

**MEMORIA DE LA ACTIVIDAD DEL
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE ARAGÓN**

CEICA

DURANTE 2016

1. INTRODUCCIÓN

La investigación es clave para el avance del conocimiento y la mejora de los resultados de la atención sanitaria y a este respecto, es evidente que a lo largo de los últimos años han crecido tanto el volumen de la investigación básica, clínica y epidemiológica como la preocupación de legisladores, investigadores, clínicos, pacientes y responsables de los servicios sanitarios por lograr que los diferentes proyectos de investigación, ensayos clínicos y el desarrollo científico en general se desarrollen cumpliendo los debidos requisitos éticos y de calidad.

Por otra parte, el lamentable historial de investigaciones inadecuadas, errores, fallos y abusos cometidos en el pasado puso en valor la necesidad de evaluar el cumplimiento de los principios éticos beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, como paso previo al desarrollo de cualquier iniciativa de investigación.

El CEICA se constituyó el 17 de Octubre de 2003 con el fin de asumir la evaluación ética de los proyectos de investigación, tanto clínica como básica, cuyo objeto sean personas, datos personales o muestras biológicas de procedencia humana. Desde entonces se han producido avances normativos significativos en el ámbito europeo y nacional, pero la meta sigue siendo la misma: contribuir a mejorar la calidad y la seguridad de la investigación clínica que se realiza en Aragón a través de la revisión de los aspectos éticos de la misma.

Un aspecto importante en la evolución de las actividades del CEICA en este periodo, recogido en las sucesivas memorias, ha sido el notable incremento de la evaluación de Proyectos de Investigación no relacionados con Ensayos Clínicos con medicamentos desde el año 2007, año de la publicación de la Ley de Investigación Biomédica.

La revisión y evaluación preliminar de aspectos metodológicos y éticos de protocolos de ensayos clínicos y proyectos de investigación, y su posterior deliberación por el Comité son tareas que, aunque laboriosas, son necesarias para garantizar la calidad de la investigación y la práctica clínica y, de forma especial, los documentos orientados a facilitar la información necesaria a pacientes y participantes en proyectos a fin de garantizar la autonomía de sus decisiones.

Desde su creación el Comité ha evaluado más de 1500 proyectos y unos 1100 ensayos clínicos. Esta labor no hubiera sido posible sin el apoyo de promotores, investigadores y del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, quien durante este periodo ha tenido la encomienda del ejercicio de las funciones administrativas propias de la secretaría del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón mediante la aportación de los recursos materiales y humanos necesarios para su funcionamiento, manteniendo a la vez una independencia recíproca en el ejercicio de las funciones del CEICA.

Además de la actividad evaluadora los miembros del Comité entienden que deben desarrollar su actividad de forma proactiva y es por ello que desde hace varios años se realizan actividades formativas dirigidas a investigadores y alumnos de grados, master y doctorado en ciencias de la salud.

Sin ánimo de erudición viene al caso una vez más, en la presentación de esta Memoria una frase aristotélica relacionada con la ética: "investigamos no para saber qué es la virtud, sino para ser buenos".

Por último, el CEICA, además de analizar los aspectos éticos de la investigación clínica, asume que debe realizar su actividad con un compromiso permanente con una conducta ética y de mejora de la calidad: A tal fin todos sus miembros han firmado el correspondiente compromiso individual, al tiempo que se mantiene la oportuna certificación del Sistema de Gestión de la Calidad según la norma ISO 9001.

Dr. Carlos Aibar Remón
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

2.- COMPONENTES DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE ARAGÓN

Presidente: Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en Epidemiología Clínica.

Vicepresidente: Cesar Loris Pablo; Médico. Experto en Bioética.

Secretaria: María González Hinjos; Farmacéutica. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Vocales:

- M^a Jesús Blecua Lis; Enfermera asistencial del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Isabel Gutiérrez Cía; Médico. Directora, HCU Lozano Blesa.
- Ignacio Giménez López. Médico. Investigador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Ángela Idoipe Tomás; Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria
- M^a Jesús Lallana Álvarez; Farmacéutica. Servicio de Farmacia de Atención Primaria del Sector Zaragoza III.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud Campo de Belchite. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Farmacólogo Clínico.
- Elisa Moreu Carbonell; Jurista. Facultad de Derecho, Universidad de Zaragoza.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Universitat. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet.
- Mónica Torrijos Tejada; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

2.1. Composición de la Comisión Permanente

Presidente: Carlos Aibar Remón.

Vicepresidente: César Loris Pablo

Secretaria: María González Hinos

Vocales:

- Ángela Idoipe Tomás
- Javier Perfecto Ejarque
- Alexandra Prados Torres

3. REUNIONES CELEBRADAS

Durante el año 2016 se han celebrado reuniones plenarias cada 15 días (salvo en los meses de verano). Debido a la implantación del RD1090/2015 y al descenso del número de ensayos clínicos a evaluar se ha reducido el número de reuniones de Comisión Permanente, pasando a ser convocadas únicamente con carácter extraordinario. Los datos sobre el número de reuniones y de documentación revisada en ellas se presentan a continuación.

Tabla 1. Descripción de las reuniones del año 2016

	PLENO	COMISIÓN PERMANENTE
Nº de reuniones	22	9
% de asistencia- media (rango)	74% (56%-93%)	90% (66%-100%)
Nº de documentos* - media (rango)	21 (12-33)	14 (9-19)

* Se recoge el nº de documentos (ensayos, enmiendas, EPA o proyectos de investigación) tanto en su primera evaluación como en la revisión de la respuesta a las aclaraciones solicitadas. No se contabilizan las notificaciones.

Tabla 2. Comparación de datos de reuniones de Pleno de los últimos 5 años

	2012	2013	2014	2015	2016
Nº de reuniones	21	21	21	21	22
% de asistencia (media)	83%	78%	75%	83%	74%
Nº de documentos* revisados- media (rango)	16 (4-26)	17 (8-36)	19 (7-43)	25 (11-89)	21 (12-33)

* Se recoge el nº de documentos (ensayos, enmiendas, EPA o proyectos de investigación) tanto en su primera evaluación como en la revisión de la respuesta a las aclaraciones solicitadas. No se contabilizan las notificaciones.

4. ACTIVIDAD EVALUADORA

La actividad evaluadora del CEICA a lo largo del año 2016 se recoge en la tabla siguiente:

Tabla 3. Documentos recibidos y evaluados durante el año 2016

	Ensayos Clínicos (sólo RD1090/2015)	Estudios Post- Autorización	Proyectos de Investigación	Enmiendas Relevantes	TOTAL
Recibidos	11	2	322	76	411
Retirados	0	1	7	6	14
Evaluados	11	1	315	70	397
Aprobados	9	1	258	70	338
Denegados	2	0	31	0	33
Pendientes de Resolución*	0	0	26	0	26

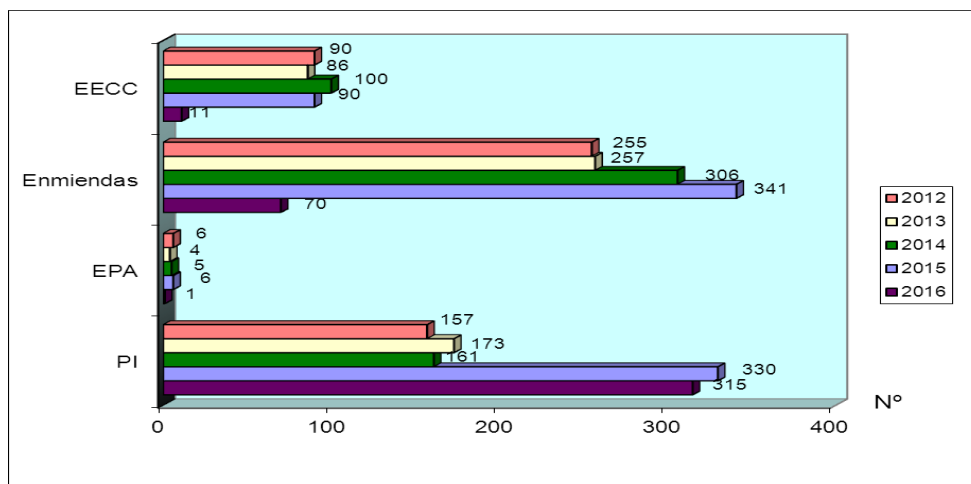
* Se encuentra en trámite de evaluación pero no se ha completado la información solicitada por el CEICA.

De los 11 ensayos evaluados, 4 eran ensayos clínicos con medicamentos y 7 eran ensayos clínicos con productos sanitarios.

4.1. Análisis comparativo de la actividad del CEICA

El dato más apreciable en cuanto a los protocolos presentados en 2016 es el claro descenso del número de ensayos clínicos tras la entrada en vigor del RD 1090/2015, esta disminución se nota también en el número de enmiendas evaluadas ya que la mayor parte de ellas hasta este año eran enmiendas de ensayos clínicos. Los proyectos de investigación muestran un número similar al de 2015, mientras que los estudios observacionales postautorización con medicamentos (EPA) se mantienen en unas cantidades muy bajas a lo largo de los años.

