

## **El futur dels comitès ètics d'investigació clínica. Nova regulació en desenvolupament**

Milagros Alonso

Servei de Farmacologia Clínica. CEIC i CEA. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

En l'actualitat els comitès ètics d'investigació clínica (CEIC) són els únics òrgans a Espanya que avaluen projectes de recerca biomèdica. Per bé que la seva regulació deriva del Reial decret (RD) 2003/2004, de 6 de febrer, que fa referència únicament als assaigs clínics (AC) amb medicaments i productes sanitaris (PS), aquests organismes independents avaluen també qualsevol projecte de recerca que impliqui persones, les seves mostres biològiques o les seves dades personals.

Encara que a Catalunya la normativa autonòmica d'acreditació dels CEIC (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) ja inclou entre les funcions d'aquests comitès l'avaluació metodològica, ètica i legal dels estudis postautorització de medicaments, dels estudis farmacogenòmics i farmacogenètics i "d'altres" projectes de recerca biomèdica, és la Llei 14/2007, de 3 de juliol, d'investigació biomèdica (LIB) la que preveu la creació dels comitès d'ètica de la investigació (CEI) com a organismes col·legiats independents i qualificats que han de garantir l'adequació dels aspectes metodològics, ètics i jurídics de la recerca que impliqui intervencions en éssers humans o la utilització de mostres biològiques d'origen humà. En l'article 12, a més d'aquestes funcions relacionades amb l'avaluació i la supervisió de la recerca que es realitzi en el seu propi centre, se'ls atribueixen altres funcions, com el desenvolupament de codis de bones pràctiques de recerca científica d'acord amb les directrius i els principis generals fixats pel Comitè de Bioètica d'Espanya.

La mateixa LIB estableix de manera explícita, en la disposició transitòria tercera, que els CEIC deixaran d'existir a partir del moment en què es constitueixin els CEI i que fins que aquests comitès es constitueixin, i en espera de la normativa de desenvolupament de la llei esmentada, els CEIC que estiguin acreditats en els centres que realitzin recerca biomèdica podran assumir-ne les competències.

Estem, per tant, en aquests moments, en espera de la normativa de desenvolupament dels CEI a partir de la LIB, cosa que coincideix, a més, amb canvis normatius en la regulació de la recerca clínica amb medicaments en l'àmbit europeu (Proposta de reglament del Parlament Europeu i del Consell sobre els assaigs clínics de medicaments d'ús humà, pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE<sup>1</sup>) i estatal (Projecte de reial decret pel qual es regulen els assaigs clínics amb medicaments, els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments i el registre d'estudis clínics<sup>2</sup>).

Aquestes disposicions marcaran l'esdevenidor dels actuals CEIC en un futur més o menys immediat.

El reglament, que previsiblement sortirà a la llum a mitjan 2014, implicarà canvis en el funcionament dels CEI, en la mesura que estableix un nou procediment d'autorització d'assaigs clínics amb medicaments a la Unió Europea. El RD, per la seva banda, haurà d'adaptar la legislació espanyola als canvis introduïts en l'àmbit europeu i a més definirà, pel fet de tractar-se d'una àrea de competència exclusivament estatal, les funcions, la composició i les normes generals de funcionament dels comitès d'ètica de la investigació amb medicaments (CEIM). El desenvolupament reglamentari de la LIB, en fase d'esborrany preliminar i que es du a terme en paral·lel al reial decret d'assaigs clínics i de manera coordinada entre l'Institut de Salut Carlos III i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), haurà de definir el marc global d'actuació dels CEI i de l'autoritat nacional dels CEI.

## **Proposta de reglament del Parlament Europeu i del Consell sobre els assaigs clínics de medicaments d'ús humà, pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE (en fase d'esborrany)**

El reglament comportarà, sense cap mena de dubte, canvis importants en el funcionament i les responsabilitats dels actuals CEIC, i exigirà una nova forma d'interacció amb l'autoritat sanitària.

