

ÈTICA I RECERCA

**Paper de la reflexió bioètica en el nou marc regulador dels
assaigs clínics a Europa**

COMITÈ DE BIOÈTICA DE CATALUNYA

Maig 2017

ÈTICA I RECERCA:

Paper de la reflexió bioètica en el nou marc regulador dels assaigs clínics a Europa

Autors

Joan Costa, farmacòleg clínic

CEI del Centre Medicina Regenerativa Barcelona

Salvador Cassany, farmacèutic

Servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris. Departament de Salut

Pau Ferrer Salvans, farmacòleg

Institut Borja de Bioètica, CEI de la Fundació Sant Joan de Déu

Pilar Hereu, farmacòloga clínic

CEI de l'Hospital Universitari de Bellvitge

Teresa Martí, farmacèutica

Secció de Control de la Recerca i de la Farmacovigilància. Departament de Salut

Membres del Comitè de Bioètica de Catalunya

Itziar de Lecuona, jurista

Professora de la Universitat de Barcelona (Observatori de Bioètica i Dret) CEIC de l'Hospital Clínic

Núria Terribas, jurista

Directora de la Fundació Víctor Grífols i Lucas

J. M. V. Pons, metge

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitària (AQuAS)

J. M. Busquets, metge

Secretari del Comitè de Bioètica de Catalunya

Bernabé Robles, metge

Neuròleg del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CEIC de la Fundació Sant Joan de Déu. Coordinador

Revisors externs

Luis Lores Obradors, pneumòleg

Jordi Graells Estrada , dermatòleg

Francisco José Cambra Lasaosa, intensivista pediàtric

Sergio Martínez Yélamos, neuròleg

Ofelia Cruz Martínez, oncòloga pediàtrica

Índex

1. Introducció.....	5
2. El nou marc legal.....	7
3. Els comitès d'ètica de la investigació.....	9
<i>Competència</i>	10
<i>Qualitat i transparència</i>	11
<i>Independència</i>	11
<i>Divulgació, docència, recerca i deliberació pública</i>	12
4. Procediment d'autorització i inici d'un assaig clínic.....	13
<i>Valoració global: terminis i rendibilitat temporal del nou model</i>	16
5. Els principis ètics en l'actual context.....	18
5.1. Protecció de les persones subjectes d'investigació.....	18
<i>Ús de placebo</i>	19
<i>Estipulacions postassaig</i>	20
<i>Idoneïtat d'investigadors i instal·lacions. Seguiment dels estudis</i>	20
5.2. Respecte a les persones.....	21
<i>Consentiment informat</i>	22
<i>L'equívoc terapèutic</i>	25
<i>Influència indeguda</i>	25
5.3. Justícia i recerca.....	26
<i>Justificació de la recerca</i>	27
<i>Estímul potencial a la recerca independent o "no comercial"</i>	28
<i>Equitat en la selecció de subjectes</i>	31
<i>Transparència</i>	33
<i>Justícia i costos de la recerca</i>	33
<i>Publicació de resultats</i>	34
<i>Els altres assaigs clínics i els altres estudis de recerca</i>	35
6. Reptes i recomanacions.....	36
Independència	36
Qualitat	37
Protecció de les persones	38
Respecte	38
Justícia	39
7. Taula resum: oportunitats i febleses del nou marc.....	42
8. Proposta de pauta de revisió ètica dels projectes per als CEI.....	47
9. Guies de referència.....	47
10. Referències bibliogràfiques.....	49

Aquest document va ser aprovat a la 102a reunió plenària del CBC del dia 26 d'abril de 2017

1. Introducció

Podríem visualitzar l'ètica com la reflexió entorn del bon ús dels marges de llibertat de què disposem, sempre emmarcada en una argumentació honesta, sòlida i, especialment, responsable. Aquesta reflexió genera motivacions, criteris i pautes que, idealment, la societat acaba sancionant com a normes si les considera bàsiques per a la convivència. Amb el present document, el Comitè de Bioètica de Catalunya pretén valorar la situació de la reflexió ètica en recerca en el marc de la creixent diversificació i complexitat dels projectes i de la recent reforma normativa europea i estatal. Precisament per garantir aquesta reflexió es van instituir els comitès d'ètica de la investigació, davant la instrumentalització, a vegades flagrant i cruel, a què s'havia sotmès en no poques ocasions, en nom del coneixement i de la ciència, les persones participants, sovint en situacions de vulnerabilitat manifesta. Resulta oportuna, doncs, una revisió de principis i procediments que identifiqui problemes no resolts i nous desafiaments. La reflexió bioètica es fa cada vegada més necessària en un context de recerca altament tecnificada, diversa, i no poques vegades pressionada per les "lleis del mercat". La biomedicina és ara per ara diana d'inversions d'empreses farmacèutiques i de biotecnologia, entre d'altres. Aquesta confluència d'interessos pot fer difícil, en ocasions, distingir i preservar la dimensió ètica. Els comitès són organismes clau per trobar el punt d'equilibri entre la llibertat d'investigació (que permet l'avenç del coneixement científic i tècnic), el progrés social i la protecció dels drets de les persones subjectes d'investigació, ja sigui directament o bé cedint dades personals i mostres biològiques. La Declaració d'Hèlsinki,¹ un dels textos fonamentals sobre ètica i recerca, ja fa esment que en recerca s'han de respectar els preceptes legals, però sempre que aquests no eliminin o debilitin cap de les proteccions que la mateixa declaració estableix per a les persones. L'objectiu seria, doncs, encabir amb garanties l'avaluació ètica en l'agenda d'avaluació global dels estudis. Només així, els comitès podran transcendir els auguris sobre la seva inevitable transformació en meres agències d'aprovació d'assaigs clínics, i preservar la seva missió fonamental.² Les noves dinàmiques d'avaluació introduïdes amb el Reglament europeu núm. 536/2014 no haurien de convertir els comitès en mers observadors de processos d'innovació i desenvolupament, ni deixar les institucions sense capacitat de control sobre els seus processos de recerca. S'hauria de ponderar d'entrada si el procés d'elaboració de la norma ha garantit la necessària deliberació participativa de tots els agents i de tots els afectats. El vigent Reial decret sobre assaigs clínics va ser aprovat la nit de Nadal de 2015, en el darrer Consell de Ministres d'aquella legislatura, i no hi ha constància de debat públic sobre les esmenes presentades a l'avantprojecte i. Això pot estar en el rerefons de les inquietuds despertades, segurament de manera no uniforme, però sí extensa, en el si dels comitès.

La reflexió que plantejem, adreçada en principi a professionals vinculats a comitès d'ètica de la investigació, vol ser el primer pas per generar un debat més ampli, que impliqui també investigadors i

ciutadans, i que abordi els principis que han de guiar la investigació en éssers humans però també els procediments que s'articulen per a una adequada avaluació ètica, metodològica i de l'impacte social. Hauria de tendir també a una transparència més gran i a la rendició de comptes, i anar més enllà dels purs documents (el protocol de l'assaig i els formularis de consentiment informat) per centrar-se en els "actes de recerca" sobre el terreny i no només en les intencions escrites.

2. El nou marc legal

La revisió de 1975 de la Declaració d'Hèlsinki¹ ja proposava l'existència de comitès independents assessors dels experiments en humans. Amb el Reial decret 944/1978 es va voler garantir aquesta avaluació objectiva a Espanya amb la creació dels comitès d'assaigs clínics, emmirallats en els Institutional Review Boards americans. De tota manera, la seva "independència" era molt relativa, ja que el director mèdic n'era el president. El títol III de la Llei del medicament 25/1990 també va fer referència als assaigs clínics i als comitès d'ètica de la investigació. En aquesta època, tot i que es requeria l'aprovació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), això no impedia que els diferents comitès implicats anessin aprovant l'assaig i demanessin aclariments o esmenes. De fet, l'assaig podia començar després de la primera aprovació per un comitè. Durant aquest període els comitès, encara sense una atribució legal explícita, avaluaven tota mena de projectes d'investigació i van anar adquirint experiència i confiança, i van formar així un actitud ètica davant la recerca. El Ministeri de Sanitat i l'AEMPS finançaven cursos de formació per als membres dels comitès. La seva activitat va inspirar les normes legals que han vingut a posteriori, com el Reial decret 561/1993, que ja explicitava un "comitè independent avaluador", tot i que en un marc de respecte a les normes i declaracions internacionals sobre el tema.

Amb la intenció d'afavorir els assaigs multicèntrics i homogeneïtzar els procediments dels comitès, l'any 2001 es va emetre la Directiva europea 2001/20/EC,³ que va motivar la corresponent adaptació normativa espanyola, el Reial decret 223/2004.⁴ S'establia un dictamen únic per a tot l'Estat i que els promotors seleccionessin un únic comitè ètic de referència per integrar les opinions dels diferents comitès implicats. Això obligava a sincronitzar les avaluacions amb un termini de 30 dies, llevat d'aclariments i esmenes. A la pràctica, la pressió dels terminis i la diversificació dels projectes han transformat l'estructura funcional deliberativa i multidisciplinària original en procediments de revisió accelerada en petits grups més o menys especialitzats. Dels 136 comitès ètics d'investigació clínica (CEIC) de tot l'Estat, només 30 han actuat amb certa freqüència com a comitès de referència, és a dir, ja s'ha anat produint una concentració de les avaluacions abans de la nova regulació. De tota manera, les diferents interpretacions normatives de cada Estat, cadascun amb la seva pròpia tradició jurídica i ètica, han fet que la directiva no aconseguís una veritable homogeneïtzació de procediments.

Tot i que el comitè podia eximir els promotors de contractar una assegurança específica si considerava prou baix el risc, aquesta prerrogativa s'ha exercit amb escassa freqüència. A la pràctica, el format de "talla única" exigia els mateixos requisits administratius i d'assegurança a tota mena d'estudis, amb independència de la seva complexitat i risc. El cost i els tràmits que això implicava van esdevenir un

obstacle gairebé insalvable per al desenvolupament d'assaigs promoguts pels mateixos investigadors, sense promoció comercial de suport.⁵

La coincidència de diversos factors polítics, econòmics i administratius han acabat catalitzant en l'actual redisseny de les regulacions. L'àmbit de la recerca biomèdica constitueix, igual que l'atenció sanitària, un dels sectors econòmics més dinàmics pel que fa a grau d'inversions, patents generades, serveis complementaris, etc. Un exemple d'aquest interès és el creixent protagonisme de les anomenades *Contract Research Organizations (CRO)*, definides com a persona física o jurídica contractada pel promotor per realitzar funcions o deures del promotor en relació amb l'assaig clínic. Aquestes CRO han proliferat perquè han al·legat més eficiència i més bon compliment dels terminis dels estudis clínics que gestionen, i han minvat progressivament el protagonisme de les institucions sanitàries en el lideratge dels assaigs.⁶ També és revelador d'aquest interès que fins ara fos la Direcció General d'Indústria de la Comissió Europea qui tingués la competència sobre els assaigs clínics, fet que posava en tensió la defensa dels interessos dels ciutadans enfront dels de la indústria. Una situació que s'ha corregit recentment.

Durant les dues darreres dècades s'ha produït una pèrdua de "competitivitat" a escala europea (potser no tant a l'Estat espanyol). L'atracció d'assaigs clínics s'ha desplaçat cap a països de l'est d'Europa i en vies de desenvolupament.⁷ Com que es va interpretar que això era conseqüència de la rigidesa burocràtica i normativa que regia Europa, per corregir-ho es va fer el nou Reglament europeu núm. 536/2014, del Parlament Europeu i del Consell, que obliga a la decisió única per cada Estat membre i la col·laboració entre comitès i agències reguladores estatals, i deixa que cada Estat defineixi els procediments d'avaluació i la regulació dels comitès d'ètica de la investigació.

Amb el Reial decret 1090/2015, Espanya s'ha convertit en el primer Estat que ha adaptat la nova normativa europea, que també regula el registre espanyol d'estudis clínics i els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments que també avaluaran les investigacions clíniques amb productes sanitaris. Fins al gener de 2018 els CEIC poden acreditar-se per avaluar assaigs clínics amb medicaments. Els criteris d'aquesta acreditació els estableix l'AEMPS en coordinació amb les comunitats autònomes.⁸

Mentre, podran continuar fent-ho sempre que s'hagin adherit al *Memoràndum de col·laboració i intercanvi d'informació entre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments*,⁹ signat ja per una gran part dels actuals CEIC (29 de 32 a Catalunya). Aquest memoràndum és el document que resumeix els acords adoptats entre l'AEMPS i els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments (CEIM) per a l'avaluació conjunta dels assaigs clínics amb medicaments. En aquest document es distribueixen les tasques i responsabilitats entre l'AEMPS i els

CEIM en el procediment d'avaluació i en el seguiment posterior dels assaigs clínics autoritzats. També s'hi reflecteixen les línies de comunicació i els criteris acordats per a l'avaluació dels assaigs clínics amb medicaments en aspectes que la legislació deixa oberts, com ara la valoració del risc dels procediments complementaris de diagnòstic i seguiment dels assaigs clínics de baix nivell d'intervenció, o l'avaluació de les mesures contraceptives i de control d'embarassos. És un document públic de revisió contínua entre l'AEMPS i els CEIM que es publica al web de l'AEMPS (www.aemps.gob.es).

Altres països que ja han introduït reformes similars (com ara Portugal o Dinamarca) mantenen la figura d'aquests comitès, però n'han reduït sensiblement el nombre i han centralitzat els procediments d'avaluació, amb una vinculació més gran a les agències reguladores de medicaments i amb la disgregació també dels assaigs amb medicaments de la resta de projectes.

3. Els comitès d'ètica de la investigació

Els comitès d'ètica de la investigació són grups multidisciplinaris que tenen la capacitat d'aprovar i denegar projectes de recerca, després d'emetre un dictamen públic en el qual s'avaluen els aspectes metodològics, ètics, jurídics i socials que permeten desenvolupar el projecte. També fan el seguiment de l'estudi fins a la seva finalització, i realitzen tasques docents i divulgatives molt rellevants. La Declaració d'Hèlsinki¹ estableix en l'article 23 que aquests comitès han de ser transparents, independents i degudament qualificats. Analitzarem com afecta l'evolució normativa aquests requisits.

