

EVALUACIÓN, APROBACIÓN y SEGUIMIENTO de la INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA por PARTE de los CEIC e INTERVENCIÓN de la GERENCIA

ORGANIZACIÓN, FUNCIONAMIENTO Y TRAMITACIÓN DE LA SOLICITUD DE EVALUACIÓN

Organización de las funciones asignadas a los CEIC

Los comités éticos de la investigación clínica (CEIC) han elaborado unos procedimientos normalizados de trabajo referentes a la evaluación y al seguimiento de los ensayos clínicos, los cuales se remiten a las autoridades competentes para solicitar su acreditación. Sin embargo, algunos comités no cuentan con los procedimientos para evaluar los proyectos de investigación regulados por la Ley de Investigación Biomédica (LIB).

Los procedimientos normalizados de trabajo de los CEIC deben hacerse públicos, preferentemente a través de la página web de los mismos, de forma que los promotores y/o investigadores conozcan su funcionamiento, facilitando así la preparación y el envío de la documentación que se va a evaluar. Estos procedimientos deben incluir los siguientes aspectos:

- Distribución de funciones:
 - Las responsabilidades y las funciones asignadas al presidente, el vicepresidente, el secretario y los vocales de los comités deben estar definidas en los procedimientos normalizados de trabajo del comité.
 - Todas las funciones asignadas a los comités, tanto las administrativas como las correspondientes a los procedimientos de evaluación y notificación de las decisiones adoptadas, estarán descritas en sus correspondientes procedimientos.
 - En cuanto a la gestión de la documentación evaluada por los comités, éstos deberán respetar la normativa vigente sobre confidencialidad de los datos utilizando aplicaciones informáticas y archivos que aseguren el cumplimiento de la normativa al respecto. Para ello, los comités crearán, mantendrán y actualizarán:
 - * Una aplicación informática que gestione la información correspondiente a la documentación evaluada. Esta aplicación será gestionada por la secretaría administrativa del comité y contendrá la información correspondiente a los datos técnicos y administrativos de los estudios evaluados, así como los datos necesarios para realizar un adecuado seguimiento de

los proyectos autorizados, tanto de ensayos clínicos como de otros proyectos de investigación.

- * Un sistema de almacenamiento que permita archivar la documentación (en formato papel y/o electrónico) correspondiente a los protocolos de investigación evaluados por el comité, con el correspondiente número de registro y código del estudio, así como toda la documentación complementaria que se genere (manual del investigador, modificaciones relevantes y reacciones adversas graves e inesperadas, e informes de seguimiento). Debe archiversse una copia de toda la documentación de manera que se garanticen las condiciones de confidencialidad pertinentes.
- * Un archivo que contenga la documentación oficial, de forma que se custodie un ejemplar de todos los impresos y/o documentos que genere la actividad del comité: solicitudes de evaluación, comunicaciones de resoluciones al investigador, autorizaciones, dictámenes, certificado de la existencia de una póliza de seguro si procede, cuestionarios de evaluación, correspondencia e información económica.

Finalmente, en relación con la elaboración de procedimientos administrativos respecto al funcionamiento del comité, debe destacarse lo siguiente:

- A fin de garantizar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (BPC) y la legislación vigente, así como la máxima eficacia en su actuación, los comités que realizan un control ético de la investigación elaborarán los procedimientos que deben seguir en la recepción de la documentación, la evaluación y el seguimiento de los proyectos de investigación, tanto los correspondientes a investigación clínica como básica. Estos procedimientos internos se renovarán cada vez que por acuerdo se modifique alguna de las actividades del comité.
- La secretaría administrativa del comité elaborará los procedimientos normalizados de trabajo correspondientes al funcionamiento de la aplicación informática y el archivo de la documentación de los estudios evaluados.

Recepción y comprobación de la documentación que va a ser evaluada

Las secretarías de los comités que regulan la investigación biomédica realizan las funciones de recepción y comprobación de la documentación que va a ser evaluada en las reuniones correspondientes. Estas funciones deben estar descritas en unos procedimientos de trabajo específicos que cronológicamente corresponden a las siguientes actividades.