Amb l'objectiu de fomentar la recerca clínica, proposa la simplificació del procediment d'avaluació i autorització d'assaigs clínics a la Unió Europea mantenint el màxim nivell de seguretat dels pacients i de fiabilitat i consistència de les dades.<sup>3</sup> Estableix, a més, procediments d'autorització diferents segons el risc de l'assaig i introdueix el concepte d'assaigs clínics amb intervencions de "poca intensitat".

Pretén, amb això, corregir els defectes atribuïts a la Directiva 2001/20/CE sobre assaigs clínics, molt criticada per tots els sectors involucrats en la recerca clínica i a la qual es responsabilitza, des de la indústria,<sup>4, 6</sup> la recerca acadèmica<sup>5, 6</sup> i fins i tot els pacients,<sup>1</sup> de la pèrdua de competitivitat europea en l'àmbit de la recerca clínica, del descens de sol·licituds d'autorització d'assaigs clínics en l'àmbit europeu, del fet d'incrementar els costos de la seva realització derivats de les necessitats de gestionar un procediment d'autorització excessivament complex i heterogeni,<sup>6</sup> i d'allargar el temps mitjà necessari per poder iniciar un assaig clínic multicèntric.<sup>7, 8</sup>

A grans trets, el que proposa el reglament és la presentació electrònica de l'expedient de sol·licitud d'autorització per mitjà d'un portal únic per a tots els estats membres (EM) participants i un sistema de cooperació per a l'avaluació entre els diferents estats. D'aquesta manera, es pretenen garantir unes normes de realització d'AC idèntiques a tota la UE i un resultat únic d'avaluació, la qual cosa facilitaria la realització d'assaigs clínics multiestatals.

Defineix, també, quins aspectes d'un AC han de ser avaluats de manera cooperativa entre els estats membres (part I de la documentació) i aquells que ha d'avaluar cada EM pel fet de tractar-se d'aspectes de caràcter intrínsecament nacional, com la responsabilitat pels danys que els participants puguin sofrir o les normes per

determinar el representant legal dels menors i incapacitats, o de caràcter purament ètic, com els aspectes relatius al consentiment informat (part II de la documentació).

No obstant això, el reglament deixa a criteri de cada EM l'organització interna d'un sistema (organismes que hi participen, distribució de tasques, etc.) que garanteixi l'avaluació independent i de qualitat en els termes que s'estableixen en el document.

**Projecte de reial decret pel qual es regulen els assaigs clínics amb medicaments, els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments i el registre d'assaigs clínics (en fase d'esborrany)**

El projecte de RD estableix el procediment d'autorització d'AC amb medicaments i PS, i proposa l'existència de comitès d'ètica de la investigació amb medicaments (CEIM), és a dir, comitès ètics de recerca acreditats específicament per a l'avaluació d'aquest tipus de projectes.

Proposa un procediment d'autorització àgil i coordinat entre el CEIM i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) que eviti duplicitats en l'avaluació, que faciliti el dictamen únic en el cas d'estudis multicèntrics i permeti disposar d'una posició comuna per a Espanya quan es tracti d'assaigs clínics multiestatals.

Un altre aspecte nou és la proposta d'un procediment d'autorització diferent segons el risc per als subjectes que participin en l'assaig. Els AC amb medicaments de baix risc (aquells en els quals els medicaments s'utilitzen d'acord amb l'autorització de comercialització o el seu ús constitueix un tractament estàndard i els procediments comporten un risc i una càrrega addicionals mínims per a la seguretat dels subjectes) seran avaluats únicament pel CEIM, que haurà d'ajustar-se a uns terminis més curts.

## **Normativa dels comitès d'ètica de la investigació (CEI) a partir del desenvolupament de la LIB**

De forma paral·lela i coordinada es porta a terme (encara en fase preliminar, sense que es disposi, de moment, de cap document públic) el desenvolupament de la LIB, que proposa l'existència de dos tipus de comitès encarregats de vetllar pel respecte de la dignitat, els drets, la seguretat i el benestar dels subjectes que participen en projectes de recerca: els comitès d'ètica de la investigació (CEI), que tindrien una acreditació general per a l'avaluació de projectes de recerca que no siguin AC amb medicaments o productes sanitaris, i uns altres que haurien de complir, a més, uns requisits addicionals (definites en el Reial decret d'AC) i que tindrien competència en l'avaluació de tota la recerca biomèdica, incloent-hi els AC amb medicaments.

