

VI CURSO ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA INVESTIGACIÓN

6 de noviembre de 2023

**Ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios.
Estudios interventivos y Ley de Investigación biomédica.
El consentimiento informado.
Investigación en situaciones especiales (menores, UCI,
pandemia).**

*Dr. Francisco Campoamor
médico farmacólogo clínico, HUSE
Presidente CEI-IB*

Qué es un CEI

- Declaración de Helsinki, BPC de ICH
- Órgano **independiente**
- **Multidisciplinar**
- misión de **velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes**
- teniendo en cuenta los **puntos de vista de las personas legas**
- emisión de un **dictamen**

**Comité ético de investigación clínica
(CEIC)**

- EC con medicamentos

*Ley 14/2007 de investigación
biomédica*

**Comité de ética de la investigación
(CEI)**

- *proyectos invasivos*
- *muestras biológicas*
- *biobancos*

*RD 1090/2015
de EC con medicamentos*

**CEI con medicamentos
(CEIm)**

- *EC con medicamentos*

CEI de Illes Balears(CEI-IB)

- ***2000 CEI único para Balears***
- ***2018 CEIm-IB***
- ***ceisalut.caib.es***

TOTAL	24	
Médicos (15)	clínicos (11)	2 medicina interna (1 infecciosas) 2 med. intensiva (1 cardiología) 2 oncología 1 hematología 1 medicina familia 1 pediatría (nefrología) 1 psiquiatría 1 estomatología (ADEMA)
	otros (3)	1 farmacólogo clínico (presidente) 2 epidemiólogos (HUSE y GAP Mallorca)
Farmacéuticos	2	1 hospitalario 1 AP (Ibiza)
Enfermería	1	UIB
Biólogos	2	1 IdISBa 1 biobanco (vicepresidenta)
Química	1	UIB
No sanitarios	4	3 abogados 1 delegado de Protección de Datos
Secretaría del CEI-IB		1 secretaria técnica (bióloga) 2 secretarías administrativas

El CEI en ensayos clínicos con medicamentos

RD 1090/2015, de ensayos clínicos con medicamentos

Artículo 17, 2. Para poder iniciar un ensayo clínico con medicamentos (..) se precisará:

a) El dictamen favorable emitido por un CEIm del territorio nacional

Art. 12 (Funciones del CEIm)

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y emitir el dictamen correspondiente.
- b) Evaluar las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emitir el dictamen correspondiente.
- c) Realizar un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

“Todo lo que no sea metodológicamente correcto es éticamente inaceptable”

- ✓ **Justificación** → *evitar investigaciones obsoletas o repetitivas*
- ✓ **Hipótesis / Objetivos / Variables**
- ✓ **Pertinencia del diseño** → *obtener conclusiones válidas*
- ✓ **Criterios de selección de los sujetos**
- ✓ **Consideraciones estadísticas (tamaño, análisis)**
- ✓ **Seguridad**

Ética y aleatorización

- Permite reducir los **sesgos** → ↑ validez
- Se justifica si hay dudas sobre la eficacia y seguridad comparativas, por lo que **no se puede predecir que grupo evolucionará mejor** (*“incertidumbre terapéutica”, “Clinical equipoise”*)

¿Cuándo es aceptable un placebo?

- Cuando el tto habitual → **no existe**
→ **eficacia discutible**
→ **de elevado riesgo**
- La enfermedad presenta frecuentes **remisiones y exacerbaciones espontáneas** y la eficacia del tto en estudio es desconocida
- El tto en estudio y el placebo **se asocian al tratamiento habitual**

Evaluación EC: Parte I

AEMPS

- Calidad del producto
- Datos no clínicos, farmacológicos, toxicológicos
- Definición de fin de EC
- BPC
- Monitorización de seguridad
- Estadística

CEIm

- Calificación de EC de baja intervención
- Justificación y pertinencia
- Diseño
- Población
- Enmascaramiento y rotura del ciego
- Tratamiento
- Criterios interrupción tto, retirada y finalización anticipada
- Minimización de riesgos
- Embarazo
- Valoración de cargas para el sujeto
- Accesibilidad al tto tras el EC

