

## Hacia un dictamen único real para todos los estudios multicéntricos de investigación biomédica

Lourdes Cabrera García, María Ugalde Díez y María del Puy Goyache Goñi

CEI Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) evalúan un gran número de proyectos de investigación biomédica que tienen en común que implican seres humanos, y abarcan desde aquellos que conllevan intervenciones de distinta naturaleza (medicamentos, procedimientos invasivos...) a los que utilizan muestras biológicas y datos personales asociados. Todos estos proyectos se deben realizar de acuerdo a unas directrices éticas internacionalmente aceptadas y a la normativa legal vigente, esta última de obligado cumplimiento<sup>1</sup>.

Esta normativa que regula la investigación biomédica ha experimentado un notable desarrollo en los últimos 10-15 años, y posee un denominador común: la necesidad de la autorización por un CEI acreditado de cualquier estudio o proyecto de investigación, tras una minuciosa evaluación previa.

En enero de 2016 entró en vigor el nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos con Medicamentos 1090/2015, en el que se establece que la finalidad del CEI es *velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación*<sup>2</sup>. Este Real Decreto al igual que el anterior de año 2004, establece el dictamen único para todo el territorio español de un único CEI, independientemente de los centros en los que se ponga en marcha el ensayo clínico con medicamentos, aunque con importantes diferencias entre ambas legislaciones como se verá a continuación.

Aunque el procedimiento para emitir el dictamen único está claramente establecido en el caso de la evaluación y autorización de un ensayo clínico con medicamentos; en general en el caso de proyectos de carácter multicéntrico que no sean ensayos, no existen unas directrices tan claras a este respecto, aunque tampoco existe ninguna razón que indique que sea necesaria una evaluación y autorización por cada centro implicado y no un dictamen único al igual que en los ensayos clínicos con medicamentos.

### CRONOLOGÍA DEL DICTAMEN ÚNICO, SEGÚN EL TIPO DE ESTUDIO

En el año 2004, con la entrada en vigor del Real Decreto de ensayos clínicos con medicamentos<sup>3</sup> se introdujo el concepto de "dictamen único" por estado miembro en el caso de los estudios multicéntricos, que supuso una importante novedad respecto a su predecesor, el RD 561/1993. Cada uno de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) implicados, evaluaban los aspectos locales en su centro (idoneidad de las instalaciones, del equipo investigador, etc.) además de cualquier otro aspecto que considerara relevante. Con el resultado de la evaluación se elaboraba un informe y se remitía al CEIC que actuaba como comité de referencia, siendo éste el responsable de emitir el mencionado dictamen único. Sólo las consideraciones de los CEIC implicados sobre los aspectos locales eran vinculantes a la hora de dictaminar sobre el ensayo clínico. No obstante este procedimiento no estuvo exento de controversias entre los

CEIC. En una encuesta publicada sólo un año después de la entrada en vigor, los comités mantenían opiniones encontradas en cuanto a la forma de actuación (integrar todas las opiniones, actuar de manera autónoma...) a la hora de emitir dictamen<sup>4</sup>. Es por ello que aunque el dictamen único supuso un cambio conceptual importante, con una finalidad clara de simplificar los procedimientos de autorización, estuvo sujeto a mucha controversia debido a la amplia variabilidad y discordancia de fondo en las evaluaciones de los CEIC implicados en un ensayo clínico, lo que dificultaba el reconocimiento del dictamen final del comité de referencia por parte del resto de los CEIC implicados<sup>5</sup>.

Tres años más tarde se publicó la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB) que vino a cubrir un vacío existente en relación a la investigación sin medicamentos, siendo objeto de la misma regular, entre otros, los proyectos que impliquen procedimientos invasivos y la obtención y uso de muestras biológicas<sup>6</sup>. De acuerdo a esta ley vigente (artículo 16), un Comité de Ética de la Investigación (CEI) debe evaluar este tipo de proyectos y emitir un dictamen favorable, 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. Si bien no existe un desarrollo normativo de la LIB, y no se ha establecido un procedimiento sobre la emisión del dictamen único en caso de proyectos multicéntricos, parece razonable que cualquier investigación de esta naturaleza pueda ponerse en marcha en distintos centros si cuenta con un dictamen favorable de un CEI acreditado. Correspondería al CEI de cada centro hacer la valoración de la idoneidad del investigador y su equipo.

Las investigaciones donde se obtengan y utilicen muestras biológicas, además de estar al amparo de la LIB, se encuentran reguladas por el Real Decreto 1716/2011<sup>7</sup>. En este decreto se establece la necesidad de un dictamen favorable del CEI 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. Por tanto en aquellos proyectos multicéntricos, generalmente coordinados por un investigador responsable del proyecto, es suficiente con el dictamen favorable de un único CEI.

Los estudios observacionales con medicamentos, denominados estudios post-autorización (EPA), se encuentran regulados por la Orden SAS/3470/2009<sup>8</sup>. De acuerdo a esta norma todos los estudios posautorización de tipo observacional deben ser sometidos a la consideración de un Comité de Ética de la Investigación, acreditado de España, con la excepción de aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de información ya existente que no contengan datos de carácter personal. El dictamen favorable para un EPA de un CEIC acreditado debe ser reconocido por las autoridades competentes, gerencias y otros CEIC, tal y como se recoge en el documento de aclaraciones sobre la orden que regula los EPA y que publicó la AEMPS<sup>9</sup>.

