

# Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## Los Comités de Ensayos Clínicos en España

La ordenación reciente de la investigación clínica con medicamentos en España se inició con el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos<sup>1</sup> y la Orden Ministerial<sup>2</sup> que lo desarrolló. Esta legislación reguló la constitución de los Comités de Ensayos Clínicos (CEC) y obligó a que todos los ensayos con medicamentos fuesen evaluados e informados por un CEC y posteriormente autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) antes de su inicio. En estas normas se definen las obligaciones del promotor, monitor e investigador, así como la composición y funcionamiento de los CEC. Además, se indica la necesidad de obtener el consentimiento de los participantes tras informarles adecuadamente.

En 1989 la Ley del Medicamento, en trámite de aprobación, anunciaba cambios en una perspectiva más acorde con la nueva realidad.

En esta época de transición se envió una encuesta a los CEC existentes en España, con el fin de conocer su situación.

A pesar de las limitaciones que pueden tener las encuestas, los resultados pueden ayudar a dar una visión global sobre los CEC.

### La encuesta

En febrero de 1990 se envió un cuestionario estructurado y precodificado, con múltiples respuestas predefinidas y algunas opciones abiertas, a los 143

CEC acreditados por la DGFPS. La encuesta constaba de 2 apartados (véanse las tablas 1 y 2). En el primero, que era enviado al presidente de cada CEC, se pedían datos sobre el funcionamiento del Comité durante 1989. En el segundo se pedía a cada uno de los miembros de estos Comités su opinión sobre los aspectos relacionados con el procedimiento de evaluación, las características y las funciones del CEC.

Contestaron el cuestionario 90 comités (63%) y 521 personas de las 692 que formaban parte de los mismos (75%). De los 53 comités que no devolvieron el cuestionario, en 5 casos se indicó que en aquel hospital el CEC se había disuelto. La actividad de los 48 restantes, según los ensayos clínicos presentados en la DGFPS durante 1989, fue como sigue: 21 CEC no habían informado favorablemente ningún ensayo clínico, 10 habían aceptado 1, tres habían aceptado 2, y sólo 3 más de 10. Estos datos sugieren que los resultados de la encuesta reflejan la realidad de manera adecuada.

### Composición de los CEC

En la tabla 1 se describen algunos aspectos referentes a la composición y funcionamiento de los CEC que contestaron la encuesta.

De los 521 miembros de los CEC que correspondieron, sólo 283 (54%) creían que la incorporación de miembros legos era beneficiosa, mientras que 115 (22%) pensaban que era perjudicial y a 113 (22%) les resultaba indiferente (véase la tabla 2).

**Tabla 1.** Funcionamiento de 90 Comités de Ensayos Clínicos (CEC),1989.

**Número de miembros del Comité**

media ( $\pm$ DE) = 8 ( $\pm$ 2,2); mediana = 8; intervalo:4-15.

**Presencia de miembros no sanitarios**

ninguno:61  
uno: 21  
dos: 7

**Periodicidad de las reuniones**

periódicas: 40  
no periódicas:50

**Número de reuniones al año**

media ( $\pm$ DE) = 7 ( $\pm$ 4,4); mediana = 6; intervalo:0-22

**Cuando un miembro del CEC forma parte a la vez del equipo investigador de uno de los ensayos clínicos evaluados, ¿éste participa en la discusión y/o decisión sobre el protocolo?**

sólo en la discusión: 50  
en la discusión y en la decisión: 22  
a veces: 5  
nunca: 10  
no contesta: 3

**¿El CEC cuenta con los medios imprescindibles para llevar a cabo su función?**

sí: 58  
no:32  $\rightarrow$  ¿Cuáles? $\rightarrow$   $\left\{ \begin{array}{l} \text{no contesta:} \quad 7 \\ \text{secretaria:} \quad 26 \\ \text{material informático:} \quad 17 \\ \text{material para reuniones:} \quad 7 \\ \text{archivo:} \quad 13 \\ \text{tiempo para su dedicación:} \quad 7 \\ \text{experto en estadística:} \quad 9 \end{array} \right.$

**¿El CEC ha recibido el apoyo de la dirección médica y/o la gerencia del centro?**

sí: 55  
no: 32  
no contesta:3

**¿Es una práctica habitual del CEC solicitar al promotor del estudio alguna compensación (económica o de otro tipo) para evaluar cada protocolo?**

sí: 9  $\rightarrow$  ¿Desde cuándo?  $\rightarrow$   $\left\{ \begin{array}{l} 1987:1 \\ 1989:5 \\ 1990:1 \\ \text{desconocido:}2 \end{array} \right.$   
no: 79  
a veces:5