Aquests comitès (CEI o CEIM) dels centres que realitzin recerca biomèdica hauran d'estar acreditats pels òrgans competents de les comunitats autònomes (o de l'Administració general de l'Estat en els centres que en depenguin), que podran afegir els requisits que considerin convenient als mínims establerts en la normativa de desenvolupament de la LIB o en el Reial decret d'AC.

No es tractaria, per tant, de duplicar funcions o d'augmentar el nombre de comitès, sinó de la coexistència de dos tipus de comitès d'ètica de la recerca amb competències diferents segons el perfil de recerca biomèdica que es realitzi en el centre on es constitueixin.

Un aspecte molt important, pendent també de desenvolupament i que, sens dubte, haurà d'abordar aquesta normativa, és el que fa referència a l'autoritat nacional amb responsabilitat en la coordinació i la supervisió dels comitès.

### **Repercussions de la nova normativa en el funcionament dels CEI**

En resum, i sense oblidar que els documents dels quals disposem actualment no són definitius, els canvis que el nou marc normatiu podria introduir en diferents aspectes relacionats amb els CEI serien els següents:

**Acreditació:** tot sembla indicar que la legislació que desenvolupi la LIB establirà uns requisits generals per a l'acreditació dels CEI, i el RD d'assaigs clínics, uns requisits

específics addicionals que hauran de complir els CEIM, és a dir, aquells CEI acreditats per a l'avaluació de qualsevol projecte de recerca biomèdica, incloent-hi els AC amb medicaments i productes sanitaris. L'acreditació de tots dos comitès l'assumiran, com fins ara, les comunitats autònomes, que podran establir, segons el seu criteri, condicions complementàries d'acreditació.

**Composició:** no es coneixen encara els criteris generals que s'establiran en el desenvolupament normatiu de la LIB, però el projecte de RD no comporta grans modificacions respecte de l'actual composició dels CEIC, pel que fa al nombre i la competència dels seus membres. No obstant això, sí que especifica que almenys la meitat han de ser independents dels centres on es realitza la recerca que requereixi l'avaluació per part del comitè. No queda gaire clar a què es refereix quan diu "independents", ja que no s'hauria de posar en dubte la independència del comitè, per més que la majoria dels seus membres fossin professionals de la institució. Això podria representar una dificultat important perquè hi participin membres amb experiència i formació òptimes, que, sense pertànyer al centre, puguin i estiguin disposats a col·laborar amb el CEI adaptant-se al ritme de treball que exigeix complir amb els terminis estrictes que proposa la futura normativa.

Un altre requisit nou per als CEIM, i que també hauria de definir-se millor, és la incorporació d'un membre que representi els interessos dels pacients.

**Funcions:** a més de les funcions que els CEIC tenen assumides actualment, el nou RD comporta més responsabilitat dels CEIM pel fet que hi recau no solament l'avaluació "en exclusiva" dels AC de baix risc, sinó també l'obligació de comunicar a l'AEMPS si està d'acord o no amb la classificació que ha fet el promotor respecte d'aquesta qüestió.

El projecte de RD no fa referència, en cap moment, a l'avaluació pels CEIM d'aquells aspectes de caràcter eminentment local que consten en la part II de la documentació de l'assaig (idoneïtat de l'investigador, dels col·laboradors i de les instal·lacions, pla previst per al reclutament dels subjectes, etc.).

A més, d'acord amb la LIB, s'atribueix també als CEI la funció de desenvolupar i de vetllar pel compliment dels codis de bones pràctiques de recerca científica, d'acord amb les directrius i els principis generals fixats pel Comitè de Bioètica d'Espanya.