A. Documentación que debe presentarse en las secretarías de los comités

Los comités deben establecer unos **requisitos de evaluación** en los que se especifique la documentación que ha de ser presentada en las secretarías de los comités, diferenciando estos requisitos en función del tipo de estudio que vaya a ser evaluado: ensayo clínico, estudio postautorización de tipo observacional u otros proyectos de investigación (esta documentación está fijada en la normativa cuando se trata de ensayos clínicos).

Según el Real Decreto 223/2004, de acuerdo con las instrucciones para la realización en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, el promotor debe solicitar por escrito el dictamen del CEIC. La solicitud de evaluación, firmada por el promotor y/o por el investigador principal del estudio, deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- El protocolo.
- El manual del investigador.
- Los modelos de documentos de consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto del ensayo.
- Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- Las cantidades y el modo en que los investigadores y los sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.
- Los procedimientos y el material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.
- El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

En relación con la póliza de seguros, se exige que:

“1. Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas, y el comité ético de investigación clínica considere que las intervenciones

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual. 2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cubrirán las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico” (artículo 8 del Real Decreto 223/2004).

Por su parte, la LIB dispone que:

“2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto. 3. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor de la investigación, el investigador responsable de la misma y el hospital o centro en el que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del comité de ética de la investigación les eximirán de responsabilidad”.

Cuando se evalúan estudios promovidos por sociedades científicas o por los propios investigadores en algunas comunidades autónomas (CC. AA.), como es el caso del País Vasco, existe la posibilidad de tramitar, desde los comités, la inclusión del estudio en la póliza del Servicio de Salud.

El envío de la documentación en formato electrónico a través del portal de ensayos clínicos con medicamentos (ECM), que entrará en funcionamiento próximamente, facilitará la preparación de aquélla por parte de los promotores y/o investigadores, así como la distribución posterior de la documentación desde la secretaría del comité a los miembros del mismo.

B. Acuse de recibo de la documentación presentada

Cuando la secretaría del comité recibe la documentación que va a ser evaluada, debe establecerse un sistema que refleje constancia escrita de esta recepción.

C. Comprobación de la documentación presentada

La secretaría del comité debe verificar que la solicitud de evaluación, junto con la documentación presentada, se ajusta a las exigencias establecidas en los requisitos de evaluación del comité. Si faltaran documentos, debe enviarse una no-

tificación al investigador y/o promotor solicitándolos, archivando una copia de la notificación en el dossier del estudio.

D. Archivo de la documentación presentada

Se archivará una copia de toda la documentación. Además, los datos técnicos y administrativos del protocolo deben incluirse en una aplicación informática que permita gestionar la información del comité.

PROCESOS DE DELIBERACIÓN Y TOMA DE DECISIONES

Preparación de la reunión

En la preparación de la reunión debe tenerse en cuenta la experiencia y la formación de los miembros del comité que vayan a actuar como ponentes evaluadores en cada uno de los proyectos, de forma que se garantice una correcta evaluación desde una perspectiva metodológica, ética y legal. Debe intentarse que entre los evaluadores de los ensayos clínicos y/o estudios postautorización figure algún clínico cuya actividad asistencial esté relacionada con la patología de estudio.

Cuando se evalúen proyectos de investigación básica, entre los evaluadores deberá figurar al menos un experto en metodología y un investigador con experiencia en el área de la investigación básica.

Procedimiento de evaluación

La evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales va seguida de un proceso deliberativo en el que participan tanto los evaluadores como el resto de los miembros del comité, tras el cual se toman las decisiones según criterios objetivos y razonados, y que constan de forma explícita en el dictamen.

Cuando los miembros de los comités requieran la asistencia de consultores externos, este asesoramiento debería quedar reflejado en el acta de la reunión correspondiente. Los procedimientos normalizados de trabajo de los comités deben establecer la posibilidad, cuando se considere oportuno, de recabar este asesoramiento externo, del que debería quedar constancia mediante un informe escrito que quedará archivado con la documentación del estudio (véase el artículo 14.4 del Real Decreto 223/2004).

Para sistematizar el procedimiento de evaluación es recomendable utilizar un cuestionario sobre los aspectos del proyecto que puedan ser problemáticos, el cual ayudará a enfocar la deliberación en el comité.

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

En algunos comités se invita a los investigadores a que acudan a la reunión, de forma que puedan exponer los pormenores del estudio, el interés científico del mismo y resolver las dudas que les hayan surgido a los miembros del comité en la evaluación del proyecto. Esta invitación es realizada sistemáticamente por algunos comités para todos los ensayos evaluados. En otros, se invita al investigador principal únicamente si ha surgido alguna duda en la evaluación; y, finalmente, en otros comités sólo se cursa esta invitación cuando actúan como comité de referencia en la evaluación de ensayos clínicos multicéntricos.

Criterios de evaluación de los ensayos clínicos

De acuerdo con la legislación vigente en materia de ensayos clínicos, el comité evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompaña a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y las molestias previsibles, ponderados en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
- La idoneidad de las instalaciones y del equipo investigador para el estudio propuesto. Tendrá en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.
- El comité evaluará la información escrita sobre las características del estudio que se suministra al sujeto participante en la investigación o, en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
- Se comprobará que se cumple lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Se comprobará la previsión de la compensación y el tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al estudio, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades del promotor en cuanto a la contratación del seguro.
- Cuando proceda, el comité conocerá y evaluará las cantidades y, en su caso, las previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y los

sujetos del estudio, y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato.

- El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

El comité, como se indicó, tendrá en cuenta las previsiones legislativas pertinentes, a lo que habrán de añadirse los principios establecidos en las normas de BPC, que son un conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional que se definen como aquellas normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables, y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos (manteniendo la confidencialidad de estos datos).

Criterios adoptados para la toma de decisiones del comité

Para proceder a la deliberación, el quórum necesario será la mitad de los miembros más uno, respetando la multidisciplinariedad del grupo. Cada reunión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán, como mínimo, los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se hayan ponderado los aspectos contemplados en la normativa vigente y la decisión adoptada sobre cada ensayo.

En las reuniones, debe darse la oportunidad a cualquier miembro de retirarse en caso de presentar algún conflicto de intereses que lo inhabilite para opinar y votar en relación con el proyecto en cuestión. Quedará constancia en el acta de la reunión de la declaración de ausencia de conflicto de intereses cuando un miembro del comité participe en uno de los proyectos evaluados.

Una vez finalizada la exposición del investigador, en su caso, los miembros del comité discutirán los aspectos pertinentes y, a continuación, emitirán uno de los siguientes dictámenes o decisiones.

- Aprobación o dictamen favorable: se emite un informe favorable para la realización del estudio.
- Solicitud de aclaraciones: el comité solicita al investigador y/o promotor que se aclaren determinadas cuestiones dudosas, que se clasificarán en “aclaraciones menores” o “aclaraciones mayores”. Se establecerá por consenso cuáles son las aclaraciones mayores que necesitan ser respondidas favorablemente como requisito previo para la aprobación del proyecto. La respuesta a las mismas será examinada en la siguiente reunión del comité.
- Rechazo o dictamen desfavorable: se emite un informe desfavorable, que en este caso es vinculante, cuando la relevancia de las objeciones lo justifique.

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica **ANÁLISIS** de situación y recomendaciones

Notificación de las decisiones del comité

Las decisiones del comité se notificarán a los investigadores y/o promotores. La secretaría del comité sellará y fechará todos los documentos que emita, conservando siempre una copia de los mismos.

Plazos de los procedimientos

La legislación española exige el cumplimiento de determinados plazos en la emisión de decisiones sobre ensayos clínicos con medicamentos por parte de los comités.

