

PROPOSTA D'UNS CRITERIS DE CONSENS ENTRE ELS CEIC DE CATALUNYA PER A L'AVALUACIÓ ÈTICA, JURÍDICA I METODOLÒGICA DE PROJECTES DE RECERCA CLÍNICA AMB MEDICAMENTS

*Joan Canimas Brugué
Silvia Monserrat Vila
CEIC – Institut d'Assistència Sanitària de Girona*

1. JUSTIFICACIÓ

La investigació clínica amb medicaments ha de vetllar i garantir en tot moment la dignitat i la salut de les persones que hi participen. I per això no n'hi ha prou en recordar els horrors d'algunes experiències passades, i menys encara reduir-les a motius ideològics com ara el nacionalsocialisme, perquè lamentablement investigacions posteriors també exacrables han estat animades pel coneixement, el prestigi i els diners. Per garantir en tot moment la dignitat i la salut dels pacients que participen en investigacions clíniques cal un ferm compromís moral dels investigadors i un control exhaustiu dels projectes de recerca. I en aquest control els Comitès d'ètica d'investigació clínica (CEIC) aconsegueixen, com se sap, una funció molt important.

Actualment, els CEIC es troben en una situació complexa: (i) hi ha nombroses i diverses recomanacions i normatives que s'han de tenir en compte; (ii) de cada protocol han de valorar una gran quantitat de variables ètiques, jurídiques i científiques; (iii) és necessari donar un tractament equànim a tots els protocols avaluats per un mateix CEIC i també a un mateix protocol avaluat per diferents CEIC; i (iv) cal ser àgils en aquestes valoracions i operatius en les reunions.

Per tal de garantir el rigor científic i facilitar les tasques dels membres d'un CEIC, cal disposar d'uns criteris d'avaluació dels protocols de recerca ben definits. En aquest sentit, tant el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, que incorpora a la legislació espanyola la Directiva 2001/20/CE del Parlament europeu i del Consell, com el Decret 406/2006, de 24 d'octubre, pel qual es regulen els requisits i el procediment d'acreditació dels comitès d'ètica d'investigació clínica de Catalunya, estableixen que els CEIC han de definir els aspectes a valorar, els mecanismes d'avaluació i els criteris i procediments per fer-ho.

Amb el pas del temps, tots els CEIC han anat establint, de forma més o menys elaborada, uns criteris d'avaluació dels projectes de recerca (o procediments normalitzats de treball) que els ajuden a encarar aquest repte.¹ Tot i això, actualment els procediments per a l'avaluació dels aspectes metodològics i, sobretot, dels ètics i jurídics dels CEIC de Catalunya són heterogenis i amb diferents graus d'eficàcia. Tanmateix, seria desitjable que aquests criteris fossin els mateixos per a tots els CEIC, la qual cosa facilitaria una avaluació equitativa i permetria anàlisis comparatives a partir d'uns mateixos paràmetres.

2. OBJECTIUS

L'objectiu principal de l'estudi ha estat elaborar una proposta consensuada per tots els CEIC de Catalunya dels criteris per a l'avaluació dels projectes de recerca clínica amb medicaments.

D'aquesta manera s'ha intentat donar resposta als quatre reptes assenyalats a la justificació: (i) concretar i ordenar tots els ítems que s'han de tenir en compte en la valoració d'un protocol de recerca clínica amb medicaments, tenint en compte els procediments i coneixements dels CEIC de Catalunya, (ii) per tal de facilitar l'avaluació, (iii) poder donar un tractament equànim als diferents protocols que valora un mateix CEIC i al mateix protocol que valoren diferents CEIC de Catalunya, (iv) a través d'un procediment àgil i operatiu.