**¿Al evaluar un protocolo el CEC analiza aspectos económicos como remuneración al equipo investigador, gastos suplementarios ocasionados al hospital, compensación económica a los voluntarios sanos, etc.?**

sí: 42  
a veces 13  
no: 32  
no contesta:3

**Número de ensayos clínicos**

	n	media	DE	intervalo	mediana
evaluados	1032	12,3	13,5	0-74	8
autorizados <sup>a</sup>	877	10,7	12,5	0-69	7
denegados	73	0,9	1,6	0-8	0
pendientes de aclaraciones	82	1,0	2,1	0-13	0

<sup>a</sup> De ellos, 268 tras solicitar aclaraciones o modificaciones del protocolo.

**¿El CEC ha evaluado alguna vez aspectos éticos o metodológicos de ensayos sobre intervenciones no farmacológicas?**

procedimientos terapéuticos no farmacológicos: 27  
procedimientos diagnósticos: 30  
protocolos asistenciales: 32  
ninguno de estos procedimientos: 48

**Para los casos contemplados en la pregunta anterior ¿existe en el centro alguna Comisión más apropiada?**

sí: 34  $\rightarrow$   $\left\{ \begin{array}{l} \text{Comité de Docencia} \quad 6 \\ \text{Comité de Farmacoterapia} \quad 17 \\ \text{Comité de Investigación} \quad 17 \\ \text{Comité de Infecciones} \quad 4 \end{array} \right.$   
no:56

**¿Ha recibido el CEC este año alguna comunicación de reacción adversa grave?**

sí: 6  
no:84

**En caso afirmativo, ¿evalúo el CEC las reacciones adversas desde un punto de vista ético y técnico?**

sí: 3  
no:3

**¿El CEC ha tenido conocimiento de la realización de algún ensayo clínico en su hospital que no hubiera sido aprobado por él (incluyendo la administración de fármacos comercializados en indicaciones no autorizadas por la DGFPs)?**

sí: 5  
no:4

**Tabla 2.** Opinión de los miembros de los CEC sobre distintos aspectos relacionados con sus tareas y funciones.

**¿Cómo valora la incorporación al CEC de miembros legos para juzgar los aspectos éticos de los ensayos?**

beneficiosa: 283  
 perjudicial: 115  
 indiferente: 113  
 no contesta: 10

**¿Los CEC deben juzgar la cualificación profesional de los investigadores y la factibilidad del ensayo según las personas y medios materiales disponibles?**

es necesario: 345  
 es innecesario: 77  
 es necesario pero irrealizable en la práctica: 90  
 no contesta: 9

**Cuando uno de los miembros del CEC forma parte del equipo de investigación que realiza el ensayo:**

no debería participar en la deliberación: 111  
 podría participar en la discusión pero no en la decisión final: 340  
 debe participar en todo: 70

**¿Considera que los miembros de los CEC deberían recibir una formación técnica y ética específica sobre investigación clínica antes de formar parte de los mismos?**

sólo técnica: 24  
 sólo ética: 33  
 ambas: 417  
 ninguna: 44  
 no contesta: 3

**¿Considera que el promotor del ensayo debería satisfacer cierta cantidad de dinero para que el protocolo por él presentado sea evaluado por el Comité?**

no: 254  
 deseable: 171  
 necesario: 49  
 imprescindible: 45  
 no contesta: 2

**¿Qué aspectos relacionados con el ensayo clínico considera que deberían ser remunerados por el promotor del estudio?**

ninguno: 19  
 el trabajo del equipo investigador: 429  
 los gastos extras ocasionados al hospital: 455  
 la labor de los miembros del Comité: 159

**¿Quién debe administrar la remuneración por el ensayo clínico?**

la gerencia del hospital: 165  
 el servicio donde se realice el ensayo: 236  
 el Comité de Ensayos Clínicos: 181  
 otros: 52