AEMPS y CEIm: valoración global BENEFICIO/RIESGO

Evaluación EC: Parte II

CEIm

- Información al paciente y consentimiento informado (**AUTONOMÍA**)
- **Confidencialidad** (LOPD)
- **muestras biológicas** (recogida, almacenamiento, uso futuro)
- **Seguro**
- **Financiación** (memoria económica): fuente, compensación al investigador (y en su caso al sujeto) (*viabilidad y posibles problemas éticos por intereses comerciales*)
- modalidad de **reclutamiento**
- **idoneidades** (equipo investigador e instalaciones)
- CEIm decide si el Ec puede considerarse:
 - de **bajo nivel de intervención**
 - investigación sin **ánimo comercial**

«ensayo clínico de bajo nivel de intervención»

EC que cumpla **todas** las condiciones siguientes:

- a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están **autorizados**
- b) se utilizan **de conformidad con los términos de la autorización**
o
su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos publicados sobre su seguridad y eficacia en alguno de los Estados miembros
- c) los procedimientos (tto, diagnóstico, seguimiento) entrañan un **riesgo o carga mínimo** comparado con el de la práctica clínica habitual

Investigación sin ánimo comercial

Sin la participación de la industria + **todas** las siguientes:

- 1) El **promotor** es una universidad, hospital, organización científica pública, organización **sin ánimo de lucro**, organización de pacientes o investigador individual.
- 2) La **propiedad de los datos** pertenece al promotor desde el primer momento
- 3) El **diseño**, la **realización**, el **reclutamiento**, la **recogida de datos** y la **comunicación de resultados** se mantienen bajo el control del promotor.
- 4) No hay acuerdos entre el promotor y 3ª partes para emplear los datos para usos regulatorios o que generen propiedad industrial.
- 5) no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

SEGURO

- ❖ **Obligatorio en los EC con medicamentos y en los estudios interventivos**

- ❖ **Bajo nivel de intervención**

cubierto por los seguros que cubran la práctica asistencial
(siempre que el contrato no excluya la investigación → en IB sí cubre)

- ❖ **Investigación sin ánimo comercial**

pueden presentar la solicitud SIN haber contratado el seguro;
si es favorable, la autorización queda supeditada a su presentación

Investigación con suplementos alimenticios

- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)
- Complementos → "**declaración nutricional o de propiedad saludable**"
- PERO **toda afirmación sobre el tratamiento o prevención de una enfermedad es preceptivo de los medicamentos**
- EC sobre efecto terapéutico - **AEMPS RD 1090/2015 EC con medicamentos**
- Tratar al suplemento como PEI (producto en investigación clínica)
- DG de Calidad de la agencia – **nivel de pureza de medicamento >>> complemento**
- Responsabilidad legal si ocurre un efecto adverso grave
- ¿Hay suplementos disponibles también como medicamento?
- Encontrar un fabricante
- Involucrar a un **servicio de Farmacia hospitalario autorizado para elaborar medicamentos**

Ley de Investigación Biomédica (14/2007)

ESTUDIOS SIN MEDICAMENTOS:

Ley 14/2007, de investigación biomédica

- Las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen **procedimientos invasivos** (toda intervención con fines de investigación que implique un **riesgo físico o psíquico** para el sujeto afectado)
- El tratamiento, almacenamiento y movimiento de **muestras biológicas**
- realización de **análisis genéticos** y el **tratamiento de datos genéticos** de carácter personal
- La donación y utilización de **ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos** humanos o de sus **células, tejidos u órganos** con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.

Ley 14/2007, de investigación biomédica

Artº 2, e:

La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el **PREVIO y preceptivo** informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

Artº 10, 2:

Cualquier investigación de carácter biomédico deberá **estar científicamente justificada**, cumplir los criterios de **calidad científica** generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un **investigador científicamente cualificado**.

Artº 4,1: será preciso que hayan prestado previamente su **consentimiento** expreso y escrito.

Artº 5, 3: Se **prohíbe** la utilización de datos relativos a la salud de las personas con **finés distintos a aquellos para los que se prestó el consentimiento**.

