

## COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Ezequiel Klimovsky  
FECICLA  
Director Asociado - QUID LA Consulting  
Registered QA Prof.-GCP  
(Society QA-USA- 2007/13)

Sistemas de Control  
**Comité de Ética Independiente o IRB  
institucional y/o central**  
**Aprobación**  
**Agencia Regulatoria**  
**Notificación**  
**Aprobación explícita o implícita**  
**Normas de cada institución/jurisdicción**  
**Aprobación y/o Notificación del Director,  
Comité de Investigaciones, etc.**

## INSTITUCIONES

- Yo en mi institución puede decidir cualquier sistema de control que presente más exigencias que la norma

**NUNCA PUEDO ESTABLECER MENOS  
EXIGENCIAS QUE LA NORMA**

## CFR 56.112

Los estudios aprobados por el IRB pueden ser revisados y aprobados o desaprobados por otros funcionarios de la Institución, pero nunca pueden aprobar una investigación que ha sido desaprobada por el Comité

## AUTORIDAD REGULATORIA

### **ICH-GCPs 5.10 Notificación/Sometimiento a la Autoridad(es) Regulatoria**

Antes de iniciar el (los) estudio(s) clínico(s), el patrocinador (o el patrocinador y, el investigador), si lo estipulan los lineamientos regulatorios aplicables, deberá(n) presentar cualquier solicitud necesaria a la(s) autoridad(es) apropiada para revisión, aceptación y/o permiso (según lo requerido por el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s) para iniciar el (los) estudio(s). Cualquier notificación/sometimiento deberá estar fechada y debe incluir la información suficiente para identificar el protocolo.

### **USA CFR 312.23,30,31**

- Se presenta ante la FDA el plan de desarrollo de la molécula, con todos los protocolos, de manera anual. En fase I el eje es la seguridad. En Fases II y III se agrega la eficacia.
- Se deben también presentar todas las enmiendas
- La FDA aprueba por omisión

### **Europa**

- La Directiva Europea 2001/20/EC (04/04/01) entró en vigencia en 01/05/04. Los estados debieron preparar sus leyes para el 01/05/03
- El protocolo debe ser aprobado por el CEI y notificado a la autoridad regulatoria, que aprueba por omisión (excepto biológicos, genéticos, etc.).
- Puede ser presentado en paralelo
- Se permite al patrocinante una sola enmienda previa
- Una sola opinión de CEI por país
- Tiempos: para ambos:
  - 60 días
  - 90 días para genómicos

### **Comité de Ética Independiente e IRB**

### **ICH-GCPs**

#### **1.15 Comité de Ética Independiente (CEI)**

- Una organización independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), integrada por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección, a través, entre otras cosas,...

### **ICH-GCPs**

#### **1.19 Consejo de Revisión Institucional (CRI)**

- Una organización independiente integrada por miembros médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas,...

## IRB(CRF 21 – Part 56)

### Institutional Review Board

- Any board, committee, or other group **formally designated by an institution** to review, to approve the initiation of, and to conduct periodic review of biomedical research involving human subjects
- **The primary purpose of such review is to assure the protection of the rights and welfare of the human subjects**

## Perspectiva Internacional

- **IRB:** En general Institucionales. Pueden ser extrainstitucionales (con convenios firmados)
  - **CEI:** En general No Institucionales
- Tanto CEI como IRB son relativamente similares en
- II composición
  - II responsabilidades
  - II necesidad de procedimientos

**COMITÉ INSTITUCIONAL /Local**  
**VS**  
**COMITÉ CENTRAL/Externo**  
**/Extraintitucional**

## CEI/IRB

### ▪CEI / IRB: AVAL ÉTICO Y CIENTÍFICO

Responsabilidades:

Debe ser GCP-ICH Compliant

Y si el estudio es IND: CFR21.56 Compliant

### Waiver of IRB Requirements for Drug and Biological Product Studies

January 2006

#### III. WHEN CAN IRB REQUIREMENTS BE WAIVED?

IRB review and approval is generally required before a study can be initiated under an Investigational New Drug Application (IND) (§56.103(a)). FDA may waive any of the IRB requirements for specific research activities or for classes of research activities otherwise covered by the IRB regulations (§56.105), but FDA believes that this waiver provision should be used only when alternative mechanisms for ensuring protection of the rights and welfare of human subjects are acceptable. The most common circumstance for which FDA receives a waiver request is when a sponsor wishes to conduct a foreign clinical study under an IND. In this case, typically sponsors utilize an Independent Ethics Committee (IEC) that operates in accordance with Good Clinical Practice (GCP).<sup>3</sup> Although its membership and functions for assuring human subject protection are comparable to those of an IRB, an IEC may not meet all the IRB requirements contained in Part 56.