**Funcionament:** és previsible que les institucions que realitzen assaigs clínics amb medicaments disposin de comitès acreditats com CEIM responsables de l'avaluació de tota la recerca biomèdica que es realitzi al centre.

Es preveuen canvis quant a l'avaluació i l'aprovació de la recerca diferents dels assaigs clínics amb medicaments, que haurien d'adaptar-se al procediment de dictamen únic que proposa la LIB.

Però el que sens dubte repercutirà especialment en el funcionament dels comitès és l'obligació d'ajustar-se a la norma per a l'avaluació d'assaigs clínics amb medicaments i productes sanitaris. Per a aquests estudis, el RD proposa un procediment que no estableix un termini d'entrada definit i amb un calendari que depèn de la data de recepció d'una sol·licitud d'avaluació vàlida, tot això, amb uns terminis d'avaluació molt curts i en estreta col·laboració amb l'AEMPS. La flexibilitat que requereix aquest procediment a demanda i la interacció i l'intercanvi d'informació amb promotors i l'autoritat sanitària (que es reflectirà en un "memoràndum de col·laboració") faran necessari un canvi en la manera de funcionar i l'existència d'estructures estables de suport als CEIM.

**Finançament:** l'adaptació a la nova normativa comporta l'existència d'"una secretaria tècnica professional i estable en l'organigrama de la institució a la qual està adscrit el CEIM", amb unes instal·lacions, un equipament i un pressupost que permeti als CEIM exercir adequadament les seves funcions en els terminis específics estipulats. Això sí, sense que es pugui demanar al promotor el pagament de taxes "en relació amb el compliment de les funcions del CEIM". Encara que aquest aspecte ja estava inclòs en l'anterior legislació, és un tema no resolt en absolut i que requerirà el compromís de les autoritats i de les institucions per poder donar-hi compliment.

Referències bibliogràfiques:

- 1 Comissió Europea. Proposta de reglament del Parlament Europeu i del Consell sobre els assaigs clínics de medicaments d'ús humà, pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE. Brussel·les: COM 2012 (17 de juliol); 369 final. Disponible a:  
[http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012\\_07/proposal/2012\\_07\\_proposal\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_es.pdf)
- 2 Projecte de reial decret pel qual es regulen els assaigs clínics amb medicaments, els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments i el registre d'estudis clínics. 2013 (17 de maig). Disponible a:  
<https://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>
- 3 Diari Oficial de la Unió Europea. Dictamen del Comitè Econòmic i Social Europeu sobre la Proposta de reglament del Parlament Europeu i del Consell sobre els assaigs clínics amb medicaments d'ús humà, i pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE. COM 2012; 369 final – 2012/0192 (COD). Disponible a:  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:044:0099:0103:ES:PDF>
- 4 Bilbault P, Belorgey C, Zannad F, Golinelli D, Pletan Y, participants of Round Table n 4 of Giens XXV Clinical Trials Legislation – Preparing for the Revision of the European Directive Scheduled for 2011. *Thérapie*. 2010; 65 (4): 301-8.
- 5 Pehboeck D, Hohrieder M, Wenzel V, *et al*. Submission of clinical studies to ethics committees or clinical trials registers – the authors' point of view. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 713-6.
- 6 European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP). Impact on clinical research of european legislation. Disponible a:  
[http://www.efgcp.be/downloads/icrel\\_docs/Final\\_report\\_ICREL.pdf](http://www.efgcp.be/downloads/icrel_docs/Final_report_ICREL.pdf)
- 7 Comissió Europea. Assessment of the functioning of the “Clinical Trials Directive” 2001/20/EC. Public consultation paper. Brussel·les: 2009 (9 d'octubre). Disponible a:  
[http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009\\_10\\_09\\_public-consultation-paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public-consultation-paper.pdf)
- 8 Kubiak C, De Andres-Trelles F, Kuchinke W, *et al*. Common definition for categories of clinical research: a prerequisite for a survey on regulatory requirements by the European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). *Trials*. 2009; 10: 95-101.