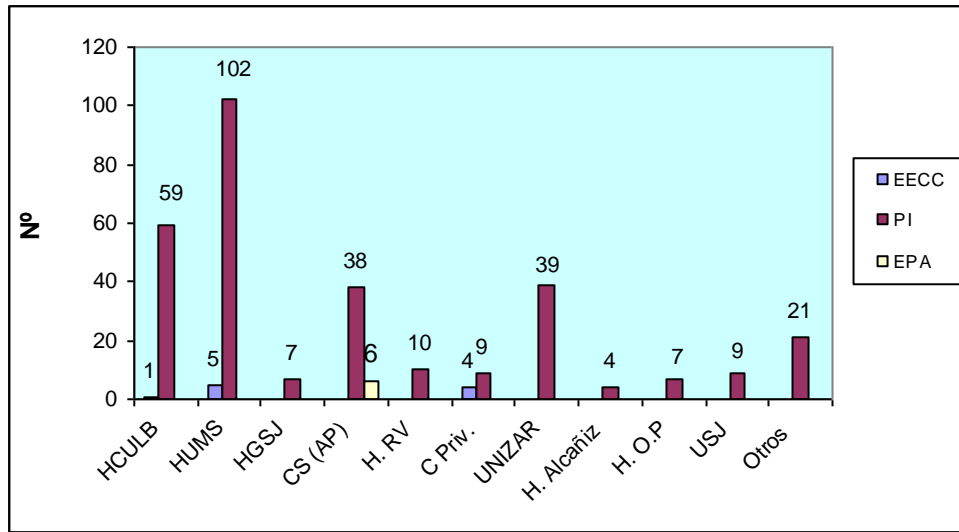
Gráfico 1. Protocolos presentados y evaluados en Aragón durante el periodo 2012- 2016



5. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS APROBADOS EN 2016

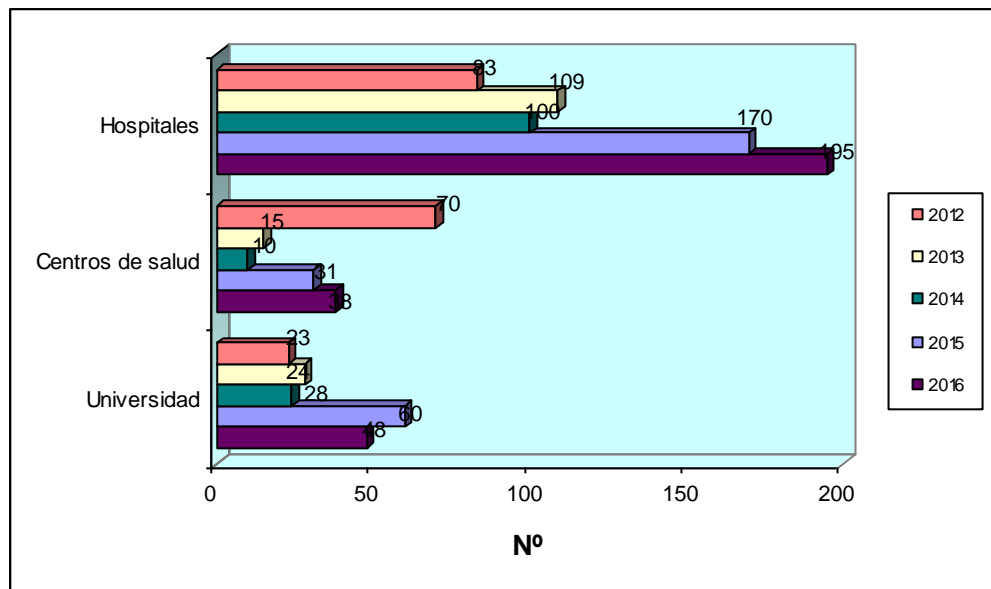
En el gráfico 2 podemos apreciar que los ensayos clínicos evaluados por el CEICA durante este año se han realizado principalmente en el HU Miguel Servet y en hospitales privados. En cuanto a los proyectos de investigación, los dos grandes hospitales de Zaragoza mantienen el protagonismo, si bien se observa también una alta participación de las Universidades y e los centros de Atención Primaria. En el Gráfico 3 se observa un aumento en el número de proyectos que se realizan en hospitales y también en Atención Primaria, con respecto a años anteriores.

Gráfico 2. Nº de protocolos aprobados en 2016, según el centro de investigación.



HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza); HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza); HGSJ: Hospital General San Jorge (Huesca); CS (AP): Centros de Salud; H.RV: Hospital Royo Villanova; C. Priv.: Centros privados; UNIZAR.: Universidad de Zaragoza; H. Alcañiz: Hospital de Alcañiz; H.O.P: Hospital Obispo Polanco; USJ: Universidad San Jorge.