## Ámbito de aplicación y Excepciones

- CFR 56: Aplica a:
  - Investigaciones con alimentos, suplementos dietarios, colorantes alimentarios, drogas, biológicos, tecnología médica
- Exceptúa:
  - Uso en emergencia de un artículo en investigación. Informar en los 5 días y solicitar autorización para usos posteriores
  - Estudios de mercado de alimentos
  - Si la FDA lo decide
- ICH-GCPs No especificado

## Independiente de qué?

- ICH-GCPs: Una organización independiente (institucional, regional, nacional o supranacional). Solamente los miembros independientes del investigador y del patrocinador podrán votar o dar su opinión.
- CFR No podrá participar (excepto dando información) quien tenga conflicto de interés.

TANTO DEL SPONSOR COMO DEL INVESTIGADOR

## Composición: Similitudes

- CFR: Más de una profesión. Por lo menos uno científico y uno no científico.
- ICH-GCPs: profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos

## Composición: Diferencias

- CFR: Mínimo 5 miembros. Ambos sexos. Por lo menos uno extrainstitucional. Diversidad de miembros considerando raza, background cultural y sensibilidad a temas como las actitudes de la comunidad. Invitados sin voto
- ICH-GCPs: idem pero sin mencionar ambos sexos ni el no voto de los invitados

## RESUMEN ICH-GCPs y CFR Comité de ética – Composición

- ❖ Mínimo 5 miembros
- ❖ Ambos sexos representados
- ❖ Por lo menos 1 de formación no científica (SI ES POSIBLE DE BAJO NIVEL EDUCACIONAL)
- ❖ Por lo menos 1 independiente de la institución
- ❖ Un/a secretario/a con adecuados horarios disponibles para recepción y manejo de la documentación
- ❖ Puede haber miembros alternos
- ❖ Puede haber consultores externos sin voto

## Responsabilidades del Comité

- ICH-GCPs: protección de los sujetos y cómo: (documentos a obtener, cómo revisar en forma inicial y continua, funcionamiento bajo SOPs)
- CFR: idem y agrega los criterios para aprobación de las investigaciones

El CRI/CEI debe revisar un estudio clínico propuesto dentro de un tiempo razonable y documentar sus puntos de vista por escrito, identificando claramente el estudio, los documentos revisados y las fechas de lo siguiente:

- aprobación/opinión negativa; y
- modificaciones requeridas de su aprobación/opinión favorable;
- desaprobación/opinión negativa; y
- terminación/suspensión de cualquier aprobación/opinión favorable previa.

3.1.3 El CRI/CEI debe considerar la competencia del investigador para conducir el estudio propuesto, según lo documentado en un curriculum vitae actual y/o en cualquier otra documentación relevante que solicite el CRI/CEI.

3.1.4 El CRI/CEI debe realizar revisiones continuas de cada estudio en proceso, en intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo para los sujetos, pero cuando menos una vez al año.

#### 46.111 Criterios para que un IRB apruebe una investigación

- Antes de aprobar un proyecto de investigación..., el IRB comprobará:
  - 1) Que los riesgos a los sujetos se hayan reducido al mínimo...
  - 2) Que el riesgo a los sujetos sea razonable en relación con los beneficios previstos para los sujetos, y con la importancia del conocimiento que se espere como resultado...
  - 3) Que la selección de los sujetos sea equitativa (el IRB debe tener en cuenta los objetivos de la investigación y cuestiones especiales que presente la investigación que trate con grupos vulnerables)
  - 4) Que se obtenga el C. I. de todos los posibles sujetos o de sus representantes legalmente autorizados... y se documente correctamente
  - 5) Que el plan de investigación, cuando proceda, tome los recaudos adecuados para cuidar los datos recogidos y garantizar la protección de los sujetos.
  - 6) Que se hayan tomado, cuando proceda, las medidas convenientes para proteger la intimidad de las personas y conservar el carácter confidencial de los datos.