3. PARTICIPANTS I MÈTODE

El projecte s'ha desenvolupat en quatre fases des del setembre de 2008 fins al juny de 2010:

Fase I. Amb el suport de la Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris del Departament de Salut, es va convidar als 36 CEIC acreditats a Catalunya en aquell

¹ En aquest sentit, el punt 8 del Decret 406/2006 estableix el següent: «Per als diferents tipus de projectes de recerca que avaluï el comitè s'han de definir els aspectes següents:

- a) Aspectes a valorar i mecanisme d'avaluació. En tots els casos, l'avaluació ha de quedar ben documentada. En l'avaluació d'assaigs clínics amb medicaments i investigacions clíniques amb productes sanitaris, s'han de definir el procediment per a l'avaluació metodològica, científica, ètica, econòmica i de l'assegurança de l'assaig, de la idoneïtat de les persones investigadores i de les instal·lacions.
- b) En aquells casos en què el comitè estableixi un sistema de revisió ràpida de la documentació, els criteris i els procediments per fer-ho.

moment a participar en el projecte, informant-los dels objectius i procediments. Van respondre a la crida 17 CEIC, que representaven el 47% del total de Catalunya.

Fase II. Cada un dels CEIC participants va enviar una còpia dels procediments i guies que seguien per a l'avaluació ètica, científica, metodològica, econòmica i de l'assegurança dels assaigs clínics amb medicaments, de la idoneïtat de les persones investigadores i de les instal·lacions, i del material de suport que utilitzaven, per exemple qüestionaris o fitxes d'avaluació. A partir d'aquesta informació es va construir un qüestionari de més de 400 ítems agrupats en diferents capítols i subcapítols, que es van contrastar amb les recomanacions nacionals i internacionals² i la legislació vigent, la qual cosa va provocar la modificació i introducció d'alguns ítems. Posteriorment es va sotmetre el resultat a l'anàlisi críotica del grup de treball del CEIC de l'Institut d'Assistència Sanitària de Girona (IAS).

Fase III. Es va dur a terme un estudi prospectiu de consens mitjançant metodologia Delphi³, amb tres rondes. El qüestionari fruit de la Fase II es va simplificar per tal de fer operatives les rondes, resumint en afirmacions genèriques els ítems que tractaven un mateix aspecte, agrupant els ítems en capítols i els capítols en dues grans seccions, una d'aspectes metodològics i l'altra d'aspectes bioètics i legals.

Hi van participar dues persones de cada un dels 17 CEIC que van respondre a la crida, una d'elles experta en aspectes científics i metodològics i l'altre en qüestions bioètiques i legals.

Fase IV. A partir del consens aconseguit sobre els aspectes que era necessari que el CEIC avalués, es van tornar a desgranar les afirmacions genèriques en ítems concrets.

c) Procediment d'avaluació de les modificacions als protocols d'assaigs clínics i investigacions clíniques amb productes sanitaris aprovats pel comitè, distingint entre les rellevants i les no rellevants.»

² De totes elles cal destacar: Declaració de Helsinki (1964) i les seves successives revisions; Pautes Ètiques Internacionals per a Recerca Biomèdica amb Humans, del CIOMS i de la OMS (Pautes Internacionals per a l'Avaluació Ètica dels Estudis Epidemiològics [1991]; Pautes Ètiques Internacionals per a la Investigació i Experimentació Biomètica en Éssers Humans [1993]; Pautes Ètiques Internacionals per a la Investigació Biomèdica en Éssers Humans [2002]); i les Guies per a la Bona Pràctica Clínica de l'ICH. Les recomanacions d'aquestes i altres guies s'han tingut en compte en el nostre projecte, concretant-les i harmonitzant-les amb el nostre marc jurídic.

³ És una tècnica de consens fonamentada en l'opinió d'experts que maximitza els avantatges dels mètodes basats en grups d'experts i en minimitza els inconvenients. Es caracteritza per l'anonimat de les respostes, per la interacció i retroalimentació controlada i per oferir la resposta del grup en forma estadística. És una tècnica que es basa en la circulació successiva d'un qüestionari construït a partir del coneixement existent sobre l'àmbit d'estudi. Al llarg del procés el qüestionari es modifica en cada circulació o ronda a partir de les opinions dels experts sobre la importància i ordre jeràrquic de les dimensions i dels indicadors que formen l'objecte d'estudi. Malgrat que és una tècnica qualitativa extensament utilitzada, no hi ha guies de pràctica internacionalment acceptades. Per a més informació es recomana HASSON F. ET AL. (2000): *Research guidelines for the Delphi survey technique*. J Adv Nursing 2000; 32: 1008-15.

