

Hacia la consolidación del dictamen único en investigación biomédica

Sarahí Valdez Acosta, María Ugalde Diez, María del Puy Goyache Goñi y Montserrat Pilas Pérez
CEIm Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

INTRODUCCIÓN

Toda investigación biomédica que se realiza con seres humanos requiere la autorización de un Comité de Ética de la Investigación (CEI) y en el caso de ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, así como la evaluación de estudios observacionales con medicamentos (EPA) es necesario que el CEI esté acreditado como Comité para la Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). La finalidad de estos Comités (CEI/CEIm) es velar por el bienestar del sujeto participante en la investigación, la protección de sus derechos y su seguridad.

La normativa que regula la investigación biomédica ha sufrido cambios sustanciales en los últimos 15 años, de manera diferente según el tipo de estudio. Esto ha conllevado que la forma de intervenir de los CEI en la evaluación de estudios multicéntricos haya sido diferente, pudiendo aceptar, o no, el dictamen de otro comité¹. Estos cambios también han llevado a la transformación de los antiguos Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) a que se acrediten como CEI o CEIm.

La cronología de dictamen único en España según tipo de estudio ha sido:

- 1 “Ensayos clínicos con medicamentos”. Con la entrada en vigor del Real Decreto 1090/2015² se consolida y se hace realidad el dictamen único y vinculante.
- 2 “Estudios observacionales con medicamentos” denominados estudios post-autorización (EPA), se encuentran regulados por la Orden SAS/3470/2009³ en la que se indica la necesidad de que sean evaluados por un comité y en el documento de preguntas y respuestas⁴ publicado por la AEMPS se añade que el dictamen favorable de un EPA por un CEIC debe ser reconocido por las autoridades competentes, gerencias y otros CEIC.

En el Real Decreto de Farmacovigilancia⁵ que entró en vigor en el 2013 ya se instaura formalmente el dictamen único de los CEIC/CEI para estudios observacionales.

- 3 En marzo del año 2018 se elabora un borrador de Real Decreto de Estudios Observacionales⁶ cuyo propósito es simplificar los trámites, reducir el tiempo para la aprobación e inicio de los estudios y promover la investigación clínica de calidad (independiente). En este borrador se hace referencia al dictamen único, para este tipo de estudios, pero el borrador ha estado sujeto a alegaciones por parte de la comunidad científica y en la actualidad aún no está vigente y por tanto el dictamen único no está totalmente implantado.

“Otros proyectos de investigación”. Con la publicación de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB)⁷ se vino a cubrir un vacío existente en relación a la investigación sin medicamen-

tos ni productos sanitarios, siendo objeto de la misma regular, entre otros, los proyectos que impliquen procedimientos invasivos y la obtención y uso de muestras biológicas, junto con el Real Decreto 1716/2011 sobre Biobancos⁸.

La LIB menciona (artículo 16) que un CEI debe evaluar este tipo de proyectos y emitir un dictamen, garantizando, en aquellos casos en los que el proyecto se realice en varios centros, la unidad de criterio y la existencia de un informe único.

Sin embargo no ha habido un desarrollo normativo de la LIB, y no está claro cómo deben actuar los CEI. En los proyectos multicéntricos hay CEI que aceptan el dictamen único y otros lo evalúan nuevamente. Esto está creando problemas por la solicitud al promotor de diferentes aclaraciones según los comités y la dificultad de tener clara cuál es la versión vigente.

Además, es frecuente que en los dictámenes de los CEI no aparezcan versiones de los documentos, de manera que cada centro puede estar utilizando diferentes versiones de los protocolos y hojas de información para el participante. Por otro lado, no se suele indicar en los dictámenes los centros participantes por lo que se pierde el control de otras evaluaciones y su seguimiento, con el perjuicio que esto supone a la equidad y a la seguridad de los participantes incluidos en el estudio.