Gráfico 3. Comparación de los proyectos de investigación aprobados en el periodo 2012- 2016, según el centro de investigación.



5.1. Descripción de ensayos clínicos aprobados en 2016

En cuanto a las características de los ensayos evaluados y aprobados por el CEICA durante 2016, se observa que 7 (63%) eran internacionales, 4 (36%) eran unicéntricos y 5 (45%) estaban promovidos por la industria. Más de la mitad (63%) fueron ensayos clínicos con productos sanitarios y de los 4 ensayos con medicamentos, 2 se dedicaban al tratamiento de enfermedades raras y otros 2 a tratamientos oncológicos.

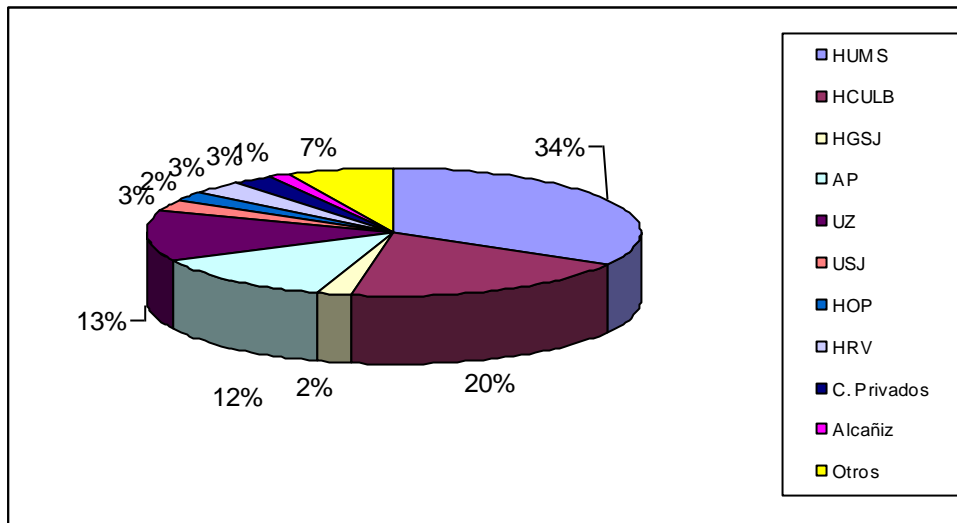
5.2 Descripción de proyectos de investigación aprobados en 2016

El CEICA asume la evaluación de los proyectos de investigación, tanto clínica como básica o sociológica, cuyo objeto sean personas, datos personales o muestras biológicas de procedencia humana. La descripción de los proyectos evaluados y con dictamen favorable se detalla a continuación.

En los gráficos 4 y 5 podemos observar que los proyectos de investigación, aunque están menos concentrados que en el caso de los ensayos clínicos, se realizan en un alto porcentaje en los dos grandes hospitales de Zaragoza, junto con una importante participación de la Universidad y Atención Primaria.

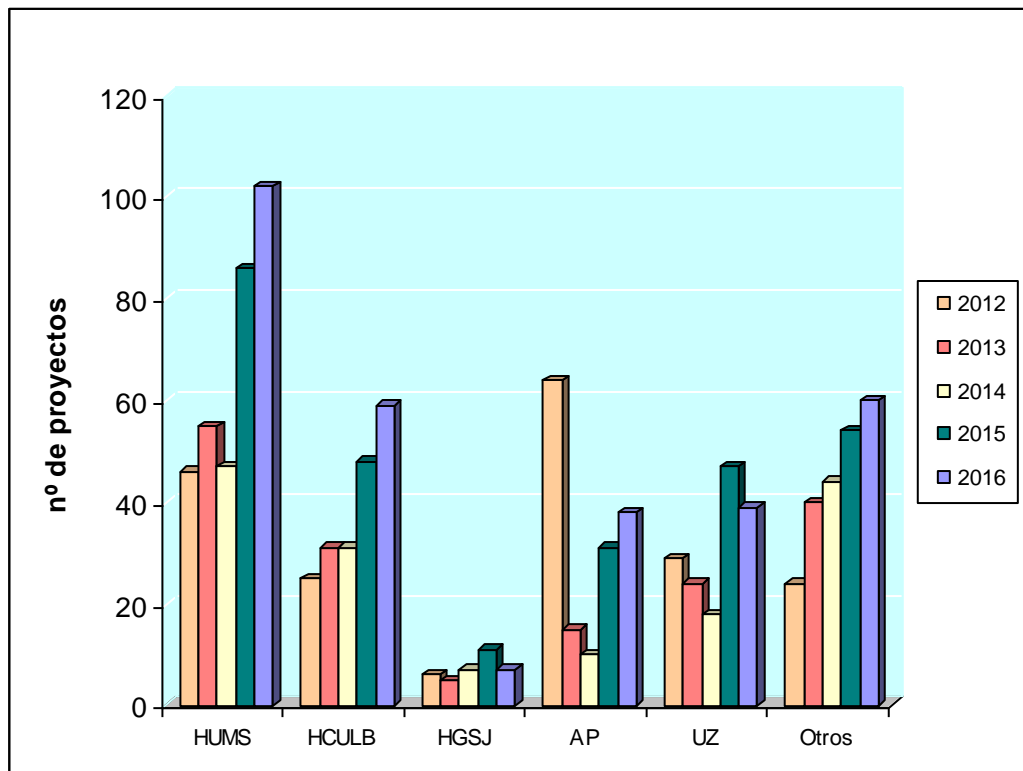
En el gráfico 6 se aprecia la variedad de temas que abarcan los proyectos de investigación presentados al CEICA, si bien es cierto que casi la mitad son proyectos de investigación clínica. En el gráfico 7 se observa el progresivo crecimiento de los proyectos académicos hasta 2015, estabilizándose el número en 2016.