{	equipo investigador: 20
}	promotor: 10
{	fundación: 12
}	becas: 1
}	no sabe: 9

**¿Consideraría interesante la posibilidad de discutir con los miembros de otros CEC algunos problemas éticos o metodológicos debatidos en las reuniones del CEC?**

sí: 489 → ¿Cuál sería el foro más apropiado?  
 no: 32

{	una publicación periódica: 96
}	reuniones de trabajo: 443
}	no contesta: 38

## Actividades y toma de decisiones

El número de reuniones durante 1989 osciló entre 0 y 22. Cuatro comités se reunieron más de 15 veces, 2 no se reunieron ninguna vez y 12 se reunieron menos de 3 veces. El número de reuniones de los comités con miembros legos (6,5 por término medio) o sin ellos (7,1) fue similar. Las reuniones fueron periódicas, especialmente en los CEC con miembros legos ( $p=0,028$ ). No obstante, éstos no solicitaron más aclaraciones o modificaciones que los que no los tenían. Los CEC que se reunían periódicamente solicitaron más aclaraciones ( $p=0,006$ ). Los CEC que evaluaron menos de 10 protocolos de ensayos clínicos se reunieron con menor frecuencia que los que vieron más de 10. Sin embargo, no había diferencias en cuanto al número de reuniones entre los comités que evaluaron entre 10 y 74 protocolos de investigación.

Un CEC evaluó 74 protocolos de ensayos clínicos en 1989, 10 evaluaron más de 30 y 53 estudiaron menos de 10. De los 960 estudios evaluados por los comités en 1989, 73 (7,6%) recibieron un informe desfavorable; sólo 36 comités denegaron algún ensayo clínico. Esto contrasta con el resultado de la evaluación por la DGFPS, en la que de 298 protocolos presentados el mismo año, 67 (22,5%) fueron denegados.

La encuesta también ha puesto de manifiesto criterios dispares sobre la participación en la discusión y decisión sobre los protocolos evaluados por parte de investigadores que a la vez son miembros del CEC. En este sentido, las opiniones expresadas (tabla 2) no coinciden con la práctica de los comités (tabla 1).

La valoración de la capacidad investigadora del equipo y su disponibilidad de medios para llevar a cabo el ensayo fueron consideradas irrealizables por 90 personas (17%), necesarias por 345 (66%) e innecesarias por 77 (15%).

Por otra parte, nueve de los 90 comités admitieron conocer la realización en su centro de ensayos clínicos que no habían pasado previamente por el comité; 4 de ellos tomaron alguna medida.

## Aspectos económicos

Treinta y cinco comités (39%) no evaluaron nunca

los aspectos económicos de los protocolos de ensayos clínicos, 13 (15%) los evaluaron ocasionalmente y 42 (46%) en todos los casos.

De las personas que respondieron la encuesta, 306 (60%) consideraron remunerable el trabajo del equipo investigador, 127 (24%) los gastos ocasionados al hospital y 127 (24%) el funcionamiento del comité. Sólo 5 (1%) consideraron que no debía retribuirse ninguna de estas actividades.

Los resultados de la encuesta parecen sugerir una desconfianza de los comités hacia la gerencia de los centros en relación con la gestión económica de los ensayos. Así, un 45% de los encuestados consideran que es el propio servicio el que debe administrar los fondos, un 35% consideran que debe ser el comité y un 32% la gerencia.

Para los ensayos clínicos promovidos por laboratorios farmacéuticos, sólo un 10% de los encuestados propusieron alguna vía alternativa a la transferencia a la gerencia del centro de los gastos suplementarios ocasionados al hospital por el propio ensayo. La mayoría de estos encuestados prefería que el laboratorio farmacéutico subvencionara al equipo investigador, bien directamente o mediante becas. Doce encuestados sugerían vehiculizar estas subvenciones a través de una fundación o una comisión gestora. Otros sugerían el pago a los servicios gestores centrales del hospital, pero esta modalidad no es actualmente posible en los hospitales de titularidad pública.

La mitad de los encuestados consideran que el comité no debe ser remunerado por evaluar los protocolos presentados. Un 33% opina que esta remuneración es deseable y un 18% la considera imprescindible. Según los datos obtenidos, 14 CEC obligan al pago de la evaluación. En este aspecto puede existir cierta confusión, dado que cobrar por la evaluación de protocolos no equivale necesariamente a remunerar a los miembros del CEC. En cualquier caso, no se registraron diferencias en la tasa de denegación de protocolos entre los CEC que cobraban (1,25 al año por término medio) y los que no (0,85) ( $p=0,43$ ). Entre los 14 comités que perciben una compensación por la evaluación de protocolos, sólo 8 consideran que disponen de medios materiales suficientes para el desarrollo de sus funciones, en comparación con 50 de los 76 que no perciben dicha compensación.

## La heterogeneidad de los CEC

Hay una considerable falta de uniformidad entre los diferentes CEC en cuanto a su tamaño, composición y modo de trabajo. En un extremo se hallan los que sirven únicamente como foro para el debate, y en el otro los que intentan supervisar cada uno de los proyectos de investigación. Esto no sólo hace difícil la comparación entre los comités, sino que también impide asegurar que se mantengan determinados procedimientos de trabajo. Esta diversidad puede ser causa de problemas en determinadas situaciones, como por ejemplo en el caso de ensayos clínicos multicéntricos.