#### DIRECTIVA 2001/20/CE Comité ético

- El Comité ético emitirá dictamen tomando en consideración:
  - a) La pertinencia del ensayo clínico y de su diseño;
  - b) La evaluación de los riesgos y los beneficios previsibles y las conclusiones son justificadas;
  - c) El Protocolo;
  - d) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores;
  - e) El manual del investigador;
  - f) La calidad de las instalaciones;

- g) la adecuación y exhaustividad de la información escrita que se proporcione al sujeto, así como el procedimiento, para que éste dé su consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas que no están en condiciones de dar su consentimiento informado;
- h) las disposiciones previstas para la reparación o indemnización en caso de lesión o muerte de un sujeto cuando ésta sea atribuible al ensayo clínico;
- i) seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador y del promotor;
- j) las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como el contrato previsto entre el promotor y el centro;
- k) las modalidades de reclutamiento de los sujetos

#### Comité de ética - Funcionamiento

- ❖ **Reuniones periódicas semanales/ quincenales**
- ❖ **Si algún miembro tiene conflicto de intereses con el estudio no debe participar en la discusión ni votar**
- ❖ **Criterios para Quorum y Votación (mayoría simple, consenso)**
- ❖ **Criterios para evaluación inicial y continua**

#### ICH - GCPs Procedimientos

- EL CEI debe establecer, documentar por escrito y seguir sus procedimientos que deben incluir:
  - 3.3.1 Determinación de su composición (nombres y formación/competencia de los miembros) y la autoridad bajo la cual está establecida.
  - 3.3.2 Programación, notificación a sus miembros y conducción de sus juntas.
  - 3.3.3 Revisión inicial y continua de los estudios.
  - 3.3.4 Determinación de la frecuencia de la revisión continua de los estudios, según sea el caso.
  - 3.3.5 Proporcionar, de acuerdo a los requerimientos regulatorios aplicables, una revisión y aprobación/opinión favorable rápida de algún(os) pequeño(s) cambio(s) en los estudios que están en proceso y que cuenten con la aprobación/opinión favorable del CRI/CEI.

#### 3.3.9 Asegurar que el CRI/CEI notificará rápidamente por escrito al

investigador/institución lo relativo a:

- (a) Sus decisiones/opiniones relacionadas con el estudio.
- (b) Los motivos de sus decisiones/opiniones.
- (c) Procedimientos para apelar sus decisiones /opiniones.

## Registros del Comité

- ICH-GCPs: por 3 años de terminado el estudio. Lista de miembros y SOPs a disposición de todas las partes
- CFR: idem. Detalla más la documentación que debe ser archivada.

## Comité de ética -Documentos

- ✦ POEs (SOPs): PÚBLICAS
- ✦ Cartas de aprobación con
  - ◊ Lista de documentos revisados correctamente identificados,
  - ◊ Constancia de Adherencia a las GCPs
  - ◊ Lista de miembros con detalles (profesión,, filiación Institucional, sexo)
- ✦ Archivo de toda la documentación
- ✦ Registros Escritos:
  - ◊ Minutas, O Libro de actas con discusión
  - ◊ Resultado de la votación

## Acciones administrativas hacia el Comité

- ICH-GCPs: No contempladas porque son Guías
- CFR: Desde inspección a descalificación o presentaciones judiciales civiles o penales

## De quién es responsabilidad que intervenga un Comité para los protocolos?

- ICH-GCPs
  - 4.4.1: Antes de iniciar un estudio, el investigador/institución deberá contar con la aprobación...
  - 4.4.3 Durante el estudio, el investigador/inst. debe proporcionar todos los documentos sujetos a revisión
- CFR 312.53 vii: el investigador debe comprometerse a que un IRB que cumpla con ...

## ICH-GCP

### Responsabilidades del patrocinante

- 5.11 Confirmación de Revisión por parte del CRI/CEI
- 5.11.1 El patrocinador deberá obtener del investigador/institución:
  - (a) El nombre y la dirección del CRI/CEI del investigador/institución.
  - (b) Una declaración del CRI/CEI de que está organizado y opera de acuerdo a la BPC y a las leyes y regulaciones aplicables
  - (c) Aprobación/opinión favorable del CRI/CEI documentada

## COROLARIOS

SI NO CUMPLE CON ESTOS CRITERIOS, NO CUMPLE CON GCPs.

Por lo tanto,

NO PUEDE FUNCIONAR COMO CEI Y DEBE INCORPORARSE OTRO CEI

PUEDE SEGUIR ACTUANDO SI ESE ES EL REQUISITO INSTITUCIONAL

O PUEDE DELEGAR EN OTRO CEI QUE SI CUMPLA CON LOS REQUERIMIENTOS DE GCPs

**Cual debería ser la relación del patrocinador y el CEI?**

- ❖ POEs (SOPs)
- ❖ Cartas de aprobación con
  - ❖ Lista de documentos revisados correctamente identificados,
  - ❖ Constancia de Adherencia a las GCPs
  - ❖ Lista de miembros con detalles (profesión,, filiación Institucional, sexo)?
    - ❖ Firmada por el ~~presidente?~~
    - ❖ ~~Listado de miembros que votaron y cual fue su voto?~~

**Cual debería ser la relación del patrocinador y el CEI?**

**FDA Information Sheets**

Sponsor Assurance that IRBs Operate in Compliance with 21 CFR Part 56

FDA regulations [21 CFR 312.23(a)(1)(iv)] require that a sponsor assure the FDA that a study will be conducted in compliance with the informed consent and IRB regulations. **This requirement has been misinterpreted to mean that it is a sponsor's obligation to determine IRB compliance with the regulations. This is not the case.** Sponsors should rely on the clinical investigator,...