A. Cumplimiento de plazos para la emisión del dictamen de ensayos clínicos unicéntricos

- La solicitud de evaluación se presentará ante el CEIC, el cual, en el plazo de diez días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos y comunicará al promotor su admisión a trámite, con indicación del calendario de evaluación.
- El comité recibe la documentación dentro de los periodos siguientes:
 - Protocolos y modificaciones relevantes: días laborables (de lunes a viernes) del 1 al 5 de cada mes.
 - Respuesta a las aclaraciones mayores solicitadas: días laborables (de lunes a viernes) del 16 al 20 de cada mes.El día 16 de cada mes se considerará día 1 del calendario para todas las solicitudes de nuevos ensayos o modificaciones.
- El comité dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para emitir y comunicar su dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
El comité se reunirá entre el día 21 y el último día del mes con el objeto de evaluar los protocolos, las modificaciones y las respuestas a aclaraciones que se hayan recibido en dicho mes.
- Durante ese plazo, el comité podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso, se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

B. Procedimiento para la emisión del dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos

- El CEIC de referencia, en el plazo máximo de diez días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor y a los comités éticos de la investigación

(CEIC) implicados en el ensayo la admisión a trámite de la solicitud, con indicación del calendario de evaluación.

- El CEIC de referencia dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor, para emitir y comunicar su dictamen motivado a este último, a la AEMPS y a los demás comités implicados en el ensayo.
- Cada comité implicado remitirá con tiempo suficiente al comité de referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo, así como sobre cualquier otro aspecto del mismo que considere relevante.
- Durante el periodo mencionado de 60 días, el CEIC de referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso, se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Dicha información se presentará también a los demás comités implicados en el ensayo.
- Cuando el comité actúe como comité de referencia, tendrá que celebrar necesariamente dos reuniones al mes: una para la evaluación de los nuevos ensayos, modificaciones relevantes y respuestas a aclaraciones previamente solicitadas (entre el día 21 y fin de mes), y otra para la revisión de los informes de los CEIC implicados y la elaboración del dictamen correspondiente (entre el día 4 y el 15 de cada mes).

Tanto en los ensayos unicéntricos como en los multicéntricos, cuando el ensayo clínico se refiera a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido será de 90 días naturales, que podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe un dictamen de expertos. Cuando los ensayos se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

EL DICTAMEN ÚNICO EN LA EVALUACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS MULTICÉNTRICOS

El Real Decreto 223/2004 establece que en el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el CEIC encargado de emitir el dictamen se denomina comité ético de investigación clínica de referencia.

El dictamen único se emite cuando en un ensayo clínico participan dos o más centros en el área de influencia de dos o más CEIC ubicados en España.

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

Durante el año 2008 se autorizaron, por parte de la AEMPS, 675 ensayos clínicos con medicamentos. El 80,5% de los mismos tenían carácter multicéntrico y en la mayoría de ellos (69,6%) participaron centros de más de una comunidad autónoma, lo que implicó que en la evaluación del ensayo estuvieran involucrados CEIC acreditados en diferentes CC. AA.

El dictamen único está previsto en la Directiva 2001/20/CE y está regulado por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que a su vez se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Las previsiones destacables son las siguientes:

- Se emitirá un único dictamen con independencia del número de CEIC implicados.
- El promotor presentará la solicitud de evaluación del ensayo clínico ante el comité que vaya a actuar como de referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen único, así como al resto de los comités correspondientes a los centros donde se vaya a desarrollar el ensayo.
- Los informes de los comités implicados deberán ser tenidos en cuenta por el comité de referencia para la emisión del dictamen único, el cual habrá de ser motivado, especialmente en el caso de discrepancias con la opinión de otro comité sobre cualquier aspecto del ensayo. No obstante, sólo vincularán al comité de referencia respecto a los aspectos locales señalados por cualquiera de los demás comités.

Por otra parte, como ya se señaló, la Ley 29/2006, de 16 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en su artículo 60 dispone que reglamentariamente se establecerá el procedimiento para la designación del comité de referencia y para la obtención del dictamen único con validez en todo el territorio, con el objetivo de impulsar la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud.

También señala la ley que el Ministerio de Sanidad y Consumo desarrollará acciones que permitan que los CEIC acreditados puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos. Téngase en cuenta, como luego se expone, que todavía existen problemas en algunos comités para aceptar el dictamen del comité de referencia.