La composición y funciones de los CEC no sólo son heterogéneas en España, sino también en otros países. Así por ejemplo, un estudio realizado hace unos años en Escocia puso de manifiesto que el número de miembros de cada comité variaba de 1 a 73; sólo 3 comités tenían un representante no sanitario entre sus miembros; 13 comités no se habían reunido durante los 12 meses anteriores.<sup>3</sup> Esta diversidad de la periodicidad de las reuniones también se ha puesto de manifiesto en Estado Unidos.<sup>4</sup>

La realización de un ensayo clínico supone una tarea adicional para los investigadores y para los miembros de los CEC. En Estados Unidos cada miembro de los *IRB* (*Institutional Review Boards*) –cuyas funciones son semejantes a las de nuestros CEC– declaraba que dedicaba unas 760 horas al año a evaluar protocolos.<sup>4</sup> Aunque no se puede precisar la magnitud de este esfuerzo en España, donde los CEC evalúan un promedio de 12 protocolos por año, se podría inferir que cada miembro dedica decenas o centenares de horas anuales al trabajo propio del CEC, aunque podría haber una amplísima variabilidad.

La participación de personal no sanitario en los comités puede constituir una mayor garantía de que se van a proteger mejor los derechos de los sujetos que intervienen en ensayos clínicos, y de que la información que se proporcionará a los candidatos a participar en un ensayo, antes de obtener su consentimiento, será adecuada. Aunque la legislación española vigente sobre ensayos clínicos en el momento de realizar la encuesta no lo exigía, 28 CEC contaban ya en 1989 con la presencia de personal no

sanitario entre sus miembros. Es casi seguro que en un futuro próximo esta situación cambiará y se parecerá más a la británica, caracterizada por la presencia de miembros legos en la gran mayoría de los comités.<sup>5</sup>

En España la frecuencia con la que los CEC requieren modificaciones de los protocolos sugiere que aquellos juegan un importante papel en el proceso de evaluación. El proceso de evaluación es juzgado favorablemente por la mayoría de investigadores y miembros de CEC. No obstante, algunos investigadores han comentado que dicho proceso de revisión es una intrusión a la autonomía del investigador y que los miembros del CEC efectúan juicios para los que no están calificados.<sup>4</sup>

Actualmente la función de los comités consiste esencialmente en garantizar la calidad de los protocolos. No obstante, sería conveniente que en la práctica también realizaran el seguimiento y supervisión del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Es necesario impulsar las actividades de formación de los miembros de los CEC, así como el intercambio de opiniones y experiencias entre ellos. Mediante la publicación de nuestro Boletín pretendemos contribuir parcialmente a este objetivo.

## Conclusiones

La composición, periodicidad de las reuniones y métodos de trabajo de los 90 comités de ensayos clínicos (CEC) actualmente existentes en España son muy heterogéneas. El número anual de protocolos examinados por cada CEC es muy variable, de 0 a 74. En principio, la presencia de profesionales no sanitarios (los llamados miembros legos) en un CEC puede constituir un mecanismo más para asegurar que se respeten y preserven los derechos de los participantes en ensayos clínicos. No obstante, la proporción de ensayos aceptados o rechazados por cada comité no parece guardar relación con la presencia de miembros legos ni con el cobro institucional de una determinada cantidad por la evaluación de los protocolos. En general, los CEC con reuniones más frecuentes tienden a ser los que solicitan más aclaraciones sobre los protocolos que se les presentan.

## Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 944/1978 de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y productos medicinales. *BOE* 1978; 108: 997-8 (6 de mayo).
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden de 3 de agosto de 1982, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. *BOE* 1982; 192: 21750-6 (12 de agosto).
3. Thompson IE, French K, Melia KM, Boyd KM, Templeton AA, Potter B. Research ethical committees in Scotland. *Br Med J* 1981; 282:718-20.
4. Gray BH, Cooke RA, Tannenbaum AS. Research involving human subjects. *Science* 1978; 201: 1094-101.
5. Gilbert C, Fulford KWM, Parker C. Diversity in the practice of district ethics committees. *Br J Med* 1989; 299: 1437-9.

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Esteve Colomé (Secretario), Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès, Emilio Vargas.

**Comité de redacción:** Xavier Carné, Esteve Colomé, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.  
Colaboradora: Inés Galende.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron - 08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029  
Fax: 934 89 4109

El Boletín *ICB* es editado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.