En un principi, es van constituir per avaluar únicament assaigs clínics amb medicaments, però posteriorment se'n va regular la participació en altres àrees de recerca en introduir el concepte de "comitès d'ètica de la investigació" (CEI) a la Llei d'investigació biomèdica 14/2007,¹⁰ que regula tota aquella recerca biomèdica diferent dels assaigs clínics i estudis postautorització amb medicaments i productes sanitaris. El nou Reial decret conserva aquesta nomenclatura i els defineix com "òrgans independents i multidisciplinaris amb la finalitat de vetllar per la protecció dels drets, seguretat i benestar dels subjectes que participen en un projecte d'investigació biomèdica, i d'oferir també garantia pública respecte d'això, emetent un dictamen sobre la documentació corresponent al projecte, tenint en compte els punts de vista de persones llegendes, en particular, els pacients o les organitzacions de pacients". Desapareix de la definició l'atribut "corresponent a centre" que sí que apareix en la definició que fa la Llei 14/2007. Sembla un detall subtil, però pot expressar una veritable declaració d'intencions estratègiques sobre el nou model d'avaluació. A més, la nova normativa crea i regula un subtipus concret de CEI, els "comitès d'ètica de la investigació amb medicaments" (CEIM), que són CEI acreditats també per emetre

dictamen sobre assaigs clínics amb medicaments i sobre investigacions clíniques amb productes sanitaris. Una disposició addicional (com ja feia el Reial decret de 2004) situa dins aquest mateix marc normatiu les “investigacions clíniques amb productes sanitaris” i inclou llavors molts projectes de recerca sense fàrmacs implicats.

L'any 2012 a l'Estat espanyol hi havia 136 CEIC acreditats per a una activitat de recerca normalitzada que pot ser qualificada com a moderada (0,95/1.000 habitants). Aquesta quantitat de CEIC només era superada a Europa per Bèlgica (264) i Itàlia (215), tot i que aquests països desenvolupen una activitat de recerca per habitant superior (1,13/1.000 i 1,50/1.000, respectivament).¹¹ Quan va entrar en vigor el Reial decret 1090/2015, el gener de 2016, a l'Estat espanyol hi havia 127 CEIC acreditats. Durant l'any 2015, en el 44,3 % dels assaigs clínics avaluats, el CEIC de referència era català o de Madrid en el 34,8%. Per tant, els CEIC de Catalunya i Madrid van protagonitzar l'avaluació del 79,1% dels assaigs clínics realitzats a tot l'Estat. D'aquests 127 comitès, 32 són a Catalunya. D'aquests, 28 van avaluar algun assaig clínic amb medicaments l'any 2015, però només 16 van actuar alguna vegada com a CEIC de referència. La majoria de CEIC no avaluen únicament estudis clínics amb medicaments i productes sanitaris, sinó que també avaluen altres tipus de projectes de recerca biomèdica, aproximadament en la mateixa proporció. Quant al model de constitució i acreditació, a Catalunya és possible crear comitès avaluadors tant en centres públics com privats. Altres comunitats autònomes han establert un únic comitè per a tot el territori, tot i que també existeixen models mixtos, en què conviuen un comitè autonòmic i diversos comitès vinculats a centres de recerca.

A Catalunya l'acreditació i composició dels comitès d'ètica de la investigació clínica estan regulades des de 1992 mitjançant una ordre d'acreditació,¹² actualitzada l'any 2006 via decret,¹³ que exigeix un mínim de 10 membres i almenys dos d'ells no han de ser professionals sanitaris. Un ha de ser jurista especialitzat en qüestions relacionades amb la recerca i l'altre ha de representar la veu ciutadana sense cap expertesa concreta ni professió definida.

Competència

En l'actualitat, l'assaig clínic amb medicaments representa només una part de la recerca avaluada per aquests comitès. Conviu amb projectes sobre medicina regenerativa i teràpia cel·lular, amb intervencions socials, psicològiques o educatives, amb enquestes o validació d'escala, amb assaigs de teràpia gènica i amb organismes vectors modificats, bioinformàtica, aplicacions de salut o projectes basats en l'anàlisi de dades massives (*big data*). D'una altra banda, comença a desenvolupar-se la recerca amb medicaments orfes i destinats al tractament de grups de població com ara infants, dones i gent gran, tradicionalment i

malaauradament poc representants en la recerca, i que afegeixen reptes ètics a les decisions. La Llei 14/2007, d'investigació biomèdica, encarrega també als CEI la supervisió de la gestió i traçabilitat de les mostres biològiques d'origen humà.¹⁴ Per tant, la qualificació dels membres ha d'incloure habilitats i coneixements per avaluar tota aquesta diversitat de projectes, però també per la reflexió bioètica. Però, coneixem acuradament el nivell formatiu dels membres dels comitès i les seves possibilitats d'actualització formativa? Finalment, què vol dir tenir formació acreditada en bioètica? Aquest és un repte essencial que cal abordar.

Qualitat i transparència

Per assolir una avaluació de qualitat cal revisar les condicions d'acreditació dels comitès, els membres i les seves competències, les seves funcions, particularment la tasca avaluadora, i les seves condicions de treball. La càrrega burocràtica dels comitès d'ètica ha estat un problema (i encara ho és), tot i les successives reformes per simplificar i coordinar els tràmits.

D'altra banda, en un món que tendeix a l'accés obert en dades, a la transparència i a la rendició de comptes, la creació de registres sobre la situació i els resultats de la recerca és una de les prioritats clau en la tasca dels comitès, però les dades de salut requereixen especial protecció i els comitès d'ètica han d'estar preparats per al tractament de dades en la pretesa societat digital que garanteixin la confidencialitat de les dades sanitàries i altres dades sensibles i identificadores de les persones implicades. En la mateixa línia, un esforç per dissenyar indicadors d'una correcta i completa avaluació ètica també contribuiria a millorar tant la qualitat com la transparència irrenunciables.

Independència

La independència és un requisit essencial per a qualsevol instància encarregada d'avaluació i control i és present en les successives definicions dels comitès d'ètica de la investigació des de la Declaració d'Hèlsinki. Però a la pràctica, per unes o altres raons, mai no ha estat plena, i davant la nova regulació es generen diferents inquietuds respecte d'això:

- La **selecció del CEIM avaluador com a potestat del promotor** del projecte, que continua vigent, resulta arbitrària i desconcertant des del punt de vista ètic i, el que és pitjor, molt probablement innecessària. Suposa, si més no, un obstacle evident per assolir una veritable independència. És una pràctica ja establerta al Reial decret 223/2004, però com que tots els CEIC participaven en l'avaluació inicial, l'impacte d'aquesta inconsistència ètica quedava molt limitat. El que agreuja la situació ara és que solament hi haurà un CEIM avaluador per cada assaig. Als antics comitès "implicats" se'ls

impedeix accedir al protocol i a la resta d'informació de l'assaig amb objecte d'avaluar-lo. De fet, ni la nova normativa ni el memoràndum de col·laboració amb l'AEMPS preveuen la persistència de la figura del comitè local "implicat", que a efectes d'assaigs clínics amb medicaments o productes sanitaris queda buit de contingut avaluador. Segurament la proximitat amb els investigadors i centres associada a l'anterior sistema de CEI amb centres adscrits també es podria interpretar per alguns com un repte a la independència, adduint que avaluar estudis de professionals coneguts o propers pot generar un biaix cap a l'aprovació dels projectes. Des d'aquest punt de vista, es consideraria més equànime un comitè llunyà. Però els possibles biaixos en un procés d'avaluació en proximitat es podrien reduir treballant sempre de manera sistemàtica i amb uns criteris i procediments ben establerts, o bé evitant que el dictamen final depengués d'un sol comitè. Considerem, per tant, que deixar la selecció del CEIM de referència en mans del promotor, és a dir, que l'avaluat esculli l'avaluador, ha de ser considerat un factor de "risc ètic" molt més elevat. Aquesta ha estat una oportunitat desaproveitada perquè recordem que el Reglament europeu deixa autonomia als estats membres per establir els procediments d'avaluació dins el seu territori. Per tant, aquesta innecessària potestat al promotor és una decisió estatal de 2004 que no s'ha corregit ara.

- Relacionat amb això, però anant més enllà, l'**impacte econòmic** que pugui tenir el nou escenari de remuneracions que dibuixa el nou Reial decret (només rebrà aportació econòmica el CEIM de referència, i a través de l'AEMPS), pot generar que només aquells CEIM més competitius (aquells més triats pels promotors) aconseguixin un flux regular de recursos econòmics, si no s'articulen altres vies de finançament. No costa gaire pensar que aquest fet pot derivar en dependència i conflicte d'interès. No sembla descartable que els promotors prefereixin triar comitès ràpids i que demanin escassos aclariments. I la precarietat econòmica per mantenir la viabilitat d'un CEIM no hauria d'esdevenir mai un estímul per relaxar les avaluacions.

Divulgació, docència, recerca i deliberació pública

La proximitat dels comitès als centres, és a dir, als investigadors, les instal·lacions i les seves idiosincràcies particulars és un escenari que ha generat possibilitats d'interacció i influència mútua entre investigadors i comitès. En aquest sentit, els comitès exerceixen importants funcions: assessorament, formació continuada, qualitat (observatori de la recerca, disseny i seguiment de mesures que millorin els estàndards i el desenvolupament de la recerca, etc.) i divulgació, tant en l'àmbit professional com de la població general. De fet, és molt important distingir clarament aquestes tasques (no regulades específicament pel nou decret) de la merament avaluadora, per evitar confusió de rols en el futur i per no oblidar-les en el calaix dels projectes.

En principi, i pensant en aquestes tasques no avaluadores, es podrien veure avantatges en la nova situació. Si finalment els CEIM supervivents avaluen menys assaigs, per la concentració d'avaluadors, aquesta hipotètica "alliberació" de tasques els permetria, teòricament, centrar-se més en tots aquests altres aspectes rellevants, sempre que la reducció de tasca avaluadora no en comprometí la viabilitat logística per la reducció d'ingressos associada.

En el fons, destaca que el Reglament europeu, extremadament intervencionista en aspectes operatius i d'agenda, presenta certa indefinició a l'hora d'abordar com garantir la presència de la reflexió bioètica en els processos d'avaluació i seguiment. Deixa molt oberta la definició i els requisits dels comitès, i obre de nou la porta a l'heterogeneïtat de respostes als diferents estats, a risc de difuminar el mateix concepte de comitè d'ètica de la investigació i afavorir que els comitès locals tendeixin a la desaparició. Es pot qüestionar, doncs, si aquest escenari, a priori, permetrà garantir una avaluació ètica independent i serena. Per contrast, el marc regulador vigent als Estats Units, l'anomenada *Common Rule*,¹⁵ tot i que no lliure de defectes, mostra més flexibilitat procedimental i manté la proximitat de comitès i investigadors, sense que això hagi estat un obstacle per al manteniment d'una intensa activitat de recerca. Hauria estat molt recomanable que la normativa hagués formulat un debat previ sobre el model més adequat, centralitzat o de proximitat.

4. Procediment d'autorització i inici d'un assaig clínic

La nova normativa genera canvis essencialment administratius, econòmics o procedimentals que, llevat d'excepcions, no aporten directament noves garanties ètiques al procés i poden dispersar l'imprescindible debat ètic, diluir-ne o escindir-ne els arguments. Es presenten també innovacions estratègiques prometedores, com el portal únic per a tots als assaigs clínics de la Unió Europea (tot i que no s'espera que entri en funcionament abans de 2018) o la coordinació administrativa per aconseguir un dictamen únic a escala europea. Però si els canvis en el procés d'aprovació dels assaigs no s'interpreten bé a la pràctica, poden redundar en menys protecció dels ciutadans europeus participants.

El nou Reial decret modifica detalladament els procediments d'avaluació. És l'AEMPS qui autoritza l'assaig a tot l'Estat, després d'una avaluació coordinada amb un únic CEIM, escollit pel promotor. El Reglament europeu divideix els protocols d'assaig, a l'efecte d'avaluació, en dues parts:

- La part I representa l'eix de l'assaig: concepte, disseny, criteris d'inclusió i exclusió, tractament, mesura dels efectes i avaluació, seguiment i tancament. S'avalua a escala europea, hi participen conjuntament

l'AEMPS i el CEIM únic a escala estatal (llevat dels assaigs en fase IV i dels de baix nivell d'intervenció, que els avaluarà únicament el CEIM).

- La part II, que avaluarà únicament el CEIM, representa, en certa manera, les repercussions de la part I sobre els pacients i la imatge de l'assaig que aquests perceben (selecció de subjectes, consentiment informat, pagaments i compensacions, dades personals, confidencialitat, mostres, indemnitzacions per danys i perjudicis, idoneïtat de centres i investigadors).

Però l'avaluació dels CEIM ha de ser integral per definició (per això té una composició multidisciplinària). Tots els components del protocol de l'assaig poden ser rellevants per qüestions ètiques, socials i metodològiques i, com dèiem, la part II és l'expressió concreta sobre les persones de la part I. Des d'algun punt de vista, es podria interpretar que en la relació establerta mitjançant el memoràndum de col·laboració entre l'AEMPS i els CEIM, aquests podrien quedar com una mena d'assessors o subordinats de l'agència estatal. Tot i que la paraula utilitzada al memoràndum és "col·laboració", el Reial decret utilitza sovint la paraula "supervisió" quan parla de la relació entre autoritats reguladores i comitès.

Però, des d'un altre punt de vista, es pot considerar que delimitar els aspectes per avaluar entre l'AEMPS i CEIM, si s'assoleix un veritable clima de col·laboració sense imposicions, pot millorar la qualitat de l'avaluació, ja que s'aprofitarien sinergies d'experteses i mitjans d'avaluació i d'obtenció de coneixement. D'aquesta manera els CEIM podrien veure alleugerida, almenys sobre el paper, la seva càrrega tècnica i burocràtica, i posar així el focus amb més intensitat en la reflexió ètica. Per descomptat, en cap cas l'única motivació per disgregar el protocol en dues parts hauria de ser reduir el nombre i l'impacte dels aclariments o esmenes proposades pels avaluadors. Per tant, "supervisió" i "independència" no són excloents si són ben entesos, i així queda expressat en el text del memoràndum, però seria molt recomanable definir bé aquesta relació a la pràctica per garantir la no-interferència indeguda, evitar la gestació de conflictes d'interès i promoure sinergies positives.

Reparto de responsabilidades en la evaluación de la parte I	CEIm	AEMPS
DATOS RELATIVOS A LA CALIDAD		X ^(a)
DATOS NO CLÍNICOS, FARMACOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS		X
DATOS CLÍNICOS		
Calificación ensayo clínico de bajo nivel de intervención	X	(b)
Justificación y pertinencia del ensayo clínico	X	(c)
Diseño del ensayo clínico	X	(d)
Tratamiento	X	(e)
Características de la población	X	
Medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal	X	(e)
Identificación de riesgos y medidas para minimizar daños	X	(f)
Criterios de interrupción del tratamiento y retirada de un sujeto	X	
Enmascaramiento y rotura del ciego	X	
Comité de monitorización de datos de seguridad		X
Definición de fin de ensayo		X
Criterios de finalización anticipada del ensayo clínico	X	
Aspectos estadísticos		X
Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (BPC)		X
Valoración global de las cargas para los sujetos del ensayo	X	
Accesibilidad al tratamiento una vez terminado el ensayo	X	
Valoración global beneficio/riesgo	X	X

(a) La AEMPS evaluará la calidad de los medicamentos y de los productos sanitarios sin marcado CE que puedan utilizarse en el ensayo.
(b) La AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.
(c) La AEMPS evaluará si el EC ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previo o si forma parte de un PIP y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO).
(d) La AEMPS valorará la categoría y fase del ensayo.
(e) La AEMPS evaluará si hay coherencia con los datos no clínicos.
(f) La AEMPS evaluará los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia.