El dictamen único por Estado tiene pleno sentido, ya que no parece justificable la aplicación de criterios éticos diferentes en función de la situación geográfica donde viva el sujeto del ensayo. Dicho de otro modo, el nivel de protección que se asegure a todas las personas con iguales características que vivan en España y participen en un ensayo clínico debe ser el mismo, con independencia del

lugar en el que residan. Si el criterio geográfico no debe tenerse en cuenta en el dictamen sobre un ensayo clínico, y todos los CEIC se acreditan para realizar los mismos cometidos, se entiende que deben asegurar el mismo nivel de protección para los sujetos. Por tanto, no se justifica la evaluación global repetida del proyecto de investigación por parte de los diferentes CEIC implicados en razón de los centros participantes cuando el ensayo es multicéntrico. Otra cosa es que el CEIC vinculado a cada centro pueda ser el encargado de evaluar la idoneidad de las instalaciones y los investigadores en cada uno de ellos.

En este sentido podría interpretarse el artículo 16 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, donde se indica que en los proyectos de investigación de carácter invasivo que se realicen en varios centros se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único.

LA INTERVENCIÓN DE LA GERENCIA DEL CENTRO

Panorama general

La investigación biomédica constituye un elemento fundamental en la actividad de cualquier centro hospitalario, junto con la asistencia y la docencia de pregrado y posgrado, tanto para la formación médica como para la enfermería, debiendo formar parte, por tanto, de los objetivos de la Dirección del hospital su mejor desarrollo y potencialidad como expresión evidente del nivel de dicho centro en el contexto local, regional, nacional e internacional.

Es también evidente que la categoría asistencial que tenga acreditada el hospital en cuestión marca en buena medida su capacidad de generar conocimiento y de disponer de recursos humanos, estructura física y equipamientos suficientes que posibiliten una investigación relevante en número y calidad de los proyectos de investigación.

No es lo mismo ser un hospital comarcal o de distrito que ser un hospital de referencia o terciario desde esa perspectiva de potencialidad investigadora, lo que no obsta para que proyectos de investigación o ensayos clínicos bien estructurados sean factibles de ejecutar en aquellos centros hospitalarios o en el nivel de Atención Primaria con menos tradición investigadora en el pasado reciente.

Pero, en cualquier caso, parece razonable que los directivos de una institución sanitaria, sea cual sea su nivel, conozcan el escenario normativo básico en este

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

ámbito, por su trascendencia metodológica y de salvaguarda de los derechos de los participantes en los ensayos clínicos, ya sean pacientes o personas sanas, pero también de los derechos y deberes de los promotores y los investigadores que los realizan.

Garantizar la protección de los derechos y, en particular, de los datos de carácter personal de los participantes, es una obligación de promotores e investigadores, pero también de los gestores con responsabilidad al frente de los centros sanitarios.

A estos gestores también corresponde facilitar el trabajo de los investigadores, mejorando sus condiciones de trabajo clínico y de laboratorio, dotándoles de espacio físico suficiente para desarrollar su investigación (algo no siempre sencillo por la dificultad de expansión que suelen tener los centros, muchos de ellos en permanente estado de obras de remodelación), creando estructuras para las unidades de investigación clínica o las fundaciones de investigación, en los casos que existan, y facilitando el trabajo de los miembros del comité, ya sea local o de referencia.

La gerencia debe garantizar la independencia de los CEIC (y de los futuros CEI), trasladando una propuesta adecuada a la autoridad administrativa para su ratificación y designación.

Las gerencias deben, además, preocuparse de que los CEIC dispongan de los requisitos considerados mínimos en la normativa, es decir, instalaciones adecuadas para el ejercicio de sus funciones, equipamiento informático y técnico de apoyo, para facilitar el desarrollo eficaz de su trabajo y garantizar la confidencialidad en sus procedimientos.