Gráfico 4. Proyectos de investigación aprobados en 2016, según centro.



HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza); HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza); HGSJ: Hospital General San Jorge (Huesca); AP: Atención Primaria; UZ: Universidad de Zaragoza; USJ: Universidad San Jorge; HOP: Hospital Obispo Polanco, HRV: Hospital Royo Villanova (Zaragoza); C. Privados: centros privados; Alcañiz: Hospital de Alcañiz.

Gráfico 5. Comparación del número de proyectos de investigación aprobados, por centro (años 2012-16).



HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza); HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza); HGSJ: Hospital General San Jorge (Huesca); AP: Atención Primaria; UZ: Universidad de Zaragoza.

Gráfico 6. Proyectos de investigación aprobados en 2016, por tipo de investigación

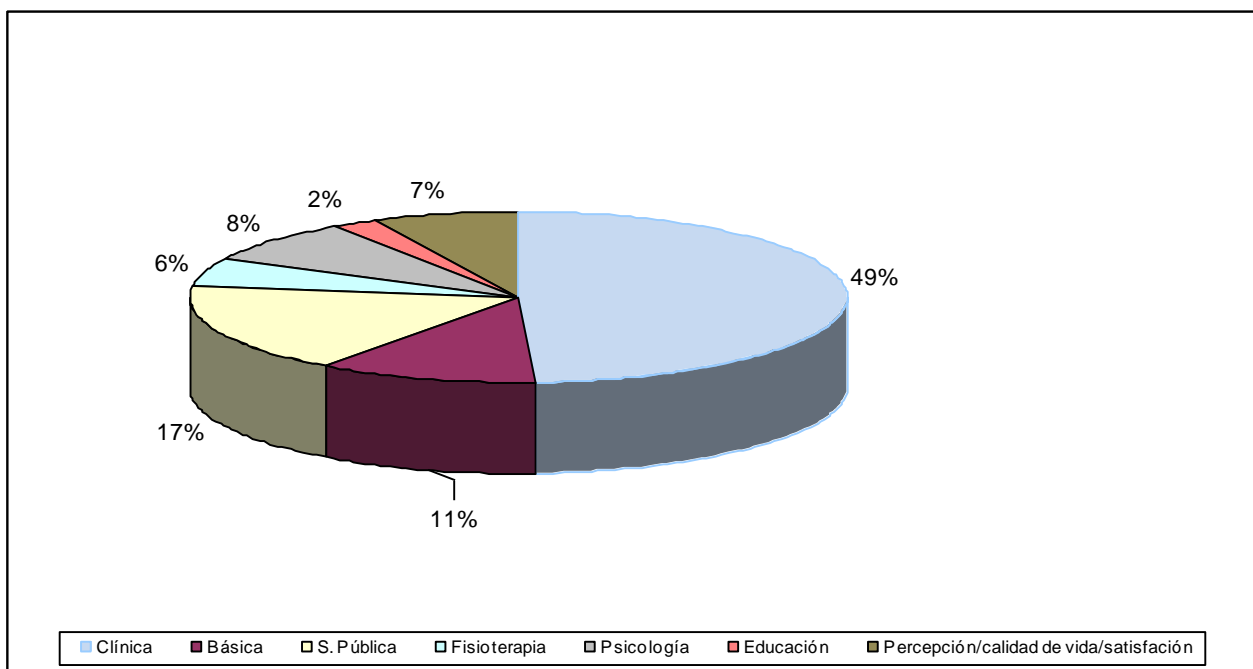
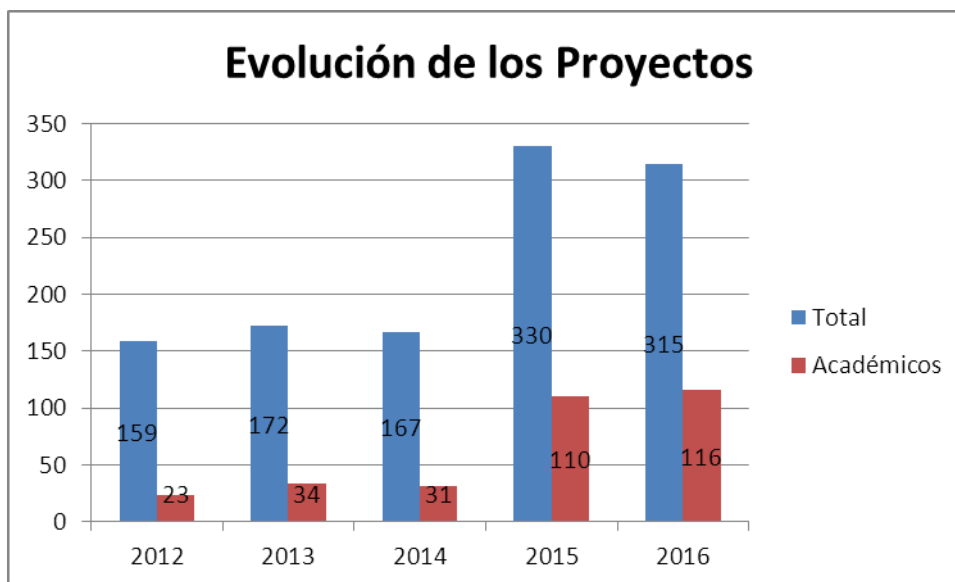


Gráfico 7. Evolución de los Proyectos de investigación presentados



5.3. Descripción de estudios post-autorización

Durante el año 2016 sólo se evaluó y se emitió dictamen favorable sobre 1 estudio post-autorización observacional prospectivos con medicamentos, que fue promovido por la industria farmacéutica y realizado en distintos centros de salud.

6. PRINCIPALES DEFICIENCIAS ENCONTRADAS EN LOS PROTOCOLOS

A continuación se destacan las principales deficiencias encontradas al evaluar los distintos tipos de estudios. Dicha información se obtiene de las aclaraciones que se solicitan tras la primera evaluación de los mismos.

6.1. Ensayos clínicos evaluados en 2016

Para el análisis de este apartado se han considerado 9 ensayos con dictamen final favorable, ya que otros 2 obtuvieron dictamen desfavorable. Se encontraron deficiencias en 8 (89%) de los 9 ensayos evaluados favorablemente, un porcentaje similar al encontrado en años anteriores (86% en 2015 y 97% en 2014). Estas deficiencias se detallan a continuación.

Aspectos locales

En la tabla 4 se resumen las deficiencias relacionadas con aspectos locales que se detectaron en las evaluaciones de los ensayos clínicos.

Tabla 4. Ensayos clínicos con deficiencias en aspectos locales

DESCRIPCIÓN	N (%)
Memoria económica	3 (33%)
Ausencia de firma del investigador principal, de los colaboradores o del Jefe de Servicio.	4 (44%)
Ausencia de C.V. de investigadores colaboradores	2 (22%)
Idoneidad del investigador	1 (11%)

Póliza del seguro

Se detectaron anomalías relacionadas con la póliza de seguro en un solo caso (11%).

Aspectos metodológicos

En 1 (11%) de los ensayos presentados se consideró necesario solicitar aclaraciones relacionadas con su metodología.

Intimidad del paciente

De los 9 ensayos, en 3 (33%) fue necesario solicitar alguna modificación para garantizar la intimidad del paciente por el uso de las iniciales del paciente u otro código no disociado.

Hoja de información al paciente (HIP) y documento de consentimiento informado (CI)

En 8 de los 9 protocolos evaluados (89%) se consideró necesario solicitar modificaciones a la hoja de información al paciente o en el documento de consentimiento informado.

6.2. Proyectos de investigación evaluados en 2016

Para el análisis de la información al respecto se han considerado 284 proyectos evaluados (se han eliminado los 31 proyectos denegados). De éstos, 136 proyectos (48%) obtuvieron el dictamen favorable sin necesidad de modificaciones, en la primera evaluación del Comité, cifra similar a la de 2015 (50%). En la otra mitad de los protocolos se detectaron deficiencias que se analizan a continuación.

Aspectos locales

En la tabla 5 se resumen las deficiencias relacionadas con aspectos locales que se detectaron en las evaluaciones de los proyectos de investigación. En 90 (31%) de los proyectos se solicitaron aclaraciones relacionadas con aspectos locales.

Tabla 5. Proyectos con defectos en aspectos locales

DESCRIPCIÓN	N (%)
Memoria económica	22 (8%)
Ausencia de firma de los investigadores principales, colaboradores y/o del Jefe de Servicio	39 (14%)
Ausencia del cv de los investigadores	19 (7%)
Otros	11 (4%)

Confidencialidad y protección de datos

En 35 proyectos de investigación (12%) no se protegían adecuadamente los datos personales de los participantes o necesitaban autorización para el acceso a su historia clínica.

Aspectos metodológicos

En 80 proyectos (28%) fue necesario solicitar aclaraciones o modificaciones sobre aspectos metodológicos y en 27 (9%) se solicitó mejorar la justificación del mismo.

Hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado

En 99 de los proyectos evaluados (35%) se solicitaron modificaciones a la hoja de información al paciente y en 25 (9%) se solicitaron aclaraciones al consentimiento informado.

Tabla 6. Evolución de las anomalías encontradas en los PI en los últimos años

DESCRIPCIÓN	2012	2013	2014	2015	2016
Proyectos con dictamen favorable sin modificaciones	23%	20%	34%	50%	48%
Aspectos locales	29%	27%	19%	21%	31%
Aspectos metodológicos	23%	46%	35%	26%	28%
Intimidad del paciente	8%	4%	6%	4%	12%
Documento de información al paciente y consentimiento informado	48%	68%	48%	35%	35%

Cabe destacar el aumento de problemas relacionados con la intimidad del paciente, debidos en su mayoría a la realización de trabajos académicos en los que se plantea el acceso a historias clínicas por parte de personal ajeno al centro. También se observa un mayor número de aclaraciones relacionadas con los aspectos locales.

7. PROTOCOLOS DENEGADOS

En 2016 se emitió dictamen desfavorable para 31 (10%) de los 315 proyectos de investigación (un porcentaje similar al observado en los años 2014 y 2015), 2 ensayos clínicos (18%) y ningún estudio observacional posautorización con medicamentos. En el caso de los proyectos de investigación hay que decir que la mayoría de estos proyectos fueron denegados por no cumplir con la calidad metodológica mínima exigible a un proyecto de investigación y que muchos de ellos volvieron a presentarse de nuevo, una vez reelaborados, obteniendo un dictamen favorable. En cuanto a los ensayos clínicos, al haber disminuido tanto el número de ensayos evaluados, el porcentaje obtenido no es comparable con años anteriores.

8. TIEMPOS DE EVALUACIÓN Y RESPUESTA DEL CEICA

A continuación se presentan los tiempos de cada una de las etapas de la evaluación de ensayos clínicos.

Tabla 7. Tiempos de evaluación de ensayos evaluados

	Días: mediana (rango) N= 11
Tiempo desde que la documentación está completa hasta la evaluación por el CEICA	9 (0-22)
Tiempo de respuesta del promotor a las aclaraciones solicitadas	10 (5-129)
Tiempo desde que se recibe la respuesta a las aclaraciones hasta la revisión de las mismas por el CEICA	11 (2-20)
Tiempo completo de evaluación para los EECC en los que el CEICA es CEIm (sin contar el tiempo de respuesta del promotor).	17 (9-29)

Durante el año 2016 los tiempos de evaluación de ensayos se han rebajado debido a la aplicación del RD1090/2015, ya que al no depender del informe de los demás CEIC implicados se reduce el tiempo de evaluación.

En cuanto a los tiempos de los proyectos de investigación se han mantenido muy por debajo de los 60 días establecidos por el CEICA como objetivo, al igual que los tiempos de evaluación del único estudio post-autorización con medicamento.