El Real Decreto de Biobancos también establece la necesidad de un dictamen favorable del comité del centro donde se vayan a utilizar las muestras o, en su defecto, del comité al que esté adscrito el centro para el que preste servicios la persona responsable de la investigación.

En conclusión está claramente establecido el dictamen único y vinculante en los ensayos clínicos con medicamentos/investigación clínica con productos sanitarios, no así en los EPA y proyectos de investigación por no estar totalmente desarrollada la legislación aplicable en este tipo de estudios, aunque sería lo deseable.

Para conocer la situación actual del dictamen único en España se elaboró una encuesta (Anexo 1) en octubre de 2019 dirigida a las secretarías técnicas de los 90 CEIm acreditados, con el objetivo de conocer la realidad de la aceptación o no del dictamen único enfocado a EPA y proyectos de investigación.

RESULTADOS

De los 90 CEIm acreditados en España, 66 secretarías técnicas (secretario y/o presidente) han contestado la encuesta, lo que representa el 73,7 % de los CEIm, estando representadas el 94% de las Comunidades Autónomas (CCAA).

Los resultados de la encuesta han sido los siguientes:

A la pregunta sobre cuál es el número de miembros del Comité que evalúa un determinado protocolo, el 83% indica que el número de evaluadores no depende de la carga de trabajo.

Existe una gran variabilidad en el número de evaluadores por estudio según los comités: Una media del 33 % de los CEIm indica que un ensayo clínico es evaluado por 1 o 2 miembros y un 26% indica que es evaluado por todos los miembros del CEIm.

En el caso de EPA y Proyectos de Investigación un 44% de CEIm indican que este tipo de estudios son evaluados por 1-2 miembros y el 23% por todos los miembros del CEIm.

Tabla 1. Número de evaluadores por CEIm según los diferentes tipos de estudios

Nº evaluadores	EPA	Proyectos de Investigación
1-2 miembros	27 (41%)	31 (48%)
3-5 miembros	18 (28%)	15 (23%)
6-9 miembros	5 (8%)	4 (6%)
10 y más	15 (23%)	15 (23%)

Centrándonos en EPA: el 64% de Comités indican que aceptan el dictamen emitido por otro CEIm y solo valoran los aspectos locales de su centro, mientras que un 36% lo evalúa nuevamente. En referencia a Proyectos de Investigación un 50% de comités acepta el dictamen de otro CEIm/CEI y un 50% no lo acepta y lo evalúa nuevamente.

En relación a la intervención de las CCAA en las evaluaciones, un 32% de comités responde que es suficiente con la evaluación de un CEIm, y el 68% considera que al menos debe participar una CCAA en la evaluación de cada protocolo.

A la pregunta sobre el número de EPA y proyectos evaluados durante el año 2018 por el CEIm, la respuesta indica que existe una amplia variabilidad en la carga de trabajo. Esta cifra varía desde 1 hasta 108 EPA con una media (\pm DE) de 26,48 (\pm 23,44) y de 2 a 610 Proyectos de Investigación con una media de 142,37 (\pm 139,11).

Las principales observaciones mencionadas en las respuestas de los CEIm encuestados han sido:

- La necesidad de trabajar sobre un modelo de dictamen único, que incluya centros e investigadores principales así como las versiones de los documentos. Esto puede realizarse a través del desarrollo de la LIB o un grupo de trabajo de CEIm, que llegue a un consenso para que pueda ser aplicado por todos los Comités
- Deberían fijarse unos criterios específicos comunes de evaluación establecidos en los Protocolos Normalizados de Trabajo (PNT) que incluya:
 - Número de evaluadores por protocolo.
 - Perfiles concretos de evaluadores según proyectos.
 - Establecer funciones específicas de las Secretarías Técnicas para facilitar el trabajo de evaluación de los comités.
- Algunos comités justifican la reevaluación de un proyecto/EPA ya aprobado amparándose en aspectos locales para dar respuesta a las gerencias.
- Al estar las competencias transferidas el gasto se imputa a cada CCAA por lo que la decisión de aprobación no es unánime, dependiendo no del protocolo en sí, sino de los procedimientos de actuación de cada CCAA.
- Un problema frecuentemente detectado: un proyecto multicéntrico evaluado por un CEIm, se presenta al resto de CEIm de los centros donde se llevará a cabo el estudio y en algunos de ellos se evalúa nuevamente el proyecto y se pueden solicitar cambios en los documentos

no estableciendo una comunicación de retorno con el CEIm que lo evaluó inicialmente. Por lo que no se tiene constancia de que versión de protocolo es la que realmente está en marcha, ni tampoco de la versión de la Hoja de información para el participante.

Por último enviamos un correo electrónico a los puntos de contacto de las CCAA para conocer la situación real de los CEI acreditados o no acreditados pero en funcionamiento, evaluando proyectos de investigación. La respuesta se refleja en la siguiente tabla:

Tabla 2. Distribución de CEI por Comunidades Autónomas

CCAA	Número actual de CEI
Cantabria	0
Navarra	2
Andalucía	3
Galicia	3
Canarias	0
Castilla y León	0
Asturias	0
Madrid	2
Baleares	0
Cataluña	5
País Vasco	5
Castilla la Mancha	1
Extremadura	1
Murcia	No contesto
Aragón	No contesto
Comunidad Valenciana	No contesto

Según la última actualización del Listado de Comités de Ética de la Investigación⁹ que pueden evaluar estudios clínicos (ensayos clínicos o estudios observacionales) con medicamentos o con productos sanitarios Versión 11, de 13 de febrero de 2020 Publicado por la AEMPS hay 32 Comités de ética de la Investigación

DISCUSIÓN

Actualmente hay variabilidad en la aceptación del dictamen único para EPA y proyectos de investigación por los CEIm, llegando a reevaluarse el 50% de los proyectos y el 36% de EPA.

Para avanzar y solventar esta situación sería necesario: un desarrollo normativo y/o crear grupos de trabajo entre CEIm /Autoridades y establecer criterios prácticos comunes para el reconocimiento de un modelo de dictamen único, para cualquier tipo de investigación biomédica independientemente de la legislación a la que esté sometida. Este dictamen debe incluir: centros, investigador principal y versiones de hoja de información para el participante y protocolo. Todo ello de manera similar a como se ha realizado con los ensayos clínicos con medicamentos.

Por nuestra experiencia consideramos importante que un protocolo sea evaluado por varios miembros del CEIm, al menos cuatro además de los miembros legos (que sólo evalúan las hojas de información al participante). Ello implica que según el número de protocolos totales a evaluar en una reunión, variará el número de evaluadores para cada uno de los protocolos. La finalidad de que haya un mínimo de evaluadores enriquece el proceso de evaluación en profundidad.

Consideramos que es muy importante potenciar las funciones de las secretarías técnicas en las que actualmente trabajan profesionales técnicos (farmacólogos, farmacéuticos, biólogos u otros perfiles) para facilitar la labor del CEIm en relación a la evaluación de proyectos y EPA. Estas deben desarrollar funciones específicas para revisar y evaluar proyectos, modificaciones, aclaraciones menores o mayores que, aunque se mencionen en reunión, no sea estrictamente necesario enviar a los miembros para evaluar. Ejemplos: estudios retrospectivos de revisión de historias clínicas, ampliaciones de centros, respuestas a cambios de investigador principal, etc. Esta evaluación por parte de la Secretaria Técnica, debe estar recogida en los PNTs del Comité aprobados en reunión plenaria.

Como conclusión creemos que para que el dictamen único sea una realidad es necesario un esfuerzo común de todos los CEIm, establecer criterios uniformes de evaluación, modelos de dictamen y el reconocimiento mutuo entre comités para cualquier tipo de investigación biomédica que incluya EPA y proyectos de investigación.

REFERENCIAS

1. Lourdes Cabrera García, María Ugalde Diez y María del Puy Goyache Goñi. Hacia un dictamen único real para todos los estudios multicéntricos de investigación biomédica. ICB digital 2016; Número 98, septiembre 2016. Disponible en: <http://www.se-fc.org/index.php/icb-digital/numeros-anteriores/120-icb-digital/numeros-anteriores/ano-2017/icb-102-mayo-2017/482-anyo-2016>
2. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307 de 24/12/2015, p. 121923-64. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090>
3. Orden SAS/3470/009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm. 310 de 25/11/2009. p. 109761-75. https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacovigilancia/rcl_2009_2577.pdf?x86853
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la Orden SAS/3470/2009 [consultado el 04 de junio 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios- PA_orden-SAS-3470-2009.pdf.
5. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27/07/2013. p.55066-92 <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>
6. Borrador de Real Decreto por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos. <https://www.msccbs.gob.es/normativa/audiencia/docs/RdEstudiosObservacionalesMedicamentos.pdf>
7. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159 de 4/07/2004; p. 28826-48. <https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14>

8. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de la muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE núm. 290 de 2/12/2011. p. 128434–54. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2011/11/18/1716>
9. Listado de Comités de Ética de la Investigación que pueden evaluar estudios clínicos (ensayos clínicos o estudios observacionales) con medicamentos o con productos sanitarios Versión 11, de 13 de febrero de 2020; sustituye a la versión 10, del 14 de diciembre de 2018 Fecha de publicación: 13 de febrero de 2020 <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/listado-comites-investigacion-clinica.pdf>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi

Anexo 1: Encuesta realizada a CEIm acreditados

1. El número de miembros que evalúa un protocolo/estudio (cualquier tipo) ¿depende o no del número de protocolos a evaluar en la reunión?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2. En general:		
a. En el caso de ensayos clínicos con medicamentos, ¿cuántos miembros evalúan la parte I?	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> ≥10 <input type="checkbox"/>	
b. En el caso de ensayos clínicos con medicamentos, ¿cuántos miembros evalúan la parte II que incluye la HIP?	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> ≥10 <input type="checkbox"/>	
c. En estudios observacionales (EPA) ¿cuántos miembros del comité lo evalúan?	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> ≥10 <input type="checkbox"/>	
d. En el caso de proyectos de investigación, ¿cuántos miembros del comité lo evalúan?	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> ≥10 <input type="checkbox"/>	
3. Centrándonos en EPA y proyectos de investigación:		
3.1 Cuando recibís un EPA aprobado por un CEIm acreditado podéis indicarnos que trámites realizáis		
a. Aceptáis el dictamen de ese CEIm	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
b. Lo evaluáis nuevamente	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
c. Valoráis únicamente los aspectos locales y emitís un informe de viabilidad en el centro	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.2 Cuando recibís un Proyecto de investigación aprobado por otro comité podéis indicarnos que trámites realizáis		
a. Aceptáis la aprobación de un CEIm acreditado	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
b. Aceptáis la aprobación de un CEI	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
c. Lo evaluáis nuevamente	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
d. Valoráis únicamente los aspectos locales y emitís un informe de viabilidad en el centro	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

4. En relación a estudios observacionales de seguimiento prospectivo después de tener una evaluación favorable de un CEIm acreditado, considerarías que debe evaluarlo también:

a. Una única Comunidad Autónoma SI NO

b. Todas las Comunidades Autónomas que participen en el estudio SI NO

c. Suficiente con la evaluación del CEIm SI NO

5. En referencia al año 2018 nos podríais indicar

d. Número de EPA evaluados por el CEIm

e. Número de Proyectos evaluados por el CEIm

5.1 Principales observaciones para debatir sobre dictamen único de EPA y proyectos de investigación:
