

## Canvis en la regulació dels comitès d'ètica de la recerca clínica

Xavier Carné

*Servei de Farmacologia Clínica. IDIBAPS. Hospital Clínic, Barcelona.*

El primer de maig de 2005, coincidint amb l'entrada a la Unió Europea del països de l'Europa de l'Est, va entrar en vigor la Directiva comunitària sobre assaigs clínics (Directiva 2001/20/EC), redactada i impulsada per la DG d'Empreses i que a Espanya es va transposar en el Reial Decret 223/2004. Amb aquestes normes, per primera vegada a casa nostra els comitès d'ètica de la Recerca Clínica (CEIC, en l'acrònim castellà) adquirien, junt amb les agències reguladores de medicaments, la condició d'"autoritat sanitària" encarregada de la supervisió de la recerca clínica.

Ben aviat, però, es va fer palès el principal pecat original d'aquesta normativa: els requisits exigits als promotors feien molt difícil que investigadors independents de la indústria farmacèutica –també dits "acadèmics"– poguessin dur a terme assaigs propis.

L'assaig clínic és l'eina metodològica fonamental per respondre a les preguntes i els problemes que els clínics es plantegen a diari en front els seus pacients, i l'esmentada directiva (per les seves exigències fora de l'abast dels acadèmics) deixava l'eina quasi en exclusiva en mans de la indústria, interessada en registrar i comercialitzar els seus productes però no necessàriament en respondre a preguntes rellevants per als clínics i els sistemes sanitaris.

Per altra banda, el juliol de 2007 va entrar en vigor a Espanya la Llei d'Investigació Biomèdica (Llei 14/2007). En aquesta llei es parla d'uns comitès encarregats d'avaluar els projectes de recerca que la norma anomena CEI –excloent-ne la paraula "clínica"– i que, cinc anys després, no estan encara definits perquè la llei no ha tingut el desenvolupament normatiu necessari per fer-ho possible.

La situació, però, està a punt de canviar. Set anys després de l'entrada en vigor de la directiva comunitària i després de moltes pressions, la Comissió rectificava i, ara sí, la DG de Salut i Consum (DG Sanco) i no la d'Empreses (DG Enterprise) planteja una nova regulació al Parlament Europeu en la matèria, al temps que a Espanya s'està discutint un nou Reial Decret que modifiqui el 223/2004.

Molts són els aspectes positius per als investigadors acadèmics del proper nou Reial Decret, però em limitaré a exposar-ne alguns dels que fan referència al paper dels comitès d'ètica de la recerca clínica.

En primer lloc, la normativa preveu classificar els assaigs clínic amb medicaments segons "el risc" que la seva realització comporta. En la categoria de "risc mínim" s'inclouen assaigs amb medicaments i condicions d'ús autoritzades o avalades per la pràctica clínica i la literatura, i en els que el comitè considera que la participació en el mateix no implica un risc superior al de la pràctica mèdica habitual. En aquest cas els requisits exigits, inclosa l'assegurança, són mínims<sup>(1)</sup>.

En aquesta categoria s'inclouen molts dels assaigs promoguts pels clínics i els sistemes sanitaris públics, interessats en comparar estratègies terapèutiques diferents que, tot i ser emprades en la pràctica clínica, no tenen però l'evidència d'una comparació directa. Aquest tipus d'estudi, junt amb els assaigs en malalties "orfes" (de baixa prevalença) o en malalties negligides (relacionades amb la pobresa, per exemple) són precisament els que tenen menys interès per a la indústria farmacèutica per la manca de retorn econòmic que la seva realització implica, i, per tant, són precisament els que necessiten un recolzament públic.

En segon lloc, la normativa preveu l'existència de dos tipus de CEI, d'aquí endavant sense la darrera "C": (1) els que avaluin projectes de recerca clínica en general, i (2) aquells que, a més a més, puguin avaluar projectes de recerca clínica "amb medicaments" (anomenats CEIm). Aquests estaran acreditats per l'autoritat sanitària competent de la Comunitat Autònoma, però l'Agència Espanyola del Medicament (AEMPyS), mitjançant un organisme tècnic, vetllarà per la formació i la coordinació dels mateixos, definirà els procediments normalitzats de treball i la periodicitat de les reunions (que hauran de ser necessàriament quinzenals) i gestionarà una base de dades electrònica única per a comitès i agència. La norma definirà els aspectes dels assaigs que són competència de la AEMPyS i els que corresponen als comitès, a fi i efecte d'evitar duplicitats.

Per la mateixa raó, per als assaigs multicèntrics es contempla un procediment veritable de dictamen únic. Els CEIm hauran de fer públic en la pàgina web del centre coordinador el seu calendari de reunions i la disponibilitat per avaluar projectes en cadascuna d'elles. El CEIm de referència, en el termini màxim de 10 dies naturals, verificarà que la sol·licitud compleix els requisits i la resta de CEIm implicats tindran 5 dies naturals per indicar que la seva documentació específica és vàlida. El CEIm de referència disposarà de 60 dies naturals per comunicar el seu dictamen al promotor, a l'Agència i als CEIm implicats. Aquets darrers hauran d'enviar, durant els 30 dies posteriors a la recepció de la sol·licitud, un informe relatiu als aspectes locals de l'assaig: idoneïtat del centre i de l'investigador local, i al maneig de la medicació en el centre.

