar la seguridad de los sujetos del ensayo, y a la vez,

Por tanto, desde nuestro centro, la valoración de estos objetivos únicamente puede ser positiva



RESUMEN DE LAS PRINCIPALES NOVEDADES

1. Se unifica el análisis de las solicitudes, de manera que para que la AEMPS pueda autorizar un EC únicamente es necesario el dictamen positivo de un CEIm acreditado (incluso en los multicéntricos).
2. Define cómo se lleva a cabo la evaluación de los EC.
3. Diferencia entre CEI y CEIm, estableciendo los requisitos para pasar de ser CEI a CEIm.
4. Incorpora el expediente único del EC con dos partes, una de documentación para la Unión Europea (parte I) y otra de documentación nacional (parte II).
5. Todos los datos tienen que ser enviados a una base de datos y un portal web de la UE.
6. Incluye nuevas definiciones, como la de “EC de bajo nivel de intervención” o “Investigación clínica sin ánimo comercial”, sujetos a normas menos rigurosas.
7. Abre la opción de contratar un EC previamente a su autorización.
8. Define las indemnizaciones por daños
9. Incorpora la figura del representante legalmente designado para sujetos incapaces y menores.
10. Estipula las condiciones en situaciones de urgencia, embarazadas y periodos de lactancia así como del consentimiento informado.



Evaluación de ensayos clínicos, expediente único, transparencia e información (1/3)

- Se simplifica el proceso de tramitación de solicitudes de autorización
- Para iniciar un EC son necesarios (salvo excepciones):
 - 1.- El dictamen favorable de un CEIm (incluso en multicéntricos);
 - 2.- La autorización de la AEMPS, y
 - 3.- La conformidad del centro (que se acredita mediante contrato).

Desaparece el documento de Conformidad del Centro. ¿menos ingresos?
- Se crea un único portal web de la UE para solicitar autorizaciones de EC (¿Mayo 2018?)
- Se establece un expediente único para la autorización de EC con dos partes:
 - ❑ Parte I: Documentación para la Unión Europea, que la valida la AEMPS:
 - Incluye el análisis de la pertinencia del ensayo clínico así como de su diseño, los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, la justificación de la posología y los riesgos e inconvenientes previsibles así como el estudio de posibles riesgos adicionales de los procedimientos complementarios.
 - ❑ Parte II: Documentación nacional, que valida el CEIm asignado
 - Formada por el examen de la idoneidad del investigador así como de las instalaciones en las que se realizará el ensayo, la información escrita para los sujetos, el cumplimiento de los requisitos relativos a la indemnización por daños y perjuicios y las previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo.



Evaluación de ensayos clínicos, expediente único, transparencia e información (2/3)

- La AEMPS en su página web facilitará el registro de EC a través de una base de datos de uso libre y gratuito, para que sirva de fuente de información en materia de estudios clínicos a cualquier ciudadano.
- La autorización de un EC caduca a los 2 años si no se recluta a ningún sujeto.
- Es obligatorio publicar resultados al año de la fecha de finalización del EC.
 - No se regula nada respecto a la puesta a disposición de “Raw data” de EC.
 - A partir de mediados de 2018, los editores de las grandes revistas médicas lo exigirán para considerar la publicación de artículos científicos.
- Por la evaluación de un EC se paga una única tasa a la AEMPS, que transfiere al CEIm la parte correspondiente.
 - Cuando el CEIm no es el del centro, hay una pérdida de ingresos.
- El centro y el promotor puede acordar el abono de gastos administrativos, siempre que se acuerde por contrato o se publique.
 - En muchos centros, incluido el HCB, se cobra una tarifa por Cuando el CEIm no es el del centro, hay una pérdida de ingresos.
- Esta nueva organización requiere un importante esfuerzo de colaboración, coordinación e intercambio de información entre los distintos actores, AEMPS, CEIm, autoridades de las CCAA.



Evaluación de ensayos clínicos, expediente único, transparencia e información (3/3)

- Igualmente, a nivel interno de los centros ha sido necesaria una reorganización.
 - En el HCB se ha creado la “Secretaría Técnica de Apoyo a la Investigación” con las siguientes funciones:
 - Evaluación de la idoneidad de las instalaciones y emisión del certificado
 - Recopilar información y mantener un registro relativo a la investigación clínica que se realiza en el centro
 - El HCB ha establecido tarifas, por ejemplo, para la idoneidad (1500 euros)
- Los CEIm evalúan sin cierta información relevante que antes tenían sobre los IPs (¿volumen de trabajo asumible?)
- Un único CEIm evita la disparidad de protocolos en EC multicéntricos y facilita la uniformidad de los resultados.



Nuevas figuras/definiciones (1/2)

Comité de ética de la investigación (CEI) y comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm):

- Distingue entre ambos, estableciendo los requisitos adicionales que deberán cumplir los CEI que quieran ser acreditados como CEIm.
 - Se pierde información cuando el CEIm no es el del centro
- Se incorporan pacientes o representantes de asociaciones de pacientes en los CEIm, con un papel activo en la toma de decisiones.
 - En el CEIC del HCB están representados los pacientes desde hace muchos años. Fue uno de los primeros.