Las gerencias no intervienen en aspectos como los criterios de evaluación para la emisión del dictamen, ni en la pertinencia de los ensayos clínicos ni en su diseño, y no entran en la idoneidad del investigador principal y sus colaboradores. Su relación con los promotores se limita a cuestiones relativas a la firma del contrato o a sus modificaciones.

Sí debiera existir una mayor relación entre investigador principal y gerente antes del inicio de cualquier ensayo o, al menos, en centros con gran número de ensayos, en aquellos de especial significación investigadora y posible impacto clínico de sus resultados o económico en su desarrollo para el centro. Sería tam-

bién deseable que esta más estrecha relación se mantuviera también en algunos casos con el promotor, especialmente para disponer de mayor conocimiento, con el fin de contribuir desde la gerencia a la mayor calidad de la investigación clínica del centro.

Una buena dinámica de funcionamiento es la prevención de conflictos significativos entre el CEIC y los investigadores, para lo que debe propiciarse el contacto fluido entre ellos con el objeto de solucionar las deficiencias de los protocolos, o de cuestiones contractuales cuando el comité ejerza alguna función en este sentido, lo que ayuda a la resolución de las mismas y a mejorar la capacidad competitiva de los investigadores respecto a los promotores habitualmente relacionados con el hospital.

La gestión del contrato con los promotores

La conformidad de la Dirección del centro es un elemento indispensable para que se pueda autorizar el ensayo clínico tal como consta en el artículo 15 del Real Decreto 223/2004, y la relación contractual entre el centro y los promotores de los ensayos está regulada por el artículo 30 del mismo Real Decreto en lo referente a los aspectos económicos de cada ensayo. Se establecen los requisitos comunes y las condiciones de financiación, si bien cada administración sanitaria autonómica tiene la potestad de instaurar su propio modelo de contrato.

Por ejemplo, en Cataluña, la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud lo hizo en 2006 a través de la Instrucción 3/2006. En esta instrucción se establecía la posibilidad de iniciar la tramitación del contrato de forma paralela a la solicitud de dictamen al CEI, aunque no se firmaría dicho contrato mientras el CEI no hubiese emitido su dictamen favorable, lo cual, en la práctica, ya se hace habitualmente.

Obviamente, los gerentes del centro, firmantes de cada contrato, han de disponer de la memoria económica adecuada que recoja los gastos directos e indirectos que cada ensayo va a generar al centro investigador. Además, deben conocer las compensaciones previstas para los sujetos participantes si fuera el caso, particularmente en los ensayos en fase I, que son menos frecuentes, y para los investigadores responsables del ensayo del que se trate, y las condiciones de pago establecidas en cada caso.

El modelo de contrato que firmen los gerentes y los promotores, además del investigador principal, debería ser común para los centros, con el fin de evitar en

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

lo posible diferencias y/o agravios comparativos, sin perjuicio de que las cantidades estipuladas por el resarcimiento al hospital de los costes incurridos por cada sujeto evaluable puedan variar (de hecho, algunas CC. AA. cuentan con un modelo establecido de contrato).

Un aspecto habitualmente criticado en nuestro país por los promotores es el tiempo de tramitación de los contratos, que con frecuencia excede el plazo máximo de 60 días fijado en el Real Decreto para remitir a la AEMPS la conformidad de la dirección del centro, con lo que se retrasa el inicio formal de los ensayos en comparación con los países del entorno europeo; en esa crítica, se atribuye en parte el problema del retraso a la firma del contrato por parte de los gerentes, lo que puede acentuarse todavía más cuando han de intervenir previamente otras instituciones (por ejemplo, fundaciones de investigación).

Como reflexión final, los gerentes deben implicarse más en el conocimiento de la investigación, ya sea ésta básica, clínica o traslacional, y preocuparse más por el estricto cumplimiento de la legalidad a la vista de la responsabilidad última que les otorga el cargo, sin perjuicio de que suele ser compartida con investigadores y promotores de los ensayos u otros estudios, garantizando así la BPC y los derechos de los sujetos participantes en estos ensayos.

OTRAS CUESTIONES RELATIVAS AL DICTAMEN Y A LA AUTORIZACIÓN DEL PROYECTO

Introducción. Dictamen y autorización

El trascendental papel que desempeñan los CEIC en el control en la actividad biomédica no incide en que la responsabilidad última en este asunto corresponda a las autoridades sanitarias. Mediante la exigencia de una autorización, el Estado desarrolla un modelo de intervención, una forma de control **previo** al ejercicio de la actividad biomédica. Esa intervención se justifica por la especial relevancia de los derechos, intereses y valores que se ven entrecruzados en este tipo de actividades, y tiene su punto de partida en un derecho, una libertad del particular (en este caso, la libertad de investigación) y, más genéricamente, en el libre desarrollo de la personalidad. Mediante el procedimiento de autorización, la Administración comprueba si existe o no en el caso concreto ese derecho o esa libertad, declarándolo con el fin de garantizar y proteger la posición del investigador y la extensión con que puede ejercitarse, y de proteger la posición del sujeto.

Esta perspectiva de la existencia de una responsabilidad última de las autoridades públicas en el control de las actividades biomédicas suele, con frecuencia, perderse de vista, y puede dar la sensación de que reside en exclusiva en los comités. Contribuye a ello el hecho de que en algunos casos el dictamen favorable del comité da pie a una autorización por **silencio administrativo**, es decir, a una situación en la que la Ley entiende que al haberse cumplido todos los requisitos y no haber resolución expresa de la Administración en contra, la actividad es autorizada. En ese caso, el dictamen del comité es la única respuesta expresa que los solicitantes han recibido, pero ello no quiere decir que el dictamen equivale a una autorización. La autoridad competente a la que se remiten posteriormente todos los documentos requeridos, incluido el dictamen del comité, tiene la responsabilidad de comprobar la adecuación de la actividad para la que se requiere el permiso.

Otra situación en la que puede parecer que corresponde a los comités el control, es su relevante participación en el seguimiento que se hace de una actividad biomédica con posterioridad a la autorización de ésta. La relevancia de ese seguimiento, sin embargo, no exime a las autoridades, autonómicas o estatales, en el mismo, ya sea participando directamente, ya sea gestionando las denuncias que puedan llegar de los comités o de otras fuentes.

A continuación se analizan tres cuestiones en las que, en coherencia con lo ya referido, queda de manifiesto esa responsabilidad última de las autoridades sanitarias en el control de las actividades biomédicas:

- ¿Son recurribles los dictámenes de los comités?
- ¿Se puede pedir a los comités responsabilidad por los dictámenes?
- ¿Qué sucede cuando cambia la normativa aplicable a un proyecto de investigación que haya sido dictaminado favorablemente por un comité?

La recurribilidad de los dictámenes

La normativa establece que los dictámenes o informes emitidos por los CEIC, la Comisión Nacional de Reproducción Asistida (CNRHA) o la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, a los que se ha hecho referencia al describir las “rutas”, son no sólo preceptivos, sino que han de emitirse con carácter previo a la autorización de la investigación.

Esta exigencia conlleva que la falta de autorización para una investigación no sea subsanable si no se emitió dicho informe. El artículo 67.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

Procedimiento Administrativo Común (LRJAPPAC), dispone que el vicio consistente en la falta de autorización se puede subsanar mediante otorgamiento de la misma, salvo en los casos de omisión de informes o propuestas preceptivas.

Además, han de ser “favorables”. Esta expresión, aunque parezca rehuir el término “vinculante”, es interpretada en este sentido, si bien en alguna ocasión la doctrina ha llegado a sugerir otro significado. La legislación emplea la expresión “favorable” porque, aunque se cumpla el trámite de obtener un informe –salvando así la preceptividad–, de nada sirve que el mismo sea negativo. Es decir, que además de ser necesario solicitar un informe, éste ha de ser favorable. Con carácter general, se entiende que la omisión de los informes preceptivos no siempre conlleva la nulidad de un acto administrativo, pero sí en los casos en los que, como el que nos ocupa, la omisión “supone una disminución efectiva, real y trascendente de las garantías”, por lo que es de suponer que esta omisión no es subsanable *a posteriori*.

Este carácter vinculante de los informes excluye la posibilidad de que se aplique lo previsto en el artículo 83.3 de la LRJAPPAC sobre interpretación del silencio del órgano informante como un silencio positivo. También impide que la autoridad competente se separe del juicio emitido por el órgano consultivo y, por tanto, la declaración de éste pasa a ser, en la práctica, una declaración de voluntad, una especie de resolución. Desde el punto de vista jurídico, sin embargo, se siguen separando el informe emitido por el órgano consultivo y la decisión administrativa emitida por el órgano decisor que emite la resolución de conformidad con el informe.

¿Son recurribles los dictámenes? El comité de ética carece del carácter de órgano administrativo y sus dictámenes no equivalen a una resolución administrativa, por lo que no cabe el recurso contra los mismos. Por el contrario, las resoluciones de las autoridades con competencias para la autorización de una investigación sí tienen carácter administrativo y pueden ser recurridas tanto por vía administrativa como en sede judicial: el sometimiento de las resoluciones administrativas a la posibilidad de recurso es un mecanismo básico para garantizar la seguridad jurídica del administrado. Ahora bien, es improbable que un promotor acuda a la vía del recurso administrativo porque se va a resolver en el ámbito de una autoridad que no puede revocar el dictamen. Es posible, por otra parte, acudir a la vía judicial para recurrir la decisión de la autoridad, aunque esta opción puede resultar en la práctica poco satisfactoria para el promotor o el investigador, teniendo en cuenta que la resolución se obtendrá a largo plazo.

La responsabilidad por el contenido del dictamen o autorización

No debe perderse de vista, como se ha dicho ya, que el dictamen es un elemento más de los que se requieren para poder obtener una autorización administrativa, con independencia de que sea ésta expresa o se entienda emitida por “silencio” de las autoridades. Tampoco que la actividad del comité puede ser objeto de supervisión por parte de la autoridad en la que en último término recae la responsabilidad del control. Esto explica que una irregularidad en la emisión del informe, aunque pueda llegar a ser grave, no se considere igual de grave que, por ejemplo, una ilegalidad manifiesta y consciente en la emisión de la autorización, que en algún caso puede llegar a ser constitutiva de delito.

La emisión de dictámenes manifiestamente ilegales se considera una falta muy grave en el Reglamento de Régimen Disciplinario de los Funcionarios de la Administración del Estado (Real Decreto 33/1986, de 10 de enero, por el que se aprueba dicho reglamento). Según la doctrina del Tribunal Supremo, para poder exigir responsabilidad por la emisión de informes injustos (el texto legal dice ahora “manifiestamente ilegales”) era necesario que se tuviese competencia para informar, y los comités la tienen, pero, además, que de la emisión del informe injusto se hubiera seguido perjuicio para alguien.

Pero, al margen de las ilegalidades manifiestas, es posible que existan otras irregularidades o errores de menor entidad, cometidos incluso sin intención, ante los cuales alguno de los sujetos implicados directa o indirectamente en la actividad biomédica se vean en la necesidad de cuestionar o recurrir el contenido de un dictamen que consideran inadecuado. ¿A quién corresponde “fiscalizar” la tarea de los comités? Los interesados pueden denunciar ante la autoridad competente las irregularidades cometidas por un comité, pero también las propias autoridades pueden, de oficio, investigar. De hecho, los comités quedan bajo el ámbito de inspección de la autoridad ante la cual se acreditan, y es ante ella donde corresponde plantear las denuncias correspondientes.

Supuestos de cambios en la normativa aplicable a un proyecto que ya ha sido dictaminado favorablemente (o, incluso, autorizado)

La reciente aprobación de la LIB y de otras normas que afectan a este ámbito de investigación hacen que sea un momento especialmente propicio para plantearse esta cuestión. En los proyectos de investigación respecto de los cuales antes de la LIB no era exigible un dictamen de un CEIC o similar y ahora sí lo es, no hay propiamente una situación transitoria. Pero sí la hay respecto de aquellos proyectos de investigación que, como