Tabla 8. Tiempos de evaluación de proyectos de investigación (mediana [rango], en días)

	Días Mediana (rango) N=315
Tiempo desde que la documentación está completa hasta la evaluación por el CEICA	11 (0-30)
Tiempo de respuesta del investigador a las aclaraciones	12 (1-103)
Tiempo de revisión de la respuesta a las aclaraciones por el CEICA	6 (0-23)
Tiempo total de evaluación (sin contar el tiempo de respuesta del investigador)	13 (0-38)

* En estos tiempos está excluido el mes de agosto pues se considera inhábil para el Comité

Tabla 9. Tiempos de evaluación de EPA (mediana [rango], en días)

	Días (N=1)
Tiempo desde que la documentación está completa hasta la evaluación por el CEICA	8
Tiempo de respuesta del promotor a las aclaraciones	22
Tiempo de revisión de la respuesta a las aclaraciones por el CEICA	5
Tiempo total de evaluación (sin contar el tiempo de respuesta del promotor)	13

9. ACTIVIDADES FORMATIVAS

Durante el año 2016 el CEICA ha desarrollado su labor docente y de difusión de sus funciones mediante el programa de admisión de Médicos Internos Residentes y Farmacéuticos Internos Residentes, con el fin de que estos profesionales completen su formación asistiendo como oyentes a las reuniones del Comité y participando en alguna de sus tareas.

Además ha organizado o colaborado en la organización de las siguientes actividades docentes:

- II Jornada sobre aspectos éticos en los proyectos de investigación con personas. 22/01/2016.
- Curso de Doctorado: “ Aspectos éticos y normativos en la investigación con seres humanos y animales” .10/03/2016.
- III Congreso de ANCEI. Colaboración en la organización del Congreso. Vitoria, mayo 2016.
- II Congreso de ANCEI. Presentación de la ponencia “ Perspectiva de género en los ensayos clínicos y proyectos de investigación desarrollados en una Comunidad Autónoma” (Autora: Isabel Gutiérrez).
- Grupos de trabajo ANCEI. Coordinación de los grupos sobre formación y eficiencia y PNT, participación en el grupo de memorias anuales. Presentación de conclusiones en el Congreso ANCEI.
- Tema: Ética y principios de la investigación biomédica. Módulo 4 del Diplomado en Salud Pública del Gobierno de Aragón. Abril 2016.
- Simposio Aragonés de Bioética. 29-30/09/2016.
- VI Jornadas de Aspectos Éticos de la Investigación Biomédica (ISCIII). Ponencia “ Evaluación de trabajos académicos” . 25-26/11/2016.

10. CONCLUSIONES

Durante el año 2016, con el cambio de legislación de EECC, ha disminuido mucho la actividad del CEICA en cuanto a la evaluación de este tipo de estudios. El hecho de que ahora no todos los EC que se realizan en Aragón no sean revisados por el CEICA nos impide presentar, como se hacía en años anteriores, un

análisis global de la investigación clínica que se realiza en nuestra Comunidad, y comparar su evolución en el tiempo.

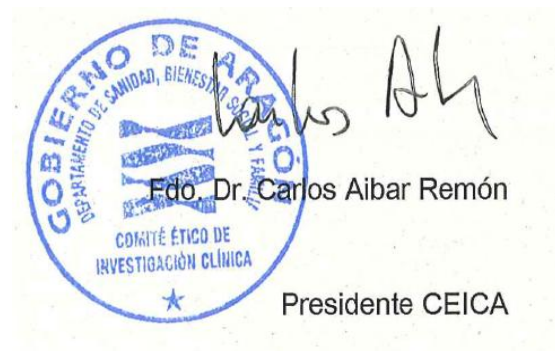
La labor del CEICA durante este año se ha centrado en la evaluación de proyectos de investigación, cuyo número se mantiene estable con respecto a lo evaluado en 2015 y que ha supuesto una importante carga de trabajo destacando el incremento de los trabajos académicos (Tesis, Trabajos fin de Grado, Trabajos fin de Master). Destacan de nuevo los proyectos presentados por la Universidad que plantean temáticas diferentes a los proyectos sanitarios y suponen un reto para el Comité.

En cuanto a la evaluación de los protocolos por el Comité cabe destacar que en relación con los proyectos de investigación se observa que casi la mitad se aprueban sin necesidad de solicitar aclaraciones y no ha aumentado el porcentaje de aclaraciones relacionadas con el consentimiento informado.

El CEICA ha evaluado todos los protocolos de ensayos clínicos dentro de los plazos legalmente establecidos y ha mantenido sus objetivos de calidad y eficiencia respecto a los tiempos de evaluación en el caso de estudios post-autorización observacionales con medicamentos y proyectos de investigación. Hay que destacar que los tiempos medios más largos en todo el proceso son los achacables a los investigadores y promotores en relación con la respuesta de las aclaraciones solicitadas.

Además de su actividad de evaluación y seguimiento, el CEICA ha mantenido el Sistema de Gestión de Calidad, manteniendo la certificación según la norma ISO 9001.

Esta Memoria se aprobó en la reunión de Pleno celebrada el 12 de abril de 2017 (Acta nº 07/2017)



Fdo. Dr. Carlos Aibar Remón
Presidente CEICA