Figura 1. Distribució de tasques d'avaluació entre l'AEMPS i CEIM segons la darrera versió del memoràndum de col·laboració, publicada el 5.7.2016.⁹

Amb el nou model de CEIM únic estatal, les aportacions dels comitès locals desapareixen oficialment, amb la consegüent pèrdua de riquesa reflexiva. Sembla massa agosarat assumir que les avaluacions dels CEIC "implicats" eren sempre redundants i fútils, ni tampoc no podem donar per fet que un únic comitè, per bo, treballador i proper culturalment que sigui, pot sempre captar totes les possibles inconsistències i riscos derivats d'un assaig en cada centre d'investigació participant. El dictamen únic no hauria d'anul·lar la deliberació i la diversitat de visions, més aviat hauria de ser el fruit compartit d'aquesta deliberació. Per això, en el model previ, a Espanya es van mantenir les aportacions (dintre d'uns terminis) de tots el CEIC "implicats", propers als investigadors i als subjectes d'investigació, tot i que es definia la figura d'un CEIC de referència amb la difícil tasca d'integrar-les totes, enriquint el dictamen, i de justificar per què no les havia tingut en compte si aquest era el cas. I això ha estat compatible, si més no a Espanya, amb un augment del nombre d'assaigs clínics. Considerem, doncs, que aquest nou model redueix molt les possibilitats de deliberació, i si l'ètica és alguna cosa és deliberació. Segurament es pot discutir el nombre de comitès necessaris per garantir la protecció i els drets dels participants, així com la qualitat de certs

dictàmens; però el que sembla clar és que concentrar tota la deliberació en poques persones pot resultar conceptualment absurd si parlem de bioètica.

Aquest panorama es complica en els assaigs multicèntrics internacionals. El nou Reglament adopta una estructura funcional similar a la que teníem a Espanya entre CEIC de referència i CEIC implicats, però a escala continental, definint un estat membre “ponent” i estats “concernits” i tendint cap a un dictamen únic europeu, facilitat per un “procediment voluntari d’harmonització”, que faria una funció similar a la del memoràndum entre l’AEMPS i CEIM a Espanya. Potser és bo que un assaig assoleixi una autorització global europea, però no s’hauria d’ofegar el dissens ben argumentat, que podria estar basat no necessàriament en la vàlua global de l’estudi, sinó, per exemple, en condicionants locals no generalitzables. Si, una vegada en marxa el portal europeu, el model evoluciona cap a la figura d’un únic “gran avaluador”, la deliberació ètica en recerca pot quedar reduïda a la mínima expressió.

Valoració global: terminis i rendibilitat temporal del nou model

Si un dels principals objectius del Reglament i el decret és dinamitzar el procés d’aprovació per fomentar l’activitat investigadora, és obligat reflexionar sobre si això és realment cert a la pràctica. El calendari promogut per l’AEMPS comporta, com a mínim, dues reunions mensuals per complir amb els terminis. Es preveuen també reunions per videoconferència a demanda si cal. El procés d’avaluació descrit sembla accelerat i sincopat, i fa l’efecte de *fast-track* per a tots els estudis. És com si el CEIM dugués contínuament a terme “procediments accelerats”, i hem de ser conscients de la confluència d’interessos impulsant aquesta dinamització (econòmics, comercials, polítics, etc.).

De tota manera, analitzat el circuit en detall, potser és tan encotillat com el previ, i s’hauria de ponderar si aquesta radical transformació es justifica per tan moderat benefici temporal quan aquest existeixi (uns 15 dies si no hi ha esmenes). Aquesta teòrica baralla entre l’ètica i els terminis es produeix perquè la deliberació exigeix informació, argumentació i contraargumentació, més un procés de sedimentació d’idees i propostes. La reflexió ètica és intercanvi serè i ponderació d’arguments després d’aclariments sòlids i honestos. No ha d’eternitzar-se ni difuminar-se (això també és un deure ètic amb la societat), però no pot quedar reduïda només a procediments de verificació o vistiplau en caselles. Aquestes eines de control (*checklist*) poden ser instruments valuosos per organitzar la reflexió, però no són la reflexió.

La projectada constricció de la finestra d’avaluació comporta també una limitació important de la fase d’audiència pública que representava el pas dels protocols pels comitès. De fet, els comitès han de vetllar, en primer terme, pels drets i interessos dels participants, però a la vegada pels de tota la societat. És obvi

que la situació anterior era millorable i que els comitès tenien —i tenen— una responsabilitat i un repte de no entorpir injustificadament el desenvolupament dels projectes, però la nova normativa no garanteix la solució d'aquestes mancances, especialment quan apareixen esmenes o aclariments. És exigible als CEIM rigor i dinamisme en l'avaluació, sincronització fins i tot, però això ha de ser compatible amb una deliberació oberta, a un ritme dinàmic però no marcat únicament pels promotors, atès que en són part clarament interessada.

Però, si bé oficialment els comitès locals no triats com a CEIM únic perden paper avaluador, a la pràctica, com que la signatura del contracte pels responsables dels centres és condició inexcusable per iniciar l'assaig, aquests comitès estan sent implicats indirectament com a assessors de les direccions i/o gerències abans de la signatura, que el nou decret permet que sigui prèvia a l'aprovació del CEIM únic i de l'AEMPS. És a dir, a vegades el antics CEIC són consultats abans de disposar d'un dictamen independent i sense que disposin de la informació mínima necessària per assessorar correctament. Tampoc no tenen, en aquesta nova funció, potestat per demanar aclariments o fer esmenes, atès que aquest és un circuit aparegut per generació espontània, amb una clara oposició manifestada per part de l'Administració estatal al fet que es produeixi aquesta intervenció dels comitès locals. Resulta un repte ètic i jurídic determinar si amb el nou model els antics CEIC (en breu CEI o CEIM) conserven alguna responsabilitat "d'ofici" sobre els estudis realitzats als centres que tenien adscrits en el model previ, tot i que no hagin estat cridats ni per promotors ni per l'AEMPS en l'avaluació d'aquests estudis.

A la pràctica, les reunions quinzenals que proposa el memoràndum de col·laboració, així com les necessitats de treball en xarxa "a demanda", poden no ser compatibles amb l'actual model de dedicació dels membres dels CEI, basat en el compromís i en el voluntarisme. Resulta obligada una mirada pragmàtica per considerar si són compatibles el seus procediments normalitzats de treball previs amb les noves exigències, és a dir, s'ha de revisar com s'organitzen els comitès per avaluar, però també s'ha de reflexionar, amb responsabilitat, sobre l'impacte dels nous procediments sobre la seva missió. Tenen recursos humans i materials per respondre als nous requeriments? Quina capacitat de renovació i reorganització tenen? Tenen procediments de treball definits i transparents? Qui controla els controladors? És suficient el temps de dedicació?

Podria reaparèixer el vell debat sobre la conveniència o no de la professionalització dels membres entorn del CEI. Segurament aquesta no seria una bona solució perquè allunyaria els membres de la realitat de l'entorn que els demana opinió. Viure la professió com a persona en exercici dona una visió més propera i actualitzada de la realitat. Però, d'altra banda, si es manté una situació de dedicació altruista, però a canvi sense obligacions, el CEIM pot perdre qualitat. El Reial decret parla de reconèixer aquesta activitat

en la carrera professional, però no concreta com. Sí que parla ja d'una secretaria tècnica professional per donar suport adequat al CEIM. Però, per respondre a les noves exigències, el veritable debat no hauria de ser la remuneració, sinó la possibilitat real de dedicació i el compromís dels membres. La nova agenda d'avaluació, encotillada i exigent amb els terminis, comporta requisits administratius i de funcionament addicionals per als comitès. Si l'aprovació esdevé un mer procediment burocràtic o tècnic, l'activitat dels comitès seria un mer tràmit. Els CEIM tenen, doncs, la responsabilitat de procurar un lloc preeminent a la bioètica en un procés d'avaluació per descomptat complex i —no ho obviem— amb dimensions tècniques i administratives ineludibles.

Al cap i a la fi, la intensa transformació promoguda en el paper dels comitès suggereix que s'ha assumit que el seu funcionament ha estat factor clau en la "fugida" relativa dels assaigs de la Unió Europea —repetim que no és, ara per ara, el cas d'Espanya—. S'ha de valorar si aquest és un diagnòstic encertat o, si més no, complet de la competitivitat de la Unió Europea en aquest camp. Possiblement el cost més baix de la recerca en altres països, especialment pel que fa a les compensacions a voluntaris, investigadors i institucions, ha estat tant o més determinant. Fins i tot el grau de cobertura sanitària pública en cada territori pot resultar un factor rellevant. A més, allò que s'interpreta com a virtut, la flexibilitat avaluadora i/o normativa, pot ser molt més que flexibilitat en alguns casos. No podem descartar que aquesta "competitivitat" d'alguns estats amagui, en alguns casos, debilitats ètiques inassumibles o, si més no, una certa permissivitat en l'avaluació crítica dels protocols dels assaigs clínics. El contagi de l'opinió favorable és fàcil, i tot i que pot semblar molt pràctic per a alguns, hem de recordar, per prudència, Frances Oldham Kelsey, que va impedir l'aprovació de la talidomida als Estats Units, amb la qual cosa va evitar que s'hi produïssin casos de focomèlia.

5. Els principis ètics en l'actual context

5.1. Protecció de les persones subjectes d'investigació

Tota investigació pot provocar danys i/o molèsties a participants, i sovint els beneficis que produeixi no seran experimentats per aquests participants, sinó per la societat considerada globalment i generalment projectada en un futur més o menys llunyà en el temps. Això obliga a un acurat balanç benefici-risc favorable, no només abans de posar en marxa qualsevol projecte de recerca, sinó durant tot el seu desenvolupament. Aquesta és una de les principals responsabilitats dels CEI i, més enllà, dels mateixos investigadors que dissenyen el projecte de recerca.¹⁶

Ús de placebo

Tant el Reglament com els reials decrets, el previ (2004) i l'actual (2015), són molt concisos pel que fa referència al placebo i el seu significat en el grup de control. La seva menció és absent entre la informació que el subjecte ha de comprendre abans d'atorgar el seu consentiment, tot i que s'ha de recordar que les normes de bones pràctiques clíniques de la Unió Europea exigeixen informar els subjectes d'investigació de la possibilitat de no rebre tractament actiu si aquest és el cas. Però, al cap i a la fi, jutjar l'acceptabilitat de l'ús de placebo en un assaig queda com a responsabilitat directa del CEIM. D'altra banda, les agències reguladores solen demanar la comparació de qualsevol nou fàrmac amb placebo, per la seva aprovació.

No hi ha dubte que l'ús de placebo en patologies on hi ha tractament d'efectivitat provada és un tema controvertit. La mateixa Declaració d'Hèlsinki, en les seves diverses edicions, ha anat canviant de criteri. La primera menció es va introduir amb les esmenes del 1996 i deia: "En qualsevol estudi mèdic, cada pacient —inclosos aquells del grup de control si n'hi ha— s'ha d'assegurar que rep la millor tècnica diagnòstica o terapèutica. Això no exclou la utilització d'un placebo inert quan no hi ha un mètode diagnòstic o terapèutic provat". Però les posteriors versions han anat reduint les restriccions fins que en la versió de Fortaleza, el 2013, diu: "33. Els possibles beneficis, riscos, costos i eficàcia de tota intervenció nova han de ser avaluats mitjançant la seva comparació amb les millors intervencions provades, excepte en les circumstàncies següents:

- Quan no existeix una intervenció provada, l'ús de placebo, o cap intervenció, és acceptable; o
- Quan, per raons metodològiques científicament sòlides i convicents, sigui necessari per determinar l'eficàcia i seguretat d'una intervenció l'ús de qualsevol intervenció menys eficaç que la millor provada, l'ús d'un placebo o cap intervenció.

Els pacients que reben qualsevol intervenció menys eficaç que la millor provada, el placebo o qualsevol intervenció, no correran riscos addicionals de danys greus o irreversibles com a conseqüència de no rebre la millor intervenció provada. S'ha de tenir molta cura per evitar abusar d'aquesta opció".

Com veiem, el criteri queda potser massa obert. Entremig dels casos clars, hi ha un ampli ventall de patologies (per exemple, malalties cròniques o recurrents amb tractaments disponibles amb modestos canvis d'història natural a mitjà i llarg termini) en què la inadequació del placebo (o supressió del tractament que fins aleshores es prenia) pot ser objecte de debat.

De nou la guia per a membres de CEI del Consell d'Europa¹⁷ és una bona eina per aquestes decisions. Diu: "El placebo únicament pot ser utilitzat com a mètode de control sota estrictes condicions, és a dir, en absència de mètodes d'eficàcia provada o quan la retirada o aplaçament d'aquests mètodes no suposa

un risc o una càrrega inacceptable. Per tant, el CEI ha de prestar particular atenció als riscos i càrregues previsibles. Cap altre motiu serà èticament acceptable". Els arguments adduïts en determinats cercles a favor de l'ús de placebo en els assaigs, basats en el cost més baix i en la necessitat d'incloure menys pacients per demostrar l'efecte, han de considerar-se només com "un argument", no com "l'argument". És a dir, aquests potencials beneficis per si sols no poden justificar mai l'ús de placebo si la privació de tractament estàndard suposa als participants riscos o molèsties més que mínims. Altrament, semblaria que es prioritza la ciència sobre el benestar dels subjectes participants. És a dir, als aspectes de seguretat relacionats amb el nou medicament, s'hi afegeixen els aspectes de seguretat relacionats amb els potencials danys en el grup de control per no rebre el tractament d'efectivitat provada, si aquest existeix.

Estipulacions postassaig

L'accés a un tractament experimental que ha demostrat la seva eficàcia i seguretat amb un assaig després d'haver-se finalitzat (incloent-hi les persones del grup de control) és una de les recomanacions de la Declaració d'Hèlsinki (article 34) menys respectades a la pràctica, per exemple, en els assaigs pivots que determinen l'autorització de comercialització d'un nou fàrmac. Els CEIM han de vetllar per aquest dret, recollit clarament tant en la normativa prèvia com en l'actual. Cal preveure i planificar amb el pacient amb antelació, incloent-lo en el procés de consentiment, quines seran les oportunitats a considerar per garantir el seu tractament futur un cop que aquest deixi el projecte de recerca, i debatre entre participant, metge responsable i investigadors quina és la sortida òptima per aconseguir la continuïtat del nou tractament de la seva malaltia, sempre que això sigui possible i el pacient ho desitgi.

Idoneïtat d'investigadors i instal·lacions. Seguiment dels estudis

Aquesta avaluació és una responsabilitat bàsica dels comitès, essencial per garantir la protecció de les persones participants i el bon curs del projecte. Sense bons investigadors i instal·lacions adequades, el projecte perd sentit, genera riscos, produeix menys coneixement i malbarata recursos. Un dels reptes que planteja la nova normativa és precisament com s'ha de validar la qualitat i les aptituds dels investigadors i la suficiència de les instal·lacions des d'un CEIM de referència que pot ser que no estigui situat necessàriament en una àrea de proximitat.

Més enllà, totes les precaucions i el rigor durant l'avaluació prèvia perden sentit si no es fa un seguiment correcte dels estudis, responsabilitat també dels comitès. Aquest seguiment és una eina per mantenir intacte l'esperit científic i el respecte als principis bioètics per part de tot l'equip investigador fins al final, sense que decaigui el rigor en aquests aspectes. La supervisió i l'auditoria són molt importants perquè allò

que sembla correcte sobre el paper ho sigui també en la pràctica. Però el nou Reial decret no fa èmfasi en el procediment de seguiment dels projectes. Ja era difícil amb el model previ que un CEIC pogués tenir constància que les coses s'estaven fent bé en el desenvolupament dels assaigs que supervisava. La majoria d'aquests considera aquesta funció, el seguiment, com una de les seves assignatures pendents, si més no parcialment. Manifesten en molts casos no haver pogut desenvolupar aquesta tasca amb el rigor i la intensitat que segurament voldrien, probablement per les exigències logístiques necessàries per fer-ho correctament considerant els recursos materials i humans disponibles, amb el consegüent risc per a l'observació efectiva dels principis ètics i científics a la pràctica.

Fins ara s'havia pal·liat una mica aquesta limitació gràcies a la proximitat física entre investigadors i comitès, que en molts casos treballaven al mateix centre o en centres molt propers. Però ara el CEIM avaluador pot ser perfectament que estigui molt lluny del centre on s'està duent a terme l'assaig. I ja hem comentat que els comitès físicament propers als centres de recerca, si no coincideix que són de referència, de ben segur que perdran capacitat de control i supervisió sobre aquells projectes en execució als centres que estaven adscrits a aquest amb l'anterior model. És a dir, la nova regulació no només no ajuda, sinó que dificulta clarament trobar solucions a aquestes deficiències en el seguiment. El preu de desvincular un CEIM únic i investigadors pot ser una gran distància entre la sala de reunions del comitè i la vida real en recerca, cosa que pot dificultar molt l'avaluació d'aspectes locals (idoneïtat de centre, instal·lacions i investigadors), però especialment el seguiment acurat dels estudis. Amb el nou model qui "avalua" la capacitat de centre i investigadors per participar, al cap i a la fi, és de nou el promotor, que és part implicada, tot i que el centre sempre té l'opció de no donar-hi la conformitat, imprescindible perquè el CEIM pugui emetre el seu dictamen, o simplement pot no signar el contracte. Si el model vigent es manté sense matisos, un mínim requisit seria establir fórmules i aspectes logístics que permetin als CEIM tenir coneixement puntual sobre el progrés de l'estudi per seguir-lo, però assumint un *handicap* pràcticament impossible de neutralitzar del tot, la distància.

5.2 Respecte a les persones

Ja des del Codi de Nuremberg, el respecte per les persones que participen en recerca és un dels principis fundacionals de la reflexió ètica en recerca. Tot i que es relaciona íntimament amb tots els principis de la bioètica, quan es parla de respecte es fa referència fonamentalment al principi d'autonomia i, més concretament, al consentiment informat previ dels participants i a la protecció de la seva intimitat i de la confidencialitat de les seves dades. Demanar permís per participar en recerca a una persona correctament informada és el primer pas per evitar-ne la instrumentalització. Si no es respecta la llibertat de la persona en aquesta decisió i el seu dret a ser adequadament informada per prendre-la (consentiment informat),

cap mesura de protecció ni cap benefici social esperat poden justificar la realització de l'estudi. Aquests aspectes queden inclosos en la part II del dossier de l'assaig, és a dir, la seva avaluació recau únicament sobre el CEIM.

Consentiment informat

Llevat d'excepcions molt justificades, cal el consentiment del pacient per participar en el projecte abans de començar cap tipus de recerca i/o intervenció condicionada per aquesta, i abans que cap tipus d'informació personal sigui difosa. En cas de menors no madurs per a aquesta decisió o adults amb limitació de competència, seran els seus representants legals qui autoritzaran, sempre fent participar al màxim possible la persona en funció de les seves capacitats i adaptant la informació a la seva capacitat de comprensió. Tot i que, com diem, en qualsevol menor d'edat caldrà el consentiment dels pares, en menors madurs per a la decisió i, en tot cas, si tenen 12 anys o més, serà imprescindible també el seu consentiment. La informació pertinent perquè el participant pugui donar el vistiplau inclou: l'objectiu del projecte, la metodologia emprada, el tractament que pot ser-li administrat (l'experimental i el comparador). També cal informar sobre els beneficis esperats per al participant o la societat, les incomoditats i els riscos derivats de l'estudi (nombre de visites, proves complementàries a què se sotmetrà, etc.), possibles esdeveniments adversos, tractaments alternatius disponibles. A la persona li ha de quedar molt clar el caràcter voluntari de la seva participació, així com la possibilitat de retirar-se de l'estudi en qualsevol moment, sense que per aquest motiu s'alteri la relació metge-pacient ni es produeixi perjudici en el seu tractament. Se li han d'indicar les persones que tindran accés a les seves dades, informar-lo del seu dret a la confidencialitat i comunicar-li puntualment si aquestes persones o entitats canvien o s'amplia l'abast de la distribució de dades. També se li han de clarificar les compensacions (si n'hi ha) i el tractament en cas de dany o lesió per la seva participació. Cal informar-lo de qui és l'investigador responsable de l'estudi i també com hi pot contactar en cas de dubte o necessitat. Com a novetat, el nou Reial decret estableix que el potencial participant, especialment en el cas de població vulnerable, rebi informació sobre una entitat que pugui proporcionar, si és necessari, dades addicionals sobre altres assaigs en curs o sobre les guies de pràctica clínica habitual en la seva patologia.

Malgrat que se segueix fent referència a tres elements importants per avaluar la seva validesa (voluntarietat, informació i capacitat), s'introdueixen algunes modificacions en les consideracions sobre el consentiment informat (CI):

- a) S'introdueix la possibilitat d'obtenir el **consentiment per mitjans simplificats** en assaigs clínics en conglomerats realitzats només a l'Estat espanyol i en assaigs clínics de baix nivell d'intervenció (en tots dos casos si els medicaments s'utilitzen segons les condicions d'autorització).

- b) S'especifica que cal donar al participant el **temps necessari**, i que en l'entrevista l'investigador ha de cerciorar-se de la comprensió de la informació rebuda. Es fa menció, en aquest sentit, a la necessitat de respectar criteris de "**disseny per a tots**" per facilitar la participació en la decisió de persones amb limitacions de competència, independentment de si necessiten o no un representant per consentir. S'especifica també la necessitat **que no hi hagi una influència indeguda** en el procés de sol·licitud del consentiment informat.

Algunes de les aportacions de la nova norma que podrien representar una millora serien:

- El nou Reial decret **no fa un èmfasi especial en el contingut i la forma del document d'informació al pacient**, sinó que se centra principalment en la informació a donar al pacient i especifica que cal tenir en compte les necessitats individuals d'informació d'aquest. A més, i en la mateixa línia, el nou text no és intervencionista sobre quin és la informació rellevant o pertinent que ha de constar en els documents de suport per a la presa de decisió del possible participant, tot i que remet al Reglament europeu i a la Llei 41/2002, d'autonomia del pacient en temes de consentiment, i s'ha de recordar de nou que aquesta informació està clarament definida en la guia de bones pràctiques clíniques de l'Agència Europea del Medicament, les quals són de compliment obligat. Aquest aspecte, que es podria considerar limitant per una banda, podria afavorir que el procés de consentiment informat esdevingués un acte més individualitzat i comunicatiu, en el qual les necessitats o inquietuds reals del possible participant fossin identificades i resoltes per part de l'investigador. El text posa més èmfasi en el procés d'informació i sol·licitud que no pas en els documents escrits o el requisit de la signatura del participant. Es podria considerar també que el nou Reial decret representa una oportunitat de reduir la burocratització del consentiment informat en recerca, ja que revisa la **idoneïtat dels fulls d'informació** als pacients utilitzats en els assaigs clínics (les dades disponibles indiquen que són, en general, poc entenedors). S'hauria de treballar models i/o guies per elaborar aquests fulls amb l'horitzó de millorar la comprensió dels pacients sobre el que representa participar en un assaig clínic. Però, sobretot, s'hauria de posar l'accent a millorar el procés comunicatiu per prestar consentiment, trobant un punt de trobada entre les exigències legals i allò que **pacients i/o investigadors consideren important**, tant pel que fa al procés del consentiment informat en si com del contingut de la informació escrita. Les dades sobre la pràctica del consentiment informat en el context dels assaigs clínics en el nostre entorn suggereixen **deficiències i limitacions en el seu procediment i resultats**, i apunten a la conveniència de fer un seguiment del procés de sol·licitud del consentiment informat. Tot i que és considerat un aspecte "local", a la pràctica la seva avaluació queda circumscrita a un únic CEIM de referència per a tot el territori estatal. Assumint —tothom no hi estaria d'acord— que això podria ser suficient per aconseguir un format i un procediment de consentiment adaptat a la realitat cultural de qualsevol ciutadà espanyol, és més dubtós que es pugui avaluar i seguir el procediment

comunicatiu efectiu per obtenir-lo des d'un únic CEIM (llunyà físicament en molts casos). A més, l'adequació a la realitat cultural dels participants comportaria que aquesta documentació estigués accessible en les diferents llengües dels diversos territoris, en contra de la tendència actual, malgrat repetides recomanacions, que es basa en la uniformitat lingüística dels materials, a vegades pal·liada amb traduccions molt millorables. Sense garantir una adaptació lingüística i cultural adequada no podem garantir dos dels aspectes cabdals del consentiment: voluntarietat i informació adequada.

- S'aporta **més cobertura legal per a la realització d'assaigs clínics sense el consentiment previ del pacient/representant legal en situacions d'emergència mèdica** en què no hi ha un tractament eficaç i l'assaig clínic proposat compleix unes determinades condicions relacionades amb la necessitat mèdica del pacient o la valoració de la relació benefici-risc respecte a la pràctica clínica habitual. Aquesta cobertura, tot i que ja es preveia en la legislació prèvia, podria facilitar la realització més àmplia i cooperativa de recerca en situacions clíniques d'emergència, que també han de poder beneficiar-se de l'avenç de la recerca en el seu camp. És important, des del punt de vista ètic, i tot que s'hagi inclòs en l'assaig, no passar per alt buscar el consentiment del pacient tan bon punt pugui participar en les decisions, si es produeix aquesta oportunitat.
- Es regula **de manera més clara la gestió de les mostres biològiques**, cada vegada més sol·licitades en el context dels assaigs clínics i de la recerca clínica en general. La seva inclusió específica i clara en la legislació d'assaigs clínics forçarà els promotors i investigadors a plantejar i definir millor la traçabilitat de les mostres biològiques, tant en el protocol com en els acords de transferència de material biològic i en els fulls d'informació al pacient. Caldrà definir i informar sobre el destí de les mostres un cop finalitzat l'assaig clínic, per exemple, si se'n preveu o no l'emmagatzematge posterior i, en cas afirmatiu, en quina forma, en un biobanc o una col·lecció.

Per contra, hi ha altres aspectes en els quals no s'aporta una milloria clara:

- La nova legislació segueix sense fer cap referència a la figura d'una **persona independent de l'equip investigador que informi i sol·liciti el consentiment** al possible participant en un assaig clínic. Per tant, no s'introdueix cap mesura per reduir les dificultats que suposa que el metge responsable de l'assistència del pacient sigui la mateixa persona que li sol·licita l'acceptació per participar en un assaig. El doble paper del metge investigador segueix sent una possible limitació per garantir, en un grau més alt, un procés d'obtenció del consentiment més vàlid (més lliure, millor informat i sense suggestions indegudes). El desig del pacient de no desplaure la persona que en té cura pot "forçar" l'acceptació del malalt d'un estudi que li proposa "el seu metge". També pot generar altres problemes ètics en recerca, com l'anomenat *equivoc terapèutic*, del qual parlem a continuació.

L'equívoc terapèutic

Com acabem d'assenyalar, entre les persones malaltes, una motivació important per participar en recerca és creure que en podran treure un benefici terapèutic personal. Això constitueix el que s'anomena *equívoc terapèutic*. Els participants haurien de comprendre que no es pot garantir en un assaig clínic cap benefici per a la seva salut individual o, si més no, que aquest benefici és incert. Constitueix una interpretació errònia d'algun participant en la recerca que aquesta, com podria ser amb altres tractaments d'efectivitat coneguda, pot aportar-li un benefici, ja que, sent pròpiament recerca, es porta a terme per obtenir un coneixement que, si la recerca és reeixida, pugui ser generalitzable i beneficiï altres persones (en una situació semblant). Fàcilment sorgeix aquesta confusió quan el professional que atén el pacient i l'investigador són la mateixa persona i l'assistència i la recerca tenen lloc sota el mateix sostre: "El meu metge no m'ho faria, això de donar-me placebo".

Aquest equívoc és un tema especialment sensible en els assaigs clínics en fase I (per explorar la farmacocinètica i farmacodinàmica de medicaments no provats abans en humans) en malalties molt greus (el paradigma són les oncològiques), que no poden ser realitzats en voluntaris sans per l'elevada toxicitat dels fàrmacs experimentals. En aquests casos, els assaigs primerencs en humans es porten a terme en persones malaltes, moltes vegades en casos de mala resposta a fàrmacs molt més avaluats. La vulnerabilitat del subjecte i les escasses opcions de què disposa fan molt més probable l'equívoc terapèutic, i això pot portar a qüestionar la voluntarietat del seu consentiment, així com la comprensió correcta de la informació, si no s'esbrina fins a quin grau hi ha confusió entre tractament (ordinari) i recerca (experimental). S'ha d'informar de manera raonada i no esbiaixada de la relació risc-benefici de la seva participació, en funció del seu estat actual i de les pròpies expectatives. A més, la informació sobre les diferents opcions assistencials (realistes i raonables) alternatives a la recerca per tractar la seva malaltia hauria de ser completa.

Influència indeguda

El Reial decret fa esment (article 3, capítol II) que sobre els subjectes que satisfan els criteris d'inclusió no es pot exercir una influència indeguda, inclosa la de caràcter econòmic, perquè participin en l'estudi. La compensació als individus participants en recerca biomèdica no és infreqüent, però no deixa de ser un tema controvertit. S'argumenta que es compensa pel temps, l'esforç i les molèsties que la participació comporta, però sembla clar que el que realment es demana a aquestes persones és que (voluntàriament) assumeixin riscos per a la seva salut i/o incomoditats que poden redundar en un benefici social. Però

d'altres consideren que aquesta compensació pot actuar com un incentiu indegut que desvirtui la validesa del consentiment. Alguns sols ho consideren just i apropiat si es tracta d'individus sans. A la pràctica, en assaigs en què les persones participants (malaltes) poden obtenir un benefici potencial directe, el promotor pot reintegrar com a màxim al subjecte, o al seu representant, les despeses extraordinàries i pèrdues de productivitat degudes a la participació, sempre amb el vistiplau del comitè d'ètica corresponent, que ha de vetllar precisament perquè aquesta compensació no esdevingui un incentiu indegut per a la decisió de participar-hi. Sigui com sigui, hi ha ben poc consens (ni orientacions ni recomanacions) sobre quant i com s'ha de compensar aquestes persones i si les consideracions han de ser les mateixes en qualsevol context; resulta molt controvertida, per exemple, la remuneració als pares en cas de recerca pediàtrica.

Aquesta compensació ha d'estar establerta de bon principi i no lligada al fet de completar l'estudi. L'individu ha de ser lliure de retirar-se quan així ho cregui i la norma disposa que la compensació ha de ser prorratejada en el temps de participació i els procediments realitzats. Molt més explícita en aquesta qüestió és la guia per als membres d'un CEI del Consell d'Europa:¹⁷ "El CEI haurà d'assegurar-se que qualsevol pagament o compensació als participants són apropiats per a la càrrega i les molèsties originades per la recerca, però sense arribar a aquell punt que poguessin suposar un incentiu per assumir un risc que el participant no acceptaria en altres condicions. El reemborsament per despeses o qualsevol pèrdua econòmica concreta per la participació no serà considerada una influència indeguda mentre no representi una proporció substancial dels ingressos o l'única font d'ingressos per als participants en l'estudi". Tot i que el Reial decret parla de proporcionalitat entre percentatge de participació i compensació, també queda establert en els articles 9 i 10 del nou Reial decret que quan un investigador retira un participant d'un estudi per motius de salut (retirada no voluntària) la persona hauria de ser compensada com si la participació hagués estat completa, i, si l'alteració de la salut es deu a la investigació, aquest dany també ha de ser indemnitzat, amb independència de la compensació o contraprestació pactada per la seva participació.

5.3. Justícia i recerca

El principi de justícia clàssicament ha quedat relegat a un segon pla en les deliberacions dels CEI, molt més centrats en els principis d'autonomia (respecte per les persones, expressat a través del procés de consentiment voluntari, lliure i informat), beneficència i no maleficència. Però, quant a la justícia, que necessàriament té més implicacions socials que individuals, la seva interpretació es percep més complexa, i no infreqüentment com quelcom aliè a la biomedicina. Justícia suposa oferir a cada persona allò que cal, d'acord amb diferents criteris que sustenten les diferents teories de la justícia. Un xic abstracte, sens

dubte, ja que no hi ha una simple definició i els criteris emprats poden estar condicionats per cosmovisions, ideologies i/o empremtes culturals. En l'àmbit de la recerca, el principi de justícia suposa assegurar que aquesta, atès que s'adreça a preservar o aconseguir un bé social, mereix el suport (directe o indirecte) de la societat. Però implica també vetllar per evitar discriminacions (que no s'exclouin del focus de la investigació grups humans o problemes de salut arbitràriament) o explotacions (que aquells que voluntàriament hi participen, en potencial benefici d'altres, carregant amb les incomoditats i riscos de la recerca, també se'n puguin beneficiar, si no ells mateixos, altres persones amb la mateixa condició en el futur). Per exemple, seria inacceptable, per injust, emprar només els subjectes desfavorits per provar un nou fàrmac o una nova tècnica, als quals, si es mostressin beneficiosos, no podrien accedir.

Justificació de la recerca

Resulta essencial per autoritzar un projecte que la seva mateixa motivació —la pregunta d'investigació que es vol resoldre— tingui un interès social demostrat, és a dir, que respongui a una necessitat important de la comunitat i que resulti oportuna. Si no és el cas, no es justificaria cap risc, esforç, molèstia ni despesa. També ens hem d'assegurar que aquesta qüestió no es pugui resoldre per mitjans alternatius que no impliquin experimentació en humans. Podríem parlar, per analogia amb la medicina assistencial, que s'ha d'evitar la “futilitat” en la recerca. S'introduiria així una nota de realisme que permetria valorar la idoneïtat dels projectes en general i, ja dins el protocol, la veritable indicació de determinats procediments en funció del seu risc o molèsties associades, i del valor real que aportarien al coneixement per generar. El principi de proporcionalitat és molt rellevant en aquesta mena de judicis.

Tanmateix, la recerca biomèdica ha esdevingut una activitat social complexa amb molts interessos en joc i no tots s'alineen sempre en la cerca del benefici social global. D'una banda, és una activitat humana moguda per la compassió pel patiment humà, que s'alleuja amb millors tractaments per a les malalties. Però la recerca també es mou per la curiositat, tan inherent en la nostra espècie, sense oblidar factors de prestigi i promoció personals. D'altra banda, d'acord amb el model socioeconòmic imperant, la recerca és també una activitat industrial i comercial que busca nous mercats, més guanys i més retorn als accionistes. Si el finançament de la recerca biomèdica acaba cada cop més en mans de la indústria farmacèutica i dels inversors en biotecnologia, no haurien de sorprendre les preguntes de recerca que es formulen i les solucions que s'obtenen.¹⁸ Precisament, un dels objectius declarats en la nova normativa vigent en assaigs clínics és afavorir la recerca “sense ànim comercial” i/o “de baix nivell d'intervenció”, més propera a la pràctica assistencial, per la qual cosa es redueixen traves burocràtiques o requisits d'assegurança.

Estímul potencial a la recerca independent o “no comercial”

Una de les principals aportacions positives del nou Reial decret és que aquest tipus d'estudis, poden rebre un estímul important si se'ls exonera relativament de requisits burocràtics i, fins i tot, en el cas d'aquells etiquetats com “de baix nivell d'intervenció”, de despeses específiques per assegurança dels participants. Aquest nou escenari, ja dibuixat en l'anterior Reial decret, però no de forma tan explícita i directa, s'ha de veure com una oportunitat per als investigadors que volen actuar com a promotors de recerca independent d'interessos comercials, molt més propera a la realitat clínica i a les necessitats dels pacient. Molts d'aquests estudis tenen un impacte molt beneficiós sobre la medicina assistencial, atès que permeten conèixer dades d'eficàcia i de seguretat en entorns i situacions més propers a la realitat clínica i, sobretot, en malalties, teràpies i/o grups poblacionals tradicionalment poc representats en els assaigs clínics comercials. Per tant, des del principi de justícia, hauria de ser una activitat de recerca promoguda i afavorida des de l'Administració. D'entrada, fer això correctament permetria una millor utilització de recursos i una reducció de burocràcia fútil en disseny, execució i avaluació.

En aquest sentit, el nou Reial decret aporta una denominació diferencial d'aquests tipus d'assaigs “de baix nivell d'intervenció”, ja que els defineix (article j) com aquells que compleixen les condicions següents:

“1r. Els medicaments en recerca, exclosos els placebos, estan autoritzats.

2n. Segons el protocol de l'assaig clínic: 1a Els medicaments en recerca s'utilitzen de conformitat amb els termes de l'autorització de comercialització [Això vol dir que el fàrmac s'utilitza en aquelles indicacions aprovades i que recull al fitxa tècnica del fàrmac], o 2a l'ús dels medicaments en recerca es basa en proves i està emparat per dades científiques publicades sobre la seguretat i eficàcia d'aquests medicaments en recerca en algun dels estats membres implicats.

3r. Els procediments complementaris de diagnòstic o seguiment comporten un risc o càrrega addicional per a la seguretat dels subjectes que és mínim comparat amb el de la pràctica clínica habitual en algun dels estats membres implicats.”

El punt 2b es refereix al fet que si es volen utilitzar fàrmacs autoritzats fora de les indicacions aprovades hi ha d'haver dades científiques publicades en algun dels estats membres de la Unió Europea que sustentin aquesta aplicació, és a dir, ha d'haver-hi unes raons fonamentades i una mínima experiència recollida en la literatura, i cita com a referència el considerant 11 del Reglament europeu: “dades d'elevada qualitat publicades en revistes científiques, protocols de tractament nacionals, regionals i institucionals, informes d'avaluació de tecnologies de la salut i altres proves procedents”. De tota manera, potser no queda prou argumentat per què només s'accepten dades publicades als països de la Unió Europea, i no d'altres provinents, per exemple, dels Estats Units o d'Austràlia, justament països que fa

temps que vigilen atentament l'ús de medicaments fora d'indicació. Més que la procedència de les dades, el criteri hauria de ser el grau d'evidència i la reproductibilitat.

El nou Reial decret exigeix a aquesta mena d'assaigs requisits menys rigorosos, tant administratius com d'assegurança, amb l'objectiu d'afavorir-ne la pràctica, fins ara molt limitada pel model de "talla única" de l'anterior directiva europea. S'assumeix que el risc serà baix i més previsible, perquè els tractaments avaluats són medicaments ja autoritzats o molt ben coneguts, i amb un perfil de seguretat controlat. Per tant, els requeriments en relació amb efectes adversos i assegurança han de ser diferents dels corresponents a un assaig clínic amb un medicament en investigació. Si l'assaig és catalogat com "de baix nivell d'intervenció" —el CEIM ha d'estar d'acord amb la proposta del promotor—, no caldrà necessàriament subscriure una assegurança específica, sempre que l'assegurança professional dels investigadors i/o institucions que hi intervinguin cobreixi els potencials riscos dels participants. De tota manera, s'ha de recordar que els CEIC ja podien eximir els investigadors d'aquesta cobertura específica a l'empara de l'antic Reial decret 223/2004, tot i que amb uns requisits més estrictes que l'actual i deixant-ho a iniciativa del CEIC corresponent. El nou text no parla de "risc", parla d'"intervenció". Tot i que relacionats, no són conceptes sinònims. Un mateix procediment pot tenir diferents riscos segons qui el fa i com, a qui i a on es fa. Sovint es farà difícil dir que és l'assaig, en cru, el que té "baix risc". Fariem un gran pas si poguéssim delimitar i avaluar millor el risc a priori, distingint nivells i circumstàncies per ponderar-lo i, en funció d'això, establir els requisits pertinents en cada cas. En el memoràndum de col·laboració es concreta més fent referència a l'annex 4 de les recomanacions del grup *ad hoc* sobre bones pràctiques clíniques en els assaigs clínics en població pediàtrica (2008),¹⁹ considerant sempre que el risc varia en funció de les circumstàncies i el context, i també que els riscos s'incrementen en cas de procediments repetitius. Vegeu la taula 1.

No or minimal risk	Minor increase over minimal risk	Greater than minor increase over minimal risk
- History taking	- Urine collection via endoluminal or suprapubic catheter	- Heart catheterisation
- Clinical examination	- Arterial puncture	- Endoscopy
- Auxological measurements	- Umbilical catheter	- Biopsy
- Tanner staging	- pH metry	- Surgery or modification of standard surgical procedure carried out as part of medical treatment
- Behavioural testing	- Nasogastric tube insertion and use	- Sedation
- Psychological testing*	- Transcutaneous oxygen or carbondioxide tension monitoring	- Anaesthesia
- Quality of Life assessment	- Electrophysiological measurements (using stimulation)	- Systemic analgesia
- Venipuncture*	- Exercise testing (ergometry, spirometry)	- Hypoglycaemia test
- Heel prick*	- Raised volume pulmonary function testing (infants)	- Unstable isotope usage
- Finger prick*	- Peripheral venous lines	- PET scanning
- Subcutaneous injection	- Polysomnography	
- Urine collection with bag*	- Fasting (≥ 1 meal)	
- Breath condensate collection	- Spinal CSF tap	
- Collection of saliva or sputum	- Bone marrow aspiration	
- Collection of hair sample	- MRI scan	
- Collection of tissue removed from body as part of medical treatment*	- X-ray other than digitally amplified chest or limb X-ray	
- Topical analgesia*	- CT scan*	
- Stool tests	- X-ray DEXA bone density measurement	
- Bio-impedancemetry	- Use of contrast media	
- Transcutaneous oxygen saturation monitoring (pulse oxymetry)*	- Paracentesis	
- Blood pressure monitoring	- Skin punch biopsy	
- Electroencephalography	- Airways or skin hyper-reactivity challenge test	
- Electrocardiography		
- Vision or hearing testing		
- Ophthalmoscopy		
- Tympanometry		
- Lung function tests (peak flow, exhaled NO, spirometry)		
- Oral glucose tolerance test		
- Ultrasound scan		
- Digitally amplified chest or limb X-ray*		
- Stable isotope examination		

Taula 1. Exemples de nivell de risc en assaigs clínics en pediatria (per a procediments únics o molt esporàdics amb òptims estàndards)¹⁹

No obstant això, resulta clau per poder obtenir aquestes millores una concreció més important dels requisits, especialment pel que fa a l'assegurança, per donar seguretat a investigadors i investigats. S'han d'estudiar les pòlisses de cobertura de l'activitat "assistencial" dels centres i les institucions i asseguradores s'han de posicionar amb total transparència, de manera que la protecció i compensació per danys, de ben segur molt poc freqüents en aquest tipus d'estudis però mai nuls, quedin garantits sense haver de contractar una assegurança específica per a l'assaig. Aquesta qüestió, tot i que està en vies de solució, està generant encara molta inquietud en no poques comunitats autònomes, direccions i comitès. La confusió en aquest punt podria eliminar bona part dels beneficis potencials des del punt de vista del respecte a les persones i des del principi de justícia.

S'ha de clarificar també en quina situació queden aquest assaigs quan són multicèntrics o, cada vegada més sovint, multinacionals (molt freqüents sobretot en el cas de malalties poc prevalents). No es pot afirmar ara per ara que l'assegurança que cobreix l'activitat del centre "promotor" cobreixi qualsevol pacient inclòs, sigui aquest on sigui. La distinció de nivells d'intervenció i/o risc i les fronteres administratives entre el que pot ser una assegurança d'assaig i una d'assistencial no poden redundar mai en una desprotecció dels participants quant a les indemnitzacions i l'atenció davant danys hipotètics.

Equitat en la selecció de subjectes

Per respectar una distribució equilibrada dels riscos i beneficis entre totes les persones, s'han d'examinar atentament els criteris d'inclusió i exclusió en els estudis clínics. Els col·lectius i individus amb factors de vulnerabilitat no haurien de ser inclosos de manera indeguda ni exclosos automàticament simplement per la seva minorada capacitat de vetllar pels seus interessos o per una predisposició i fragilitat més grans davant efectes adversos. Sembla clar que raons de cultura, llengua, religió, preferència política, raça o ètnia, orientació sexual, gènere i edat no haurien de ser criteris d'exclusió, fora que hi hagi raons científiques de pes que ho suportin. Especialment el gènere i l'edat (petits i vells) han estat molt utilitzats en el passat com a criteris d'exclusió, de manera que s'ha privat injustament aquests col·lectius dels beneficis potencials de la recerca. El mateix ha passat sovint amb persones sense capacitat per prendre decisions, que no haurien de ser excloses de participar-hi simplement per aquesta raó, sobretot si la seva participació és rellevant perquè ells mateixos (o altres persones amb la mateixa condició en el futur) puguin ser beneficiats dels resultats i del coneixement generat.

Dins de les persones "vulnerables" no s'han de passar per alt els individus privats de llibertat, els molt dependents ni aquells amb patologies molt greus o amb manca de recursos socioeconòmics, però tampoc els infants, les persones amb trastorns mentals o persones grans amb gran fragilitat, les embarassades o persones que es troben en situació de marginació. Totes les declaracions internacionals fan referència a la protecció especial, tant pel que fa a la inclusió com a l'exclusió, que han de rebre les "persones vulnerables" en la recerca en humans. Aquesta etiqueta benintencionada (fonamentada en l'obligació de protegir) s'ha d'entendre bé per no incórrer en allò que es vol evitar, la discriminació. No s'ha d'oblidar que tots, d'alguna manera, som en algun moment vulnerables, per diferents raons. Seria més correcte parlar potser de vulnerabilitats que de vulnerables.

Hom pot diferenciar, en funció del tipus de risc que impliqui la participació en un estudi:

- Persones amb **risc d'explotació**. Existeixen persones que, tot i poder consentir a participar, ho fan indegudament o bé per patir algun dèficit cognitiu, baix nivell d'estudis, manca de llibertat, dependència o pressió jeràrquica, per l'equívoc terapèutic o per fragilitat socioeconòmica, factors tots que poden portar que se n'abusi. Està prou clar en persones sense capacitat legal per consentir (infants, adults incapacitats), inconscients, en situacions d'urgència/emergència mèdica o privades de llibertat. Però hi ha també tota una vulnerabilitat "invisible", sigui per relació jeràrquica, per manca d'estudis o per condicionants socioeconòmics. En aquests casos, el risc d'explotació i abús és molt elevat. No cal recordar les becàries donants d'òvuls en els estudis fraudulents de clonació humana d'un investigador sud-coreà o els incentius indeguts (monetaris o d'accés a l'atenció sanitària) de

persones pobres o marginades per participar en projectes de recerca. El fet que cada cop hi hagi més desplaçament d'estudis clínics amb medicaments a països de l'est d'Europa o països en vies de desenvolupament hauria d'alertar sobre aquesta circumstància.

- Persones amb **risc de dany físic i/o psíquic**. Són aquelles persones que, per una malaltia particular, edat (infants i vells), polimediació, embaràs o lactància, insuficiència hepàtica i/o renal o altres comorbiditats (malalties cròniques diverses), tenen més probabilitat d'efectes adversos i/o que aquests siguin més greus. Sovint aquestes persones són excloses per raons de seguretat o per fer més homogènia la població d'estudi. Però, fora que hi hagi justificació sòlida per fer-ho, "protegir-los" de la recerca condemna els col·lectius amb factors de vulnerabilitat a rebre atenció sanitària sempre en una mena d'"assaig no controlat" continu, atès que no s'acumulen mai proves científiques sobre ells que permetin establir indicacions eficaces i segures, amb la qual cosa es cau en l'empirisme mantingut. A més, aquesta exclusió o infrarepresentació no sols pot impedir que uns resultats siguin generalitzables als grups que potencialment més se'n podrien beneficiar, sinó que també pot fer que les qüestions de seguretat només acabin emergint, cosa que suposa més risc, durant la vigilància postcomercialització, fent que tot allò que justifica èticament l'"assaig" perdi sentit, atès que fer proves en humans es justifica només si obtens garanties d'eficàcia i, especialment, de seguretat quan s'utilitzi el fàrmac en la pràctica assistencial.²⁰ Aquests aspectes queden recollits en el capítol II del Reial decret 1090/2015, que fa esment específicament a menors, persones amb la capacitat modificada, situacions d'urgència mèdica, dones embarassades i/o en període de lactància.
- **Situacions de dependència de fet**. El Reglament europeu, en l'article 35 del capítol II, inclou la recomanació d'establir mesures de protecció específiques en aquestes situacions, siguin per dependència jeràrquica i/o institucional (servei militar obligatori, persones privades de llibertat o persones residents en centres assistencials). No es traspasa aquest punt a la normativa espanyola, ja que no es recull la dependència institucional i s'oblida, potser, que la dependència jeràrquica no sols és present en la milícia, que ha deixat de ser obligatòria al nostre país. Ni Reglament ni Reial decret fan cap esment a les persones o grups amb dependència de fet per privacions socioeconòmiques. Hem de recordar que aquesta realitat no només existeix en països en vies de desenvolupament, sinó també a les bosses de marginació creixents als països benestants. Aquesta situació pot provocar tant una exclusió injusta de la recerca com una participació no realment lliure, basada a obtenir compensacions econòmiques, socials o d'assistència bàsica o sanitària.

Transparència

Un altre aspecte rellevant introduït en la nova legislació d'assaigs clínics és la necessitat de donar l'opció als participants de **conèixer els resultats generals de l'estudi**, tal com estableix l'article 26 de la Declaració d'Hèlsinki. De fet, una de les novetats positives és que també regula el **Registre Espanyol d'Estudis Clínics**, que inclou una descripció dels estudis (obligatòriament els assaigs clínics i els observacionals postautorització amb medicaments i productes sanitaris, però amb la possibilitat d'incloure també altres estudis clínics) i de la seva justificació. Aquesta mesura se suma a les diverses iniciatives prèvies existents que pretenen donar informació als pacients, investigadors i població en general sobre la recerca biomèdica,²¹ i aportar, en concret, informació sobre quins assaigs clínics i/o estudis es porten a terme en una determinada patologia, sobre els centres que hi participen i també sobre els resultats.

No obstant això, malgrat la disponibilitat d'informació, els beneficis reals que pugui aportar aquest registre dependran de la seva accessibilitat efectiva (idioma, comprensibilitat, format, etc.) i de la seva constant actualització. S'ha de treballar per dotar aquest registre d'un llenguatge planer que en faciliti la comprensió per part de les persones que no siguin professionals sanitaris. El registre ha de ser una eina més en la interacció pacient-metge quan la recerca esdevé una possibilitat en el curs d'una malaltia. Un bon registre d'estudis clínics evitarà que només puguin triar participar en recerca aquells pacients atesos en centres molt actius en aquest camp. En aquesta línia d'accessibilitat, s'estableix també com una responsabilitat del promotor donar d'alta i actualitzar els centres participants en l'estudi en el registre tan bon punt finalitzi el procés d'autorització. En definitiva, es tracta que, per donar resposta als drets dels pacients a l'assistència i a la recerca, es defineixin uns circuits assistencials i de recerca ben delimitats, que no es difuminin, però que es comuniquin amb fluïdesa.

Justícia i costos de la recerca

Un aspecte també rellevant des de la perspectiva de l'equitat és l'adequació de les despeses que la investigació clínica comporta. Els comitès han de valorar si els beneficis obtinguts són els més equilibrats possibles per a tots els actors: subjecte, promotor, investigadors i institucions (siguin públiques o privades). Aquest aspecte requereix que les compensacions no siguin inductores per a participants ni per a investigadors, i que s'efectuï una contenció de despeses innecessàries de manera equilibrada per a totes les parts implicades. Igualment, els CEI haurien de valorar també l'adequació i la distribució de les compensacions rebudes per les institucions públiques vinculades a la recerca. Encara que a primera vista els temes econòmics poden semblar poc relacionats amb la reflexió moral, abordar-los és inevitable si es

vol preservar el veritable interès públic de la recerca que indestruïble de la pròpia fonamentació ètica d'aquesta activitat

Publicació de resultats

El nou Reial decret insisteix en aspectes rellevants per a la justícia ja recollits en el Decret de 2004, i reflecteix el punt 36 de la Declaració d'Hèlsinki: "Els investigadors tenen el deure de tenir a la disposició del públic els resultats de la seva investigació en éssers humans i són responsables de la integritat i exactitud dels seus informes [...] publicar tant els resultats negatius i inacabats com els positius". Els resultats negatius són molt útils per evitar pràctiques insegures i/o fútils en la pràctica clínica quotidiana. Per tant, és una obligació de justícia "avisar la comunitat d'allò que no funciona, que no compensa o que és perillós".

L'article 42 del Reial decret també recorda que la publicació en revistes científiques hauria de ser prèvia a la divulgació al públic no sanitari, precepte repetidament incomplert en l'actualitat ateses les facilitats tecnològiques per difondre expectatives i donar publicitat a resultats fins i tot preliminars. Quan es faci divulgació de resultats s'ha de fer constar els fons obtinguts per l'autor per a la realització de l'assaig i la font de finançament. Prohibeix la publicitat de medicaments d'ús humà en investigació.

Conflictes d'interessos

Un conflicte d'interessos pot ser de naturalesa molt variada (econòmica, científica, acadèmica, institucional, familiar, empresarial, etc.). La transparència i la divulgació obligada de qualsevol potencial biaix és un dels mecanismes per abordar els conflictes d'interès en la recerca, atès que aquests podrien derivar en manca d'honestedat intel·lectual en la proposta (assaig clínic, protocol o projecte), en el desenvolupament i en la comunicació dels resultats. També la manca d'imparcialitat en la revisió per experts dels resultats pot ser una font de biaix intel·lectual. L'adhesió dels equips d'investigació a codis ètics de conducta i a les guies de bona pràctica clínica pot ajudar a mantenir un esperit més crític davant d'aquestes pràctiques.

Caldria també sensibilitzar la societat i les autoritats reguladores que quan es faci recerca amb materials biològics procedents de biobancs públics, per raons d'equitat, aquests en principi no haurien d'utilitzar-se en investigacions per obtenir beneficis de companyies privades. I en cas d'autoritzar-se projectes amb beneficis, aquests haurien de revertir també en les institucions públiques per contribuir a la seva activitat i sostenibilitat.

Els altres assaigs clínics i els altres estudis de recerca

També, buscant un tracte equitatiu per a totes les persones que participen en recerca, hem de posar de manifest l'asimetria de la regulació legal entre els assaigs amb medicaments i la resta d'assaigs clínics, que no han de tenir associada menys complexitat ni menys risc. Amb tot, el Reial decret 1090/2015 regula només els assaigs clínics amb medicaments i les investigacions clíniques amb productes sanitaris. Els assaigs clínics amb procediments quirúrgics, per exemple, serien objecte de la Llei 14/2007, de recerca biomèdica, que regula les investigacions relacionades amb la salut humana que impliquen "procediments invasius". Però, ara per ara, aquesta llei encara no ha estat desenvolupada, ja que s'està pendent de la publicació del reial decret corresponent. El text sí que disposa que tots aquests projectes requereixen preceptivament l'autorització d'un comitè d'ètica de la investigació i l'assegurament previ del risc.

En aquest sentit, caldria veure si la regulació legal de qualsevol assaig clínic no hauria de relacionar-se més amb el risc o la complexitat que no pas amb la presència o absència d'un medicament o producte sanitari. La definició del concepte d'assaig clínic és metodològica i no depèn del tipus d'intervenció a estudi. Una aproximació basant-se en risc i complexitat seria molt més lògica que una basant-se en categories de procediment experimental (medicament, producte sanitari, intervenció quirúrgica, etc.).

6. Reptes i recomanacions

El nou marc que regula la recerca amb assaig clínic a Europa planteja una sèrie de riscos i oportunitats per als CEI. Cal recordar que aquests comitès són el lloc preeminent de la reflexió bioètica en un procés d'avaluació complex en el qual també convergeixen les dimensions científiques, legals, tècniques i administratives. Això genera reptes que obliguen els CEI a reinventar-se, fent compatible una avaluació sistemàtica dinàmica amb la imprescindible deliberació bioètica. Els grups reduïts d'anàlisi dels protocols poden ser un recurs per "preparar" els estudis per a una deliberació ètica i metodològica en el comitè, però no poden substituir-los. De manera esquemàtica, fem algunes recomanacions per afrontar aquest reptes.

Independència

- Cal reconsiderar la disposició legal que dona la potestat al promotor de triar el CEIM del territori estatal que avaluarà el seu projecte, tot i que l'anterior marc legal ja establia aquesta possibilitat. Ara, en haver desaparegut com a requisit l'avaluació conjunta de tots els comitès dels centres participants, la potestat del promotor representa una amenaça més gran a la independència dels comitès. És cert que el model anterior de proximitat a centres i investigadors podia generar biaixos, però eren més fàcils de compensar, precisament per l'obligatorietat de l'avaluació per part de tots els comitès corresponents a tots els centres participants.
- S'ha de repensar el finançament dels CEI, per no fer-los dependents econòmicament de la quantitat d'assaigs clínics que avaluen, i evitar possibles conflictes d'interessos i biaixos. La manca d'ingressos per mantenir l'estructura d'un CEIM no és un escenari favorable a una avaluació rigorosa i lliure, tant dels assaigs clínics com de la resta de projectes.
- Cal afrontar la relació amb l'AEMPS amb un esperit de col·laboració, però no de dependència funcional. Cal aprofitar les oportunitats i sinergies per millorar els procediments d'avaluació, però sense desvirtuar la missió fonamental dels comitès i la seva imprescindible independència.

Qualitat

- S'han de dissenyar indicadors quantitius i qualitius d'avaluació ètica per poder valorar la tasca que duen a terme els comitès i la seva qualitat de manera transparent.
- Els CEIM han de fer un esforç per optimitzar les secretaries tècniques encarregades d'establir prerevisions tècniques, documentals, procedimentals, i dels aspectes administratius i normatius dels projectes. D'aquesta manera, es garantirà la correcta presentació de tots els elements indispensables per a l'avaluació, perquè les reunions presencials puguin dedicar-se a la veritable deliberació bioètica, social i metodològica. S'ha de fugir de reunions plenes de correccions d'errors formals o de procediment repetitius. El memoràndum de col·laboració i els procediments normalitzats de treball dels comitès han de facilitar l'organització de la part més procedimental i burocràtica de l'avaluació, optimitzant el rendiment de les tasques logístiques, administratives o burocràtiques, per reduir al mínim la necessitat d'aclariments i esmenes per qüestions normatives i/o formals.
- És molt recomanable que els CEIM elaborin protocols d'avaluació d'aspectes ètics i pautes de verificació en l'avaluació dels projectes que ajudin a clarificar problemes, disminueixin la variabilitat no justificable i simplifiquin els procediments. El comitès han de vetllar tant per la protecció i promoció dels drets fonamentals de les persones com perquè la recerca sigui de qualitat i reverteixi en l'augment del coneixement i en la millora de les condicions de salut i benestar dels ciutadans. No s'ha d'oblidar que aquestes pautes de verificació poden ordenar la reflexió, però no són la reflexió.
- És important millorar la formació, la capacitació i l'accés a la informació dels membres dels comitès, especialment en aspectes ètics i metodològics. Això ajuda a fer front a la diversitat i complexitat creixent dels projectes de recerca que comporta la revolució tecnològica científica i comunicativa actual.
- S'ha de garantir que els membres del CEIM disposin de temps suficient per revisar la documentació dels projectes i assistir a les reunions, i així poder desenvolupar d'una manera adequada les tasques assignades.