LEY 14/2007 de Investigación biomédica

[Art. 12.2 Funciones CEI]

- a) Evaluar la **cualificación del investigador** principal y la del equipo investigador así como la **factibilidad** del proyecto.
- b) Ponderar los **aspectos metodológicos, éticos y legales** del proyecto de investigación.
- c) Ponderar el **balance de riesgos y beneficios** anticipados.
- d) asegurar la **trazabilidad de las muestras** de origen humano.
- e) Informar **toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano**
- h) Velar por la **confidencialidad**.

Ley 14/2007 - SEGURO

Artº 18:

2. La realización de una investigación que comporte un **procedimiento invasivo** en seres humanos exigirá el **aseguramiento previo** de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto.

3. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el **promotor**, el **investigador** y el **centro** en el que se hubiere realizado **responderán solidariamente** de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. **Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité de Ética de la Investigación les eximirán de responsabilidad.**

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y **en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación.** Una vez concluido el año, el sujeto estará obligado a probar el daño y el nexo entre la investigación y el daño producido.

Riesgo y carga mínimos

«***Riesgo y carga mínimos***»: investigación en la cual cualquier **riesgo o molestia** previsible sería como mucho **transitoria y muy ligera**

- obtención de **fluidos corporales de manera no invasiva**, p. ej. orina, esputo o cepillado de la cara interna de la mejilla
- tomar una **muestra de sangre** de vena periférica o una muestra de sangre capilar
- medidas **diagnósticas no invasivas**: ecografía, ECG de reposo, una radiografía, TC o RMN ***sin medio de contraste***
- **cuestionario** (***sin test de personalidad***)

consentimiento
no hace falta seguro

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

- ley 41/2002 de autonomía del paciente y la LOPD 3/2018
 - ❖ *Dato asistencial ≠ dato investigación*
 - ❖ El tratamiento de datos en la investigación en salud (..) requerirá informe previo favorable del CEI.
 - ❖ Se prohíbe la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a aquéllos para los que se prestó el consentimiento (LIB 14/2007 Artº 5.3)

El consentimiento informado

Consentimiento informado

(Ley 14/2007)

- manifestación de **voluntad libre y consciente** válidamente emitida por una **persona capaz**, o por su **representante legal**
- consentimiento expreso, **específico** y **por escrito**
- tras recibir **información adecuada**
- puede ser **revocado** en cualquier momento (pero los datos obtenidos hasta la revocación pueden ser usados)
- derecho de **protección de la confidencialidad**
- **No se admiten consentimientos genéricos** (“investigaciones futuras”: para reutilizar los datos se requiere nuevo consentimiento expreso del sujeto)

¿Cuándo hace falta pedir consentimiento?

- La **realización de una investigación sobre una persona** requerirá el consentimiento expreso, específico y escrito de aquélla, o de su representante legal (Art. 13, Ley 14/2007).
- para **obtener una muestra biológica** con fines de investigación
- para **usar en investigación una muestra** obtenida con fines clínicos
- para **ceder datos** a terceros
- siempre que se desee usar los datos para **fines distintos** a aquellos para los que se otorgó el consentimiento inicial → **nuevo consentimiento**

si fallecido o muy difícil pedir nuevo consentimiento

→ **CEI** tiene potestad para eximir

Consentimiento: derechos individuales y derechos colectivos

- Intervención → integridad física → consentimiento **OBLIGADO**
- Retrospectivo → privacidad → **puede haber exención,**
(datos/muestras) **PERO nunca se anula la autonomía:**
 - debe ser **otorgada por un ente externo (CEI)**
 - solo si no es factible/realista pedir CI
 - tomar medidas protectoras: seudonimizar/anonimizar
 - detallar procedimiento de seudonimización/anonimización
 - compromiso de confidencialidad y de no intentar la reidentificación

Solicitud de exención del consentimiento

- ❖ Datos **anonimizados** o **seudonimizados** por lo que no es fácil contactar con los sujetos

O bien

- ❖ Explicar el tiempo, esfuerzos y medios que serían necesarios para obtener el CI de todos o parte de los sujetos y de los sesgos que implicaría la exclusión de sujetos.

Y se dan **todas** las siguientes

- ✓ La investigación tiene un **valor social importante**.
- ✓ **No entraña riesgos adicionales**, ya que se realiza según la práctica clínica habitual.
- ✓ **No consta una objeción expresa** del sujeto o de su representante legal.
- ✓ Consta qué **base legítima**, distinta al consentimiento, se invoca para el tto de datos.
- ✓ Se detallan las medidas que se llevarán a cabo para el cumplimiento de las **condiciones que establece la LOPDGDD 3/2018** para tratar los datos y garantizar la confidencialidad.

Equívoco terapéutico

“Therapeutic misconception”, Appelbaum 1982

- Creer o hacer creer que la investigación se realiza para procurar un beneficio al sujeto participante
- Dificultad para distinguir entre la figura del “clínico-investigador” y el “clínico-terapeuta”
- Dificultad del sujeto para apreciar que el objetivo de la investigación es obtener información, siendo cualquier beneficio para el propio sujeto un subproducto
- Tendencia a minusvalorar el riesgo y sobrevalorar el beneficio

Percepción del riesgo

Encuesta 81 familias (niños 7-14 años)

	padres aceptan	niños aceptan
<i>“como cruzar en coche la ciudad” (riesgo real 1/100.000)</i>	93%	89%
<i>“riesgo de morir de 1 en un millón”</i>	19%	40%

**2/3 de los CEICs (USA) consideran que un riesgo 1/100.000
supone un aumento de riesgo
*“superior al mínimo”***

W Glannon. J Med Ethics 2006; 32(5):252-5

- “En muchos casos, es el deseo o la **esperanza de un beneficio directo** lo que motiva a las personas a participar en la investigación médica”
- “Incluso si los clínicos explicaran cuidadosamente las diferencias entre la práctica clínica y la investigación clínica, e incluso si las hojas de información afirmaran de forma rotunda que no es probable que los sujetos se beneficien de su participación en el ensayo, eso **podría reducir la incidencia del equívoco terapéutico, pero no lo eliminaría**”.
- “Las decisiones que toman los sujetos no dependen sólo de la información que se les proporciona, sino de la **respuesta cognitiva y emocional** ante dicha información”
- “El consentimiento informado es un **proceso de comunicación imperfecto**”

Hoja de información

- clara, concisa, legible (terminología, tamaño de letra)

**Requisito administrativo
vs
empeño real para garantizar la
autonomía del sujeto**

- Buena práctica:
- Consentimiento **“ongoing”** (renovado sobre la marcha)
 - información y solicitud de consentimiento por **alguien (capacitado) diferente al investigador**

Redactando una HIP

- Objetivo es dar toda la **información relevante para decidir** en libertad
- **Intentar no ser prolijos**, máximo 10 pág.
- Si necesario, Anexos con información suplementaria (listado efectos adversos, información legal)
- **Fuente 12**
- **Lenguaje dirigido a público general** (evitar terminología técnica: *aleatorizado*, *IECA*, *agonista parcial*, *neoadyuvante*...)
- **Versión y fecha**

Hoja de información: contenido

- **Promotor**
- **Datos de contacto** con el investigador (nombre, servicio, tlf directo, correo e-)
- Participación **voluntaria**
- **Objetivo** de la investigación
- **Qué le van a hacer** (ttos, pruebas, ¿se las harían si no participase?, visitas)
- Posibles **beneficios**
(sin inducir a la participación, “es posible que Ud no se beneficie”)
- **Riesgos**
(del tto, de las pruebas, embarazo – medidas anticonceptivas-, molestias...)
- Tratamientos **alternativos** (en su caso)

Hoja de información: confidencialidad

- ¿Quién es el responsable del tratamiento de datos?
- Derechos **ARCOPOL** (acceso, rectificación, cancelación, oposición, portabilidad, olvido, limitación de tto de datos) y ante quién reclamarlos. Delegado de PD.
- Tratamiento de los **datos** (anonimizados, seudonimizados) y de las **muestras biológicas** (dónde se guardan y bajo la responsabilidad de quién, si al finalizar se destruirán o se conservarán)
- Estudios genéticos**: hoja de información y CI diferenciados de los del estudio principal)
- **Cobertura** frente a posibles daños (nº póliza)
- **Gratuidad** (¿dietas? ¿desplazamientos)
- Cualquier **otro factor que pueda influir en la toma de decisiones** (por ej., si el investigador será retribuido)
- Agradecimiento

Investigación en circunstancias especiales

Poblaciones vulnerables:

Sólo se puede investigar si:

- La información buscada es de especial interés para ese grupo
- No puede investigarse adecuadamente en sujetos no vulnerables
- El beneficio potencial directo es proporcional al riesgo
- Si el beneficio potencial directo es nulo, el riesgo debe ser mínimo

Pero
evitar “research orphans”

Menores

- **< 16 años:** *debe existir también el consentimiento de los titulares de la patria potestad*
Si solo firma un progenitor, debe declarar si el otro está informado y no se opone
- **> 12 años deben firmar su consentimiento**
- **< 12 años** deben ser oídos si tienen la madurez suficiente
- **HIP** – debe haber un **modelo dirigido a los mismos y adaptado en lenguaje, contenido y complejidad a los grupos de edad** (<8 años, 9-12, 13-15, >16 el del adulto)
- **Cuando alcance la mayoría de edad:**
 - acceso a la información relativa a la utilización de su muestra
 - derecho a la revocación del consentimiento
- Notificar el protocolo a la **Fiscalía de Menores**

Emergencias y pacientes inconscientes

- A)
- riesgo inmediato grave
 - y
 - se carece de alternativa terapéutica apropiada
 - y
 - no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal
- B) Si el sujeto no está en condiciones de tomar decisiones y no tiene representante legal → **autorización por persona vinculada**

En ambos casos:

- **en cuanto sea factible, se recabará el consentimiento del sujeto** o de su representante legal
- Esta posibilidad debe haberse **previsto en el protocolo original**

PANDEMIA

Percepción de excepcionalidad

- Sensación de impotencia de los profesionales
- Presión popular / mediática / política
- *“Alguna evidencia, incluso si es débil, parece preferible a esperar resultados de estudios más potentes...”*
- *“Condiciones de los ensayos clínicos (aleatorización, placebo...) entran en conflicto con el deber de asistencia...”*
- *“En una pandemia, los investigadores deberían tener amplio margen de maniobra sobre la organización y diseño de la investigación...”*
- *“Los intereses colectivos predominan sobre los individuales → no hace falta consentimiento...”*

Percepción de excepcionalidad

- Sensación de impotencia
- Presión

POLICY FORUM

RESEARCH ETHICS: COVID-19

Against pandemic research exceptionalism

Crises are no excuse for lowering scientific standards

By Alex John London¹ and
Jonathan Kimmelman²

tists stated, "Given the urgency of the situation, some limitations...may be acceptable, including the small sample size, use of an

man sobre los individuales → no hace falta

SCIENCE mayo 2020.

DOI: <https://science.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.abc1731>

- La proliferación de estudios pequeños y no coordinados es una receta para generar pistas falsas que derrochan recursos y amenazan con retrasar la incorporación de medidas efectivas.
- Es **esencial concentrar los recursos** en responder preguntas relevantes y realistas
- **La urgencia no justifica reducir el nivel de calidad**, sino hacer un esfuerzo por aunar esfuerzos y coordinarse en estudios más grandes.
- La investigación debe partir del principio de **incertidumbre terapéutica: NO se sabe si la intervención es útil**
- ✓ La justificación de toda investigación médica es su capacidad para generar la información requerida para tomar decisiones (CIOMS 2016).

Claves PAHO



- ❖ En pandemia existe un deber ético de investigar.
- ❖ Investigar no debe comprometer el deber de dar atención.
- ❖ Investigar durante una pandemia requiere MÁS atención a los aspectos éticos, no MENOS.
- ❖ Facilitar o acelerar la investigación ≠ recortar la rigurosidad ética.
- ❖ Toda investigación que involucre personas, sus datos o muestras requiere la aprobación previa de un CEI.
- ❖ La participación es VOLUNTARIA – Consentimiento informado (salvo excepciones).
- ❖ Pedir consentimientos amplios para recolectar muestras y datos (solo para Covid).
- ❖ Deber de compartir los resultados sin dilaciones.