Recientemente ha sido publicado el nuevo Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, además de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos (RD 1090/2015, de 4 de diciembre)<sup>4</sup>. Con este decreto se da un paso adelante en tratar de consolidar y hacer realidad el dictamen único y vinculante por parte de un CEIm acreditado en España. Este CEI será el responsable de evaluar, además de la pertinencia del ensayo y dar garantía sobre sus aspectos éticos, los aspectos locales (idoneidad de los investigadores principales y de las instalaciones) de todos y cada uno de los distintos centros que participen en el ensayo. El CEI que actúa en calidad de CEI evaluador debe ser el único interlocutor para la autoridad reguladora, el promotor y los investigadores a lo largo del proceso de evaluación inicial, cambios durante la marcha del ensayo y seguimiento del mismo, con lo que se evita la variabilidad en la evaluación de los estudios.

Por último mencionar, que este decreto<sup>4</sup> contempla en su disposición adicional tercera la validez de un dictamen único para investigaciones clínicas con productos sanitarios, que hasta este momento necesitaban un dictamen por cada CEIC de los distintos centros participante

**Tabla 1: Descripción de la normativa aplicable en relación a la aprobación del CEI según tipo de estudio.**

Tipo de estudio	Normativa aplicable
Ensayos clínicos con medicamentos	RD 1090/2015
Estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos	Orden SAS/3470/2009
Proyecto Investigación con procedimiento invasivo	Ley 14/2007
Investigaciones sobre muestras biológicas	Ley 14/2007, RD 1716/2011
Investigaciones clínicas con productos sanitarios	RD 1090/2015

## CONCLUSIÓN

La legislación actual simplifica el procedimiento de evaluación y aprobación por parte de los CEI de los estudios con medicamentos y productos sanitarios, tanto los ensayos clínicos como los observacionales, y de los proyectos de investigación biomédica con procedimientos invasivos, incluidas las investigaciones donde se obtenga y utilicen muestras biológicas y que se realicen en varios centros. En los anteriores supuestos un solo CEI acreditado (CEIm, en el caso de los ensayos) evalúa el protocolo y los documentos dirigidos al paciente, y aprueba el estudio en las condiciones establecidas en el protocolo, emitiendo un dictamen que debe ser válido para cualquier centro participante a nivel nacional. Así mismo, las posibles modificaciones que se realicen deben contar con la evaluación y autorización del CEI que, aunque la norma no establece un procedimiento para ello en el caso de los observacionales y proyectos sin medicamentos, en buena lógica sería tarea de aquel que lo evaluó inicialmente.

Por tanto, en aquellos casos en los que un estudio multicéntrico de cualquier naturaleza (entre las descritas en la tabla 1) cuente con un dictamen favorable de un CEI acreditado, nuestro papel como Comité es el reconocimiento de ese dictamen, aceptando que la investigación autorizada es ética y metodológicamente aceptable para todos los participantes en la misma, independientemente del lugar donde se realiza el proyecto. La viabilidad del mismo en cuanto a la idoneidad del equipo investigador y de las instalaciones, debe ser evaluada localmente quedando fuera del procedimiento de dictamen.

Tal y como ya funcionamos con el dictamen único de los ensayos clínicos con medicamentos, y de acuerdo a la norma vigente, debemos asumir que un único CEI emita un dictamen para el resto de estudios de investigación que actualmente evaluamos (estudios post-autorización con medicamentos, proyectos de investigación con procedimientos invasivos y muestras biológicas, y estudios con productos sanitarios). Sería práctico evitar hacer alusiones particulares del centro e investigador, que podrían incorporarse en un anexo al documento de dictamen, que sea aceptado por todos y cada uno de los centros participantes en un proyecto multicéntrico.

<sup>1</sup> Guide for Research Ethics Committee Members. Council of Europe; adopted by the Steering Committee on Bioethics on 3 December 2010. Disponible en: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02\\_biomedical\\_research\\_en/Guide/Guide\\_EN.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/Guide/Guide_EN.pdf), acceso el 30-05-2016.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 de 7/02/2004.p. 5429–43.

<sup>4</sup> Mar García Sáiz, José Nicolás Boada Juárez. Adaptación de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) tras la aplicación de la nueva legislación sobre ensayos clínicos (EC) con medicamentos. Resultados de una encuesta de opinión enviada a los CEIC acreditados. ICB digital 2005; Número 29, marzo 2005. Disponible en: <http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb29.pdf>.

<sup>5</sup> Susana Redondo-Capafons, Cesar Salort-Llorca, Ramón Pla-Poblador y Salvador Quintana. Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comité éticos de investigación clínica. ICB digital 2009; Número 57, septiembre 2009. Disponible en: <http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb57.pdf>.

<sup>6</sup> Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159 de 4/07/2004; p. 28826–48.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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](http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA_orden-SAS-3470-2009.pdf).