Tots els aspectes metodològics, legals i ètics del protocol (inclòs el full de consentiment informat), la valoració de les modificacions i el seguiment seran competència exclusiva del CEIm de referència, i seran vinculants per a tots els centres inclosos.

No obstant això, els centres implicats podran no participar, optant per no signar el contracte del promotor amb el seu centre. En el cas que la meitat més un dels centres implicats estiguin en desacord amb el CEIm de referència, i ho sol·licitin en un termini de 7 dies naturals, el centre coordinador procedirà a nomenar dos comitès aliens als involucrats per realitzar un nou dictamen que serà definitiu.

D'aquesta manera es pretén habilitar un procediment realment únic i vinculant per als estudis multicèntrics, i acabar amb un procediment com l'actual que és tot menys "dictamen únic" i que, absurdament, obliga els promotors a presentar tota la documentació a tots els centres entre el dia 1 i el 5 de cada mes. Val a dir que aquesta condició suposa una dificultat logística afegida, que sovint no està a l'abast de qualsevol promotor independent, i que una condició com aquesta no existeix a cap país europeu.

En la meua opinió, els canvis previstos tant en la legislació espanyola com en l'europea van en la bona direcció. Impliquen la necessitat d'una millor formació i una major capacitat i professionalitat del comitès, fet que no és incompatible amb garantir la seva independència de totes les parts implicades en la recerca: en primer lloc dels promotors i investigadors, però també de l'administració pública.

En l'actualitat a casa nostra hi ha massa CEIC. Aquesta afirmació es fonamenta amb dades objectives. A Espanya hi ha 136 comitès acreditats per a una activitat de recerca normalitzada per habitant (en anglès *Research Output*) que podríem classificar de "moderada": 0.95/1000 habitants. A Europa, només Bèlgica i Itàlia tenen més comitès (264 i 215 respectivament), però ambdós països tenen una major activitat de recerca per habitant que nosaltres (1.13/1000 habitants en el cas d'Itàlia i 1.50/1000 habitants en el de Bèlgica)<sup>(2)</sup>.

Podem concloure, doncs, que els comitès espanyols en el seu conjunt són poc eficients i que sovint fan una feina redundant i de poca qualitat. No existeix un veritable "dictamen únic" i, en la majoria d'ocasions, les aportacions dels comitès implicats fan referència a aspectes del redactat del full de consentiment i no a aspectes ètics o metodològics veritablement rellevants del protocol.

A més, el nostre model de comitè és el més heterogeni de la Unió. Si volem fer un assaig multicèntric a Espanya, ens trobarem que a certes zones de l'Estat (p. ex. Andalusia o Madrid), a més a més del comitè del centre corresponent, intervindrà un comitè propi de la comunitat autònoma (composat en part per funcionaris), mentre que en d'altres (p. ex. Catalunya) amb el de centre serà suficient. En ocasions haurem de pagar taxes

administratives per duplicat, i aquestes seran variables d'un comitè a l'altre. Tot un veritable desgavell.

Des de l'entrada en vigor de la Directiva 2001/20/EC, la Unió Europea ha de fer front a la competència dels països emergents en aquest camp: Brasil, Rússia, Xina, Índia o Sud-àfrica (els anomenats BRICS), entre d'altres.

Malgrat la manca d'un idioma comú, Europa té moltes fortaleses en recerca clínica: bons investigadors, sistemes sanitaris de cobertura pública raonablement sòlids, una notable harmonització legislativa i molts elements culturals comuns. De fet, l'experiència d'aquests anys ens mostra que les majors discrepàncies en l'avaluació pan-europea de projectes de recerca clínica per part de comitès de diferents països de la Unió es limiten a dos àmbits: (1) la recerca en situacions d'urgència, en les que no es pot sol·licitar el consentiment informat al participant; i (2) en projectes relacionats amb cèl·lules troncales (*stem cells*). Ambdues situacions s'enfronten amb sensibilitats diferenciades segons els països que s'expliquen abastament per raons històriques <sup>(3)</sup>.

En la resta de circumstàncies (que són la gran majoria) hem d'acceptar que no hi ha raons suficients per considerar que el que és metodològicament correcte (*wright*) i èticament bo (*good*) a Barcelona, no hagi de ser considerat de la mateixa manera a Hèlsinki, o a Logronyo. En conseqüència, no hi ha arguments per no acceptar procediments de reconeixement mutu en la valoració de protocols d'assaig clínic en l'àmbit europeu, més enllà de la defensa corporativa d'un lloc de treball d'alguns membres de comitès que tenen la condició de "funcionaris"; persones que són tot menys "independents" de l'administració.

La futura regulació europea és una oportunitat històrica per construir entre tots una xarxa de CEI de qualitat, eficient i competitiva que doni servei als pacients i als investigadors europeus.

### Referències:

1. Avendaño C, Delgado J, de Abajo F. et al. "Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (II). Hacia una regulación proporcional y basada en el riesgo". *Med Clin (Bar)* 2012; 38:574-8
2. Kenter MJH, Cohen AF. "Re-engineering the European Union Clinical Trials Directive". *Lancet* 2012; 379:1765-6.
3. Hernández R, Cooney M, Dualé C, et al. "Harmonisation of ethics committees in 10 European countries". *J Med Ethics* 2009; 35:696-700.