4. RESULTATS

El resultat ha estat una *Proposta de guia d'avaluació d'estudis clínics per als Comitès d'ètica d'investigació clínica de Catalunya* en forma de test (o de *checklist*) amb un total de 221 ítems a avaluar, alguns dels quals despleguen altres ítems subsumits. Això no vol dir, en absolut, que l'avaluació d'un protocol de recerca clínica requereixi atendre'ls tots, sinó només aquells que afecten l'estudi. Per facilitar aquesta tasca, s'han ordenat per capítols i apartats, cada un dels quals pot ser avaluat i respost per un membre del CEIC.

Taula 1: Estructura de la proposta de Guia

CAPÍTOL	NOMBRE D'ÍTEMS	PERSONES IDÒNIES PER CONTESTAR
I. ADMISSIÓ A TRÀMIT I COMPOSICIÓ DEL CEIC	23	Tecnicoadministratives
II. ASPECTES CIENTÍFICS, METODOLÒGICS I CLÍNICS		
1. PROTOCOL		
1.1 Equip de recerca i instal·lacions	7	Tecnicoadministratives Metodòlogues
1.2 Resum, justificació i objectius	9	
1.3 Població objecte d'estudi	11	
1.4 Descripció del tractament o de la prova a avaluar	14	Metodòlogues Sanitàries
1.5 Desenvolupament de l'estudi	6	
1.6 Avaluació de la resposta	5	
1.7 Beneficis esperats i/o esdeveniments adversos	6	
1.8 Tipus de disseny	5	
1.9 Anàlisi estadística	11	Metodòlogues
2. QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES	4	Metodòlogues Sanitàries
III. ASPECTES ÈTICS		
3. MEMÒRIA ECONÒMICA	2	
4. PROTOCOL	18	
5. QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES	1	
6. FULL D'INFORMACIÓ		
6.1 Qüestions generals	17	
6.2 Drets i deures	14	
6.3 Finançament, compensacions econòmiques i control dels resultats	6	
7. FULL DE CONSENTIMENT PER AL PARTICIPANT	6	
8. ESTUDIS AMB MENORS D'EDAT O PERSONES INCAPACES DE DONAR EL CONSENTIMENT		Bioeticistes Juristes
8.1 Full de consentiment per al representant legal	8	
9. ESTUDIS AMB ANÀLISIS GENÈTIQUES, TRACTAMENTS DE DADES GENÈTIQUES DE CARÀCTER PERSONAL I MOSTRES BIOLÒGIQUES		
9.1 Full d'informació		
9.1.1 Qüestions generals	13	
9.1.2 Drets i deures	15	
9.1.3 Finançament, compensacions econòmiques i control dels resultats	6	
9.2 Full de consentiment per al participant	6	
9.3 Full de consentiment per al representant legal	8	

Segons el tipus d'ítem, pot tenir tres o quatre respostes possibles, però només les assenyalades amb trama gris són les necessàries per a una avaluació positiva. Veiem-ne una mostra:

Taula 2: Detall de dos ítems

<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No procedeix <input type="checkbox"/> A avaluar	106. Si s'utilitza placebo, és pertinent i es justifica correctament.
<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A avaluar	157. S'informa que el el centre sanitari i/o professionals rebran alguna compensació econòmica (no cal especificar la quantitat), o que no la rebran.

5. CONCLUSIONS

La «Proposta d'uns criteris de consens entre els CEIC de Catalunya per a l'avaluació ètica, jurídica i metodològica de projectes de recerca clínica amb medicaments» és una proposta de consens dels 17 CEIC de Catalunya que hi han participat, que estructura i concreta els ítems a tenir en compte per a una anàlisi rigurosa dels protocols de recerca per part dels CEIC.

Aquest projecte presenta algunes limitacions que cal tenir en compte tant en l'anàlisi dels resultats com en la lectura de la guia final.