An IRB must notify an investigator in writing of its decision to approve, disapprove or request modifications in a proposed research activity. This correspondence should be made available to the sponsor by the clinical investigator. In the Agency's view, this required documentation provides the sponsor with reasonable assurance...

**Cual debería ser la relación del patrocinador y el CEI?**

**FDA Information Sheets - FAQs**

**29. Does FDA expect the IRB chair to sign the approval letters?**

FDA does not specify the procedure that IRBs must use regarding signature of the IRB approval letter. The written operating procedures for the IRB should outline the procedure that is followed.

**Cual debería ser la relación del patrocinador y el CEI?**

**FDA Information Sheets - FAQs**

**22. Are sponsors allowed access to IRB written procedures, minutes and membership rosters?**

The FDA regulations do not require public or sponsor access to IRB records. However, FDA does not prohibit the sponsor from requesting IRB records. The IRB and the institution may establish a policy on whether minutes or a pertinent portion of the minutes are provided to sponsors.

- ❖ Puede el patrocinador Auditar al comité
- ❖ Puede el investigador ambas cosas

**NO**

**Ejemplo**

“EN NUESTRO COMITÉ SOMOS  
TODOS EXPERTOS  
CIENTÍFICOS. HEMOS  
INDICADO CAMBIOS EN  
PROTOCOLOS PROVENIENTES  
DE EEUU QUE HAN SIDO  
APROBADOS”

ESTE COMITÉ CUMPLE CON GCPs????

Revisión Continua  
Cómo manejarse con la documentación y la comunicación

Hay Documentos que requieren  
PRESENTACIÓN

Hay Documentos que requieren  
APROBACIÓN

DIFERENCIA SUSTANCIAL

## COROLARIOS

**EL COMITÉ DEBE SER EFICIENTE!!!!!!!!!!!!**

**El comité de ética (que es responsabilidad del investigador) es muy importante para el investigador**

**EL CUMPLIMIENTO O INCUMPLIMIENTO DEL INVESTIGADOR DEPENDE EN PARTE DE SU CONOCIMIENTO DE LOS PROCEDIMIENTOS DEL COMITÉ**

**LOS INVESTIGADORES DEBEN CONOCERLOS Y CONOCER SUS PROCEDIMIENTOS !!!!!!!**

## Perspectiva Internacional

**Están realmente protegidos los sujetos en investigación?**

**Por quién?**

**De qué manera?**

## Situación de los IRB (CEI) en EEUU

- June 1998 IG Reports :
    - IRB: The Emergence of Independent Boards
    - "IRBs: A Time for Reform"
  - Han habido muchos cambios en el contexto de investigación
  - Revisan demasiado, en demasiado poco tiempo, con demasiada poca experiencia
  - Realizan mínima revisión continua después de aprobado el protocolo
  - Presentan conflictos de interés que amenazan su independencia
  - Proveen poco entrenamiento a los investigadores y a sus propios miembros
  - Ni los propios IRB ni el HHS dedican mucho esfuerzo a evaluar su desempeño
- CRISIS EN EL SISTEMA?**

## Situación de los CEI en Europa

**NO HAY SISTEMAS MONTADOS PARA EL MONITOREO DE LOS COMITÉS QUIÉN ASEGURA QUE FUNCIONEN BIEN?**

Applied Clin Trials 30-34, Mayo 2003



protección de los sujetos en la actualidad?

- ◊ Estableciendo más instancias de control inicial? Y sobre todo, instancias de aprobación estatal directa a las investigaciones?
- ◊ Aceptando solo Comités locales de la institución/jurisdicción
- ◊ Con CAPACITACIÓN DE INVESTIGADORES?
- ◊ Con mayor involucramiento institucional que controle la tarea de los comités?
- ◊ Evaluando el Conflicto de interés?
- ◊ Con monitoreo ético?
- ◊ Certificando a los miembros de los comités?
- ◊ Acreditando la tarea de los Comités?

MUCHAS GRACIAS POR SU  
ATENCIÓN