Protecció de les persones

- Tots els actors que intervenen en la recerca (promotors, investigadors, gestors, comitès, etc.) han de garantir un acurat balanç benefici-risc favorable, tant abans de posar en marxa qualsevol projecte de recerca com durant tot el seu desenvolupament. S'han d'evitar els riscos o molèsties no justificats o desproporcionats amb l'objectiu del projecte.
- S'ha de garantir que tots els participants tinguin accés a les intervencions que han mostrat eficàcia quan finalitzin els assaigs clínics, si no mostren contraindicacions, encara que l'autorització d'ús estigui pendent.
- S'haurien d'establir mecanismes rigorosos que garanteixin l'avaluació de la idoneïtat de les instal·lacions i dels investigadors, que proposa el promotor, especialment ara que potser no estan a prop del CEIM.
- Cal comptar amb els CEIM locals per al seguiment acurat dels projectes. Un sol comitè, a escala estatal, pot tenir dificultats per realitzar un seguiment continu, directe i actualitzat de tots els assaigs amb medicaments que es fan, amb el risc que això suposa pel que fa al respecte a la dignitat i seguretat dels participants.
- En l'actual marc legal, la responsabilitat d'acceptar que s'usi placebo en un assaig clínic és de l'investigador principal i del CEIM basant-se en la interpretació que fa de les declaracions internacionals. Aquesta responsabilitat és un tema molt sensible en les avaluacions. S'ha de considerar en el balanç benefici-risc i els perjudicis que es poden ocasionar als participants que no accediran al tractament estàndard durant el temps que duri l'assaig clínic en aquelles malalties en què hi ha tractament d'eficàcia provada.

Respecte

- A Catalunya els comitès han de vetllar perquè es respectin els drets de les persones que participen en un projecte de recerca. La Carta de drets i deures de la ciutadania en relació amb la salut i l'atenció sanitària recorda que el respecte a aquests drets s'anteposa als suposats beneficis de la ciència i de la indústria.

- Més enllà del text remès amb el protocol, s'han d'avaluar els procediments comunicatius del consentiment informat. Amb l'actual model, que allunya el CEIM responsable dels participants i dels investigadors, encara serà més complicat millorar les deficiències que es presenten en la situació actual, malgrat que amb les tecnologies de la informació es desenvolupin procediments en línia.
- S'ha de continuar insistint i innovant per millorar els fulls informatius, així com la seva adaptació cultural i de llenguatge, per assolir una comunicació eficaç amb els potencials participants, de manera que la informació subministrada trobi l'equilibri entre els preceptes legals i allò que els investigadors i els ciutadans consideren rellevant.
- Per detectar, denunciar i prevenir l'equívoc terapèutic que resta vàlida a la llibertat del consentiment, cal que es defineixin uns circuits assistencials i de recerca ben delimitats, que no es difuminin, sinó que es comuniquin amb fluïdesa, per garantir de forma justa tant el dret a participar com a no participar en recerca i el dret a la millor assistència clínica. El doble rol de no pocs professionals com a clínics i investigadors a la vegada sobre la mateixa persona pot esdevenir factor de confusió en aquest aspecte.

Justícia

- Cal considerar com a missió primordial dels comitès vetllar pels drets i interessos dels participants i, a la vegada, pels de tota la societat, donant més protagonisme a qüestions relacionades amb la justícia en les deliberacions.
- És necessari evitar la discriminació. S'ha de vetllar que ningú sigui exclòs de la possibilitat de participar en la recerca, sinó és per criteris d'exclusió ben justificats i definits específicament en el projecte. Això vol dir incloure menors, dones embarassades o en edat reproductiva, persones grans o persones amb modificacions de capacitat, sempre amb les degudes garanties de protecció.
- S'ha de vigilar la participació en la recerca de persones coaccionades, ja sigui per dependències manifestes o "dependències de fet", que qüestionin la vàlida del consentiment: persones institucionalitzades, amb dificultats socioeconòmiques, de tipus cultural o jeràrquiques.
- La transparència resulta essencial per a la justícia. El funcionament correcte i l'accés al Registre Espanyol d'Estudis Clínics, amb un llenguatge comprensible per a la població i per als professionals

assistencials, i amb una actualització constant, millorarà les oportunitats de totes les persones de participar en projectes de recerca, amb independència del centre on siguin atesos.

- S'han d'evitar les limitacions a la transparència, que són les dificultats d'accés a la documentació per part dels CEI que no han estat escollits com a referents. Això dificulta l'assessorament, per part dels CEI, a les direccions dels centres on es vol realitzar la recerca abans de signar el contracte de l'assaig clínic amb el promotor.
- Els comitès d'ètica d'investigació haurien de rendir comptes de la seva activitat, fent públics els procediments de treball i els requisits i/o criteris d'avaluació, com ja diu el Decret d'acreditació de la Generalitat de Catalunya.¹³
- S'ha de vetllar pel retorn que tenen les investigacions per al conjunt de la societat, però també pel rigor en la informació que reben els ciutadans sobre els resultats de la recerca (divulgació de resultats honesta, inclosos els negatius, i passant primer pel període d'audiència científica pública imprescindible).
- L'avaluació ètica és tant o més important en aquells assaigs clínics en què la intervenció no és un tractament farmacològic (productes sanitaris, tècniques quirúrgiques, etc.). Tot i que no totes aquestes intervencions estan regulades pel mateix text legal, totes han de romandre sota el focus de l'avaluació ètica, metodològica i social. El Reial decret 1090/2015 amplia als productes sanitaris l'aplicació dels principis ètics, metodològics i de protecció dels subjectes dels assaigs clínics amb medicaments, i preveu l'aplicació del dictamen únic en les investigacions clíniques amb productes sanitaris que es realitzin en diversos centres. No obstant això, també s'ha de tenir en compte la futura publicació del Reglament sobre productes sanitaris, que preveu l'aplicació del silenci positiu en l'avaluació i el dictamen de les investigacions clíniques amb productes sanitaris per part dels CEI, en uns terminis de temps que són molt curts. L'aplicació estricta d'aquesta premissa pot comprometre seriosament l'avaluació ètica d'aquest tipus de projectes. Caldrà estar atents, doncs, al desenvolupament legislatiu posterior i a l'aplicació pràctica dels procediments d'avaluació i autorització que es facin tant a l'Estat espanyol com a la Unió Europea.

Finalment, és molt important que els comitès d'ètica de la investigació tinguin incidència real en l'activitat de recerca sobre el terreny (formació, sensibilització, docència, recerca, debat públic...). Una interacció respectuosa i dialogant amb els professionals que fan recerca i les persones que hi participen farà que el CEI esdevingui una necessitat, una ajuda, mai un pur tràmit. Això també pot contribuir que els aspectes

ètics de la recerca no depenguin només dels comitès, sinó que, com seria desitjable, esdevinguin responsabilitat també de tots els actors, implicant, interpel·lant, formant, motivant i escoltant els ciutadans, investigadors, monitors, gestors i promotors.

Com a corol·lari: formar-se, organitzar-se, fer-se presents, escoltar, tenir cura de la seva independència i fer-se sentir. Això és el que han de fer els CEI en els nous temps, fugint del victimisme jurídic, però denunciant les possibles mancances i/o incoherències legals, i sense oblidar mai per què un bon dia la societat va decidir que són instàncies imprescindibles en la recerca, és a dir, que són recerca.

7. Taula resum: oportunitats i febleses del nou marc

NOU ESCENARI DESPRÉS DELS CANVIS NORMATIUS DE 2015 SOBRE ELS ASSAIGS CLÍNICS
<p style="text-align: center;">Oportunitats i febleses des d'una perspectiva bioètica <i>(El Reial decret 1090/2015 comparat amb el Reial decret 223/2004)</i></p>
Consideracions globals i objectiu d'aquesta reflexió
<p>Context</p> <ul style="list-style-type: none">• La Declaració d'Hèlsinki insta a respectar els preceptes legals sobre recerca, però sempre que aquests no eliminin o debilitin cap de les proteccions que la mateixa declaració estableix per a les persones.• S'hauria de ponderar si el procés d'elaboració del Reial decret 1090/2015 ha garantit la necessària deliberació participativa de tots els agents i de tots els afectats.• Aquesta nova norma és extremadament intervencionista en aspectes operatius i d'agenda, però mostra certa indefinició a l'hora d'abordar com s'ha de garantir la reflexió bioètica. <p>Objectiu: encabir amb garanties l'avaluació ètica en l'agenda d'avaluació global dels estudis.</p> <p>Canvis procedimentals: (procés d'autorització i inici d'un assaig clínic)</p> <ul style="list-style-type: none">• L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) és qui autoritza l'assaig a tot l'Estat, després d'una avaluació coordinada, definida en el memoràndum de col·laboració, entre l'AEMPS i el CEIM únic escollit pel promotor.• Es compartimenten els protocols d'assaigs clínics, a l'efecte de l'avaluació, en dues parts:<ul style="list-style-type: none">- Part I, representa l'eix de l'assaig: concepte, disseny, criteris d'inclusió i exclusió, tractament, mesura dels efectes i avaluació, seguiment, tancament. S'avalua amb participació conjunta de l'AEMPS i el CEIM de referència (llevat dels assaigs en fase IV i dels de baix nivell d'intervenció, en què avaluarà únicament el CEIM).- Part II, que avaluarà únicament el CEIM, representa, en certa manera, les repercussions de la part I sobre els pacients i la imatge de l'assaig que aquests perceben (selecció de subjectes, consentiment informat, pagaments i compensacions, dades personals, confidencialitat, mostres, indemnitzacions per danys i perjudicis, idoneïtat de centres i investigadors). Això no hauria de redundar mai en una pèrdua de responsabilitat i/o protagonisme avaluador del CEIM sobre la part I, atès que l'avaluació ètica, metodològica, legal i social ha de ser integral per definició.• Col·laboració versus supervisió: segons es desenvolupi, es podria interpretar que la relació establerta mitjançant el memoràndum entre l'AEMPS i els CEIM podria ser de dependència d'aquests, que quedarien com una mena d'assessors o subordinats de l'agència estatal. Tot i que la paraula utilitzada en el memoràndum és "col·laboració", el Reial decret utilitza sovint la paraula "supervisió".• El nou model redueix molt les possibilitats de deliberació. El dictamen únic no hauria d'anul·lar la deliberació i la diversitat de visions; si l'ètica és alguna cosa és deliberació.
El Reial decret 1090/2015
<p>Oportunitats</p> <ul style="list-style-type: none">• Crea i regula un subtipus concret de CEI (comitès d'ètica de la investigació), els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments (CEIM), acreditats també per emetre dictàmens sobre assaigs clínics amb medicaments i sobre investigacions clíniques amb productes sanitaris.

- **Regula el Registre Espanyol d'Estudis Clínics**, que pot donar l'opció als participants de conèixer els resultats general de l'estudi, i també als pacients en general d'informar-se sobre potencials opcions de participar en assaigs clínics. Col·labora així a donar resposta al deure dels investigadors de posar a disposició del públic els resultats de la seva investigació, tant si són positius com negatius.
- **Apunta un portal únic per a tots els assaigs clínics** de la Unió Europea, en desenvolupament.
- **Defineix de manera expressa i menys rígida els "assaigs de baix nivell d'intervenció"**. Millora potencialment l'escenari per al desenvolupament d'assaigs promoguts pels mateixos investigadors sense ànim comercial. Adjudica a aquests assaig de baix nivell d'intervenció un tractament legal diferencial que pot fomentar la seva pràctica, atès que redueix requisits burocràtics i d'assegurança.
- Insisteix explícitament (article 42) que la **publicació dels resultats en revistes científiques** hauria de ser sempre **prèvia a la seva divulgació al públic no sanitari**, i sempre fent constar la procedència dels fons obtinguts pels autors per realitzar l'assaig.
- Insisteix en la **prohibició d'anunciar medicaments d'ús humà en investigació**.

Febleses

- **Defineix un sol comitè avaluador per assaig**: relega els actuals CEIC locals (vinculats a centres de recerca) a un paper més que secundari, restant potencial deliberatiu al procés i debilitant la capacitat de seguiment dels projectes sobre el terreny.
- **Defineix CEI sense l'atribut "corresponent a centre"** que sí que era present en la definició que va fer la Llei d'investigació biomèdica 14/2007. En els assaigs amb medicaments i productes sanitaris, el comitè avaluador i responsable del seguiment no ha de tenir vinculació ni proximitat als centres en els quals es durà a terme.
- **Selecciona el CEIM únic avaluador com a potestat del promotor**, factor que, combinat amb l'eliminació de les avaluacions coordinades dels diferents CEI locals vinculats als centres potencialment participants, condiciona potencialment la imprescindible independència de tot avaluador.
- **Només rebrà aportació econòmica el CEIM avaluador únic**. Aquest fet pot derivar en dependència i/o conflicte d'interès, ja que, en general, la logística d'un CEI depèn econòmicament de les taxes d'avaluació d'assaigs.
- **Registre d'Estudis Clínics**: malgrat la disponibilitat d'informació que suposa, els seus beneficis reals dependran de la seva accessibilitat efectiva (idioma, comprensibilitat, format, etc.), de la seva constant actualització i del fet que es doti d'un llenguatge planer.
- **Tot i que exclou oficialment la participació dels comitès locals, ha fomentat la seva implicació indirecta**: com que la signatura del contracte pels responsables dels centres és condició inexcusable per iniciar l'assaig, els comitès locals, propers als centres estan sent implicats indirectament com a assessors de les direccions i/o gerències abans de la signatura, i ho estan fent, ara per ara, sense disposar de tota la documentació essencial per a una avaluació correcta.*
- **Genera canvis essencialment administratius, econòmics o procedimentals** que, llevat d'excepcions, no aporten directament noves garanties ètiques.
- **Parla de reconèixer la tasca dels membres en la carrera professional**, però no concreta com.
- **Queden poc reconegudes les situacions de dependència de fet dels subjectes participants**; no es té gens en compte la dependència de fet generada per privacions socioeconòmiques.