Ensayo clínico de bajo nivel de intervención:

- EC que cumplen las condiciones siguientes:
 - Los medicamentos en investigación están autorizados, excluidos los placebos;
 - Los medicamentos se utilizan conforme a su ficha técnica o en base a pruebas respaldadas por datos científicos publicados;
 - Los procedimientos de diagnóstico o seguimiento entrañen un riesgo mínimo comparado con la práctica clínica habitual.
- Esta categoría de ensayo era inexistente hasta ahora y aporta una ventaja fundamental, ya que está regida por normas menos rigurosas de monitorización, requisitos sobre el contenido del archivo maestro y trazabilidad de los medicamentos en investigación, condicionado siempre a la existencia de un seguro de responsabilidad civil o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se realice el ensayo y capaz de sufragar los posibles daños derivados del ensayo.



Nuevas figuras/definiciones (2/2)

Investigación clínica sin ánimo comercial:

- Investigación llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios (ciertos requisitos)
- Flexibiliza la tramitación de la autorización correspondiente.
 - No es necesario contratar un seguro o garantía financiera al momento de presentar la solicitud de la autorización del EC.
- Se trata de una figura interesante para centros de investigación/hospitales como el nuestro.

Medicamento auxiliar:

- Medicamento utilizado para las necesidades de un EC tal y como se describe en el protocolo, pero no como medicamento en investigación
- ¿Quién lo aporta? El RD 1090/2015 no lo aclara, como hace para los “medicamentos en investigación”

Copromotores:

- «Aquellos promotores que realizan conjuntamente un ensayo clínico y que se encuentran sometidos a las obligaciones del promotor con arreglo a este real decreto, salvo que mediante contrato escrito establezcan sus responsabilidades respectivas».
- Sólo uno de los copromotores será el interlocutor con las autoridades sanitarias.
- Figura interesante cuando el promotor no forma parte de la industria, tiene pocos recursos o formar parte de un consorcio financiado por un tercero.



Posibilidad de contratación de un EC previamente a su autorización.

- El promotor y el centro pueden formalizar el contrato de EC antes de su autorización y sin tener el dictamen favorable del CEIm.
- Agiliza la puesta en marcha de EC.
- En muchos centros ya se incluía una condición suspensiva en los contratos de EC.
- Documentación mínima para el contratos (Documento de instrucciones de la AEMPS):
 - Protocolo (y resumen en castellano)
 - Estado de la solicitud de autorización del EC
 - Certificado de seguro
 - Identificación del IP y colaboradores
 - Acreditación de la delegación del Promotor, si procede



Nuevo modelo de contrato único de EC para toda España.

- Las administraciones sanitarias deben acordar un modelo de contrato de EC único válido para todo el Sistema Nacional de Salud.
 - No se ha acordado
 - Los centros hemos tenido que actualizar nuestros contratos.
- Desconocemos el margen de negociación que permitirá el modelo único en casos especiales.



Indemnizaciones por daños.

- Aumenta el nivel de responsabilidades y coberturas exigidas:
 - El seguro o la garantía financiera contratados deben cubrir daños, perjuicios y responsabilidades de promotor, investigador, colaboradores y centro, con un importe mínimo de 250.000 por sujeto y 2.500.000 €/año como prima máxima.
 - Durante un año tras la finalización del ensayo en un sujeto, todos los daños que afecten a su salud serán considerados como consecuencia del mismo, como norma general.
 - Supone una garantía para los sujetos del EC
- No obstante, como hemos comentado, se introduce la posibilidad de no tener siempre contratado un seguro.
 - Aporta agilidad y flexibilidad



Incorporación de la figura del representante legalmente designado

- Incorporación de la figura del representante legalmente designado para sujetos incapaces y menores.
- Aporta seguridad pero ya se podía aplicar las disposiciones del Código Civil.



Conservación archivo maestro del EC durante, al menos, 25 años

- El promotor y el investigador deben conservar su archivo maestro del EC durante al menos veinticinco años tras la finalización del EC o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables (el estudio se presenta como base para una registro), o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.
 - El alargamiento del plazo de conservación y la escasez de espacio en muchos centros, ha representado un problema para muchos IPs. ¿Quién paga los costes?
 - Algunos promotores prohíben al IP que destruya su archivo maestro sin su consentimiento previo. ¿Dónde estarán esos promotores en 25 años?



CONCLUSIONES

- Estamos en un periodo de transición, pues muchas de las novedades introducidas por la nueva regulación de EC aún no están implementadas.
- No obstante, los cambios nos acercan a nuestro

OBJETIVO COMÚN:

HACER POSIBLE QUE LOS PACIENTES ACCEDAN CUANTO
ANTES A TRATAMIENTOS INNOVADORES



FUENTES:

- Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]; [citado el 1 abril 2016].
- Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. [Internet].
- Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. 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. [Internet].
- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. [Internet].
- Fernández de Uzquiano E, Lavilla Uriol P, Álvarez-Sala WR. Funcionamiento del Comité de Ética del hospital antes y después de la entrada en vigor del Nuevo Real decreto 223/2004 de Ensayos clínicos con Medicamentos. Revm Clin Esp. 2005; 205 (10):493-495.
- Garrido Cuenca, N M. La Modificación del marco normativo de los ensayos clínicos. Publicaciones jurídicas. (www.uclm.es/centro/cesco). Publicado el 15 enero de 2016. [Internet].
- Lupicinio, Internacional Law firm. Entra en vigor el nuevo Real Decreto sobre Ensayos Clínicos. [Internet].
- Sanz Ceballos L, Ferrit Martín M, Puga Guil PM, Ramírez-Navarro A. Novedades introducidas por el nuevo Real Decreto legislativo 1090/2015 de ensayos clínicos con medicamentos en España. Ars Pharm. 2016; 57(4): 147-151 [Internet].