- i) El mètode Delphi ha estat criticat pel fet que és percebut com una tècnica que força el consens i perquè no permet que els participants tractin amb profunditat les qüestions plantejades.⁴ Aquesta crítica té un major fonament en àmbits d'investigació en què el grau d'incertesa és elevat i no hi ha un *gold estàndard* més enllà de l'opinió dels experts sobre l'objecte d'estudi. Tanmateix, l'objecte d'estudi del present projecte té unes sòlides bases metodològiques i ètiques reconegudes per la comunitat científica internacional que minimitzen l'impacte d'aquesta crítica.
- ii) El grau de participació dels CEIC de Catalunya ha estat d'un 47%. És per aquest motiu que seria desitjable que a partir dels resultats assolits en aquest projecte, s'iniciés un segon procés en el qual participessin necessàriament tots els CEIC de Catalunya.
- iii) Caldria trobar una manera atractiva, fàcil i àgil d'estructurar, seguir i contestar els ítems, i de poder prescindir dels que no són pertinents. Entre altres mesures, els suports informàtics ho podrien facilitar. L'experiència ens ha demostrat que fer l'avaluació d'un protocol de recerca amb l'actual estructura i disseny de la *Guia d'avaluació* fa la tasca feixuga. Tanmateix, la *Guia* ens ha encarat amb el repte que en l'avaluació d'un protocol

⁴ HASSON F, KEENEY S, MCKENNA H. (2000): *Research guidelines for the Delphi survey technique*. J Adv Nurs. 2000; 32: 1008-15. SHARKEYA SB, SHARPLES AY (2001): *An approach to consensus building using the Delphi technique: developing a learning resource in mental health*. Nurse Educ Today. 2001; 21: 398-408. BERETTA R. A (1996): *Critical review of the Delphi technique*. Nurse Res.1996;3:79-89. SUMSION T. (1998):*The Delphi technique: an adaptive research tool*. British journal of occupational therapy.1998; 61: 153-156.

i si es vol ser rigorós, cal analitzar molts paràmetres, la qual cosa augmenta el grau d'exigència i, per tant, de complexitat.

6. AGRAÏMENTS

Aquest projecte ha estat finançat pel **Departament de Salut** de la **Generalitat de Catalunya**.

CEIC-Institut d'Assistència Sanitària de Girona: *Miquel Carreras Massanet, Jordi Coderch de Lassaletta, Gabriel Coll de Tuero, Montserrat Cols Jiménez, Cati Ferriol Busquets, Josep Garre Olmo, Manel de Gracia Blanco, Marisa Jofre Valls, Secundí López-Pousa, Laura Mallart Romero, Eduard Morales Perea, Marc Pérez Oliveras, Sílvia Pla Vilà, Emília de Puig de Cabrera, Antoni Rodríguez Poncelas, Cristina Soler Ferrer, Josep Tarragó Bofarull i Joan Vilalta Franch. **CEIC-Corporació Sanitària Parc Taulí:** *Miquel Àngel Seguí Palmer i Coloma Moreno Quiroga.* **CEIC-Germanes Hospitalàries Sagrat Cor de Jesús – Hospital Sant Rafael:** *Rosa Maria Gràcia Gozalo i José María Peña Sáez).* **CEIC-Capio Hospital General de Catalunya:** *Rafael Azagra Ledesma i Cristina Sagrera Felip.* **CEIC-Hospital Clínic de Barcelona:** *Neus Riba García i Begoña Gómez Pérez.* **CEIC-Fores de Vic- Consorci Hospitalari de Vic:** *Pere Roura Poch i Carme Guiteras Mauri.* **CEIC-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau:** *Gerard Urrútia Cuchi i Milagros Alonso Martínez.* **CEIC-Hospital Asil de Granollers:** *Cristina Vedia i Diana Navarro Llobet.* **CEIC-Germans Trias i Pujol:** *Anna López Andrés i Joan Costa Pagès.* **CEIC-Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII:** *Ferran Bejarano Romero i Laura Canadell Vilarrassa.* **CEIC-Hospital Universitari de Bellvitge:** *Pilar Hereu Boher i Enric Sospedra Martínez.* **CEIC-Consorci Sanitari de Terrassa:** *Esther Jovell Fernández i Enric Garcia Restoy.* **CEIC-Centro Médico Teknon:** *Josep Maria Payà Padreny i Edelmiro Vergés.* **CEIC-Centre d'Oftalmologia Barraquer:** *Josep Eladi Baños i Alfonso del Villar.* **CEIC-Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida:** *Xavier Gómez Arbonés i Montserrat Solanilla Puértolas.* **CEIC-Hospital de Mataró:** *Mateu Serra i Carles Sala.* **CEIC-Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta:** *Pilar Àvila Castells i Cristalina Fernández Fidalgo).**