- **El Reial decret 1090/2015 regula només els assaigs clínics amb medicaments i les investigacions clíniques amb productes sanitaris.** Continuen sense regulació específica els assaigs clínics amb procediments quirúrgics, per exemple, que, com a “procediments invasius”, continuen en el marc de la Llei 14/2007, de recerca biomèdica, que encara no ha estat desenvolupada reglamentàriament en aquest tema.**

* Resulta un repte ètic i jurídic determinar si, amb el nou model els antics CEIC (en breu CEI o CEIM) conserven alguna responsabilitat “d’ofici” sobre els estudis realitzats als centres que tenien adscrits en el seu àmbit d’actuació d’acord amb el model previ, tot i que no hagin estat cridats ni per promotors ni per l’AEMPS en el procés d’avaluació d’aquests estudis.

** Caldria veure si la regulació legal de qualsevol assaig clínic no hauria de relacionar-se més amb el risc i/o la complexitat que no pas amb la presència o absència d’una medicament i/o producte sanitari.

Alguns aspectes clau en l’actual context

Ús de placebo

- El Reial decret previ (2004) i l’actual (2015) no són gaire concrets pel que fa referència al placebo i el seu significat en el grup de control. Fins i tot no s’esmenta entre la informació que el subjecte ha de comprendre abans d’atorgar el seu consentiment informat.*
- De tota manera, jutjar l’acceptabilitat de l’ús de placebo en un assaig queda, doncs, com a responsabilitat directa del CEIM.

Idoneïtat d’investigadors i instal·lacions. Seguiment dels projectes

- Un dels reptes que planteja la nova normativa és precisament com validar la qualitat i les aptituds dels investigadors i la suficiència de les instal·lacions, i/o com fer un correcte seguiment dels projectes des d’un CEIM de referència que no ha d’estar situat necessàriament en una zona de proximitat.
- Es tracta de dues tasques clau per garantir que tot allò que sembla correcte en els documents ho és també a la pràctica.
- Els comitès físicament propers als centres de recerca, si no coincideix que són de referència, perdran la capacitat de control i supervisió sobre aquells projectes en execució als centres que estaven adscrits a aquest amb l’anterior model. La nova regulació no només no ajuda, sinó que dificulta clarament millorar en aquests aspectes.

* S’ha de recordar que tot això sí que està detallat en les normes de bona pràctica clínica de la Unió Europea, que són d’obligat coneixement i compliment pels investigadors.

Consentiment informat (CI)

- **Informació sobre alternatives a la participació:** estableix que el potencial participant, especialment en el cas de població vulnerable, rebi informació sobre una entitat que pugui proporcionar, si és necessari, dades addicionals sobre altres assaigs en curs o sobre les guies de pràctica clínica habitual en la seva patologia.
- Sobre el procés comunicatiu de CI:
 - **Possibilita l’obtenció del CI per mitjans simplificats** en assaigs clínics en conglomerats realitzats només a l’Estat espanyol i en assaigs clínics de baix nivell d’intervenció (si els medicaments s’utilitzen segons les condicions d’autorització).
 - **Insta a respectar criteris de “disseny per a tots”** per facilitar la participació en la decisió de persones amb limitacions de competència, independentment de si necessiten o no un representant per consentir.
 - **Especifica també la necessitat que no hi hagi una influència indeguda** en el procés.

- **Oportunitats de millora:**
 - **No fa un èmfasi especial en el contingut i la forma del document d'informació al pacient.**
Podria afavorir que el procés de consentiment informat esdevingués un acte més individualitzat i comunicatiu en el qual les necessitats o inquietuds reals del possible participant fossin identificades i resoltes per part de l'investigador. Posa més èmfasi en la comunicació que en els documents i la signatura. Podria representar una oportunitat per reduir-ne la burocratització.*
 - **Dona més cobertura legal per realitzar assaigs clínics sense el consentiment previ del pacient/representant legal en situacions d'emergència mèdica,** la qual cosa podria facilitar la realització més àmplia i cooperativa de recerca en situacions clíniques d'emergència. Insta a obtenir consentiment diferent tan bon punt sigui possible.
 - **Regula de manera més clara la gestió de les mostres biològiques:** destí, emmagatzematge si és el cas, traçabilitat.
- **No aporta una millora clara:**
 - Segueix sense fer cap referència a la figura d'una **persona independent de l'equip investigador** que informi i sol·liciti el consentiment informat. La dualitat metge/investigador segueix sent una possible limitació per garantir, en un grau més elevat, un procés d'obtenció del consentiment més vàlid (més lliure, millor informat i sense suggeriments indegudes).
 - Manté la possibilitat de **dobla figura metge/investigador**, que pot donar lloc a l'**equivoc terapèutic**, que pot motivar indegudament la participació en creure el pacient que en podrà treure un benefici terapèutic personal. Aquest fet pot portar a qüestionar la voluntarietat del seu consentiment, així com la comprensió correcta de la informació, si no s'esbrina fins a quin grau hi ha confusió entre tractament (ordinari) i recerca (experimental).
 - Si l'avaluació del CI queda circumscrita a un únic CEIM, pot ser dubtós que es pugui avaluar i seguir el **procediment comunicatiu** efectiu per obtenir-lo en tots els centres.
 - Per l'**adequació a la realitat cultural** dels participants (documents en la llengua local, amb l'adaptació cultural corresponent).** Sense garantir una adaptació lingüística i cultural no es pot garantir dos aspectes cabdals del CI: la voluntarietat i la informació adequada.

* De nou, cal recordar que les normes de bona pràctica clínica, d'obligat coneixement i compliment, sí que detallen els elements que han de constar en els documents de consentiment.

** En contra de la tendència actual a la uniformitat lingüística dels CI, malgrat les múltiples recomanacions respecte d'això de diferents organismes i institucions.

Assegurament

- **Redueix relativament els requisits** burocràtics i de despeses específiques per l'assegurança dels participants, **si l'assaig és catalogat com "de baix nivell d'intervenció"** (el CEIM ha d'estar d'acord amb la proposta del promotor), sempre que l'assegurança professional dels investigadors i/o institucions que hi intervenen cobreixi els potencials riscos dels participants.*
- **Assaigs multicèntrics i/o multinacionals:** s'ha de clarificar bé a tots els implicats en quina situació queden aquest assaigs, delimitant en quina pòlissa recau la responsabilitat de cobertura en cada cas i en cada participant.
- **Assaigs en centres privats i/o de professionals individuals:** pendent també de clarificació.**

Estipulacions postassaig

- Es fa referència a l'accés a un tractament experimental que ha demostrat la seva eficàcia i seguretat amb un assaig després que aquest hagi finalitzat (incloent-hi les persones del grup de control). És una de les recomanacions de la Declaració d'Hèlsinki (article 34) menys respectades a la pràctica.

* De tota manera, s'ha de recordar que els CEIC ja podien eximir els investigadors d'aquesta cobertura específica a l'empara de l'antic Reial decret 223/2004, tot i que amb uns requisits més estrictes que l'actual.

** La distinció de nivells d'intervenció i/o risc i les fronteres administratives entre el que pot ser una assegurança d'assaig i una d'assistencial no poden redundar mai en una desprotecció dels participants.

Recomanacions qualitatives

- **Cal dissenyar indicadors quantitius i qualitius d'avaluació**, incloent-hi també els aspectes ètics.
- S'ha de dur a terme una optimització funcional de les secretaries tècniques, encarregades d'establir requisits i revisions prèvies (tècniques, documentals, procedimentals, d'aspectes administratius i normatius).
- És molt recomanable que els comitès d'ètica de la investigació elaborin **protocols d'avaluació d'aspectes ètics i pautes de verificació** en l'avaluació dels projectes.
- És important **millorar la formació, la capacitació i l'accés a la informació** dels membres dels CEIM.
- S'ha de garantir que els membres del CEIM disposin de **temps suficient** per dedicar-se a l'avaluació dels projectes i a la participació en les reunions.

8. Proposta de pauta de revisió ètica dels projectes per als CEI

Metodologia

- Des de quin punt de vista té sentit l'estudi?
- Per què és necessari?
- En aquest moment és oportú?
- La hipòtesi que es planteja és clara?
- El disseny de l'estudi és apropiat d'acord amb la hipòtesi que es planteja?
- És factible realitzar l'estudi tal com està dissenyat?
- Aportarà alguna cosa?

Justícia

- Els participants s'han seleccionat de manera equitativa?
 - Hi participaran subjectes que pertanyen a grups vulnerables?
 - És apropiat que hi participin?
 - És apropiat que no hi estiguin inclosos?
- Quines mesures s'han establert per a la protecció dels subjectes vulnerables?

Riscos/Protecció

- És raonable el risc a què s'exposen els participants en relació amb l'impacte dels resultats que s'espera obtenir?
- S'han minimitzat els riscos al màxim?

Respecte

- Està previst i descrit el procediment que se seguirà per obtenir el consentiment informat per part dels participants o del seus representants legals?
 - El document de CI inclou tots els elements necessaris i és comprensible?
 - Qui i com obtindrà el CI?
 - Si calgués, està previst i descrit com s'obtindrà l'assentiment dels infants?
- Estan previstes i descrites les mesures per garantir la confidencialitat i la privacitat?
 - Estan protegides d'accessos o utilitzacions més enllà de l'imprescindible per l'estudi les dades personals, sobretot les que permeten la identificació?
 - Estan previstes mesures per les dades que mereixen una especial protecció? (p. ex., dades genètiques, mostres biològiques).

9. Guies de referència

L'avaluació de la recerca per part dels comitès també es troba emmarcada per diversos texts considerats de referència. Entre els referents de caràcter ètic, destaca la Declaració d'Hèlsinki (Associació Mèdica Mundial),¹ pedra angular de la recerca en éssers humans; l'Informe Belmont (EUA, 1978)²² o les pautes ètiques del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).²³

Entre els instruments jurídics internacionals destaquem el Conveni sobre drets humans i biomedicina del Consell d'Europa de 1997 (conegut en el nostre entorn com *Conveni d'Oviedo*),²⁴ els protocols addicionals al Conveni sobre drets humans i biomedicina sobre investigació biomèdica (2005)²⁵ i la Declaració universal sobre bioètica i drets humans de la UNESCO (2005).²⁶

Resulta molt destacable el treball del Consell d'Europa en l'àmbit de la bioètica i en particular en recerca biomèdica, especialment les seves guies i recomanacions. Considerem que la *Guia per a membres de comitès d'ètica de la investigació*¹⁷ abans esmentada és una valuosa eina per a la tasca habitual dels comitès i també per revisar-ne el funcionament.

10. Referències bibliogràfiques

1. Associació Mèdica Mundial. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects; 2013. Disponible a: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
2. De Lecuona I. Ethics committees: The Challenges facing bioethics in the 21st Century. Asian Bioethics Review. Volume 3, Issue 2, June 2011 p. 164-9.
3. Directiva 2001/20/CE del Parlament Europeu i del Consell de 4 d'abril de 2001 relativa a l'aproximació de les disposicions legals, reglamentàries i administratives dels estats membres sobre l'aplicació de bones pràctiques clíniques en la realització d'assaigs clínics de medicaments d'ús humà.
4. Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assaigs clínics amb medicaments.
5. Investigator-driven clinical trials. European Science Foundation. March 2009.
6. Shuchman M. Commercializing clinical trials - Risks and benefits of the CRO boom. N Engl J Med. 2007; 357:1365-68. DOI: 10.1056/NEJMp078176.
7. Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. Nature Rev Drug Discovery. 2008; 7:3-14.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de los CEIm. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf> [Consultat el 27.04.2017]
9. Memoràndum de col·laboració i intercanvi d'informació entre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments (versió de 5-7-2016). Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat.
10. Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica (BOE 159, de 4.7.2007; supl. en llengua catalana núm. 22, de 7.7.2007). Disponible a: https://www.boe.es/boe_catalan/dias/2007/07/07/pdfs/A03013-03035.pdf.
11. Carné X. Canvis en la regulació dels comitès d'ètica de la recerca clínica. Butlletí del Comitè de Bioètica de Catalunya. Octubre de 2012; núm. 8.
12. Ordre de 26 d'octubre del 1992, d'acreditació dels comitès ètics d'investigació clínica (DOGC núm. 1671, de 18.11.1992).
13. 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 (DOGC núm. 4748, de 26/10/2006).
14. Reial decret 1716/2011, de 18 de novembre, pel qual s'estableixen els requisits bàsics d'autorització i funcionament dels biobancs amb fins de recerca biomèdica i del tractament de les mostres biològiques d'origen humà, i es regula el funcionament i l'organització del Registre nacional de biobancs per a recerca biomèdica (BOE, supl. en llengua catalana al núm. 290, de 2/12/2011).

15. U.S. Department of Health & Human Services. Office for Human Research Protection. Federal Policy for the Protection of Human Subjects ('Common Rule'). Disponible a: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/common-rule/>.

16. De Lecuona, I. Los comités de ética como mecanismos de protección en investigación biomédica, Aranzadi, Cizur Menor, 2011.

17. Grupo de Especialistas en Investigación Biomédica (CDBI-CO-GT2). Comité Director de la Bioética. Consejo de Europa. Guía para los miembros de los comités de ética de investigación. 3-12-2010. Disponible a: <http://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-for-research-ethics-committees-members>.

18. Kong WM. Legitimate requests and indecent proposals: matters of justice in ethical assessment of phase I trials involving competent patients. J Med Ethics. 2005; 31:205-208. doi:10.1136/jme.2003.006684 Disponible a: <http://jme.bmj.com/content/31/4/2005.short>.

19. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. 2008. Disponible a: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf.

20. Gennet E, Adorno R, Elger B. Does the new EU Regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants? Health Policy. 2015; 119:925-931. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2015.04.007>.

21. Pons JMV, Broggi MA, Busquets JM, Ferrer P, Permanyer G, Robles B, et al. (Grup de Recerca en Humans del Comitè de Bioètica de Catalunya). Qüestions sobre la recerca biomèdica: què n'ha de saber el ciutadà? Aprovat a la 93 reunió del Comitè de Bioètica de Catalunya del 17 de desembre de 2014. Febrer 2015. Disponible a: <http://comitebioetica.cat/wp-content/uploads/2015/05/4.2.-Guia-recercallarga.pdf>.

22. Departament de Salut, Educació i Benestar dels Estats Units. Informe Belmont "Principis ètics i pautes per a la protecció dels éssers humans en la investigació", 30 de setembre de 1978.

23. Consell d'Organitzacions Internacionals de les Ciències Mèdiques (CIOMS) en col·laboració amb l'Organització Mundial de la Salut. Pautes ètiques internacionals per a la recerca biomèdica éssers humans. Ginebra, 2002.

24. Consell d'Europa. The Oviedo Convention (Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 4.04.1997. Disponible a: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>.

25. Consell d'Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Biomedical Research. Estrasburg, 25-01-2005. Disponible a: http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/195%20Protocol_e%20recherche%20biomedicale%20e.pdf.

26. UNESCO. Declaració universal sobre bioètica i drets humans, 19 de octubre de 2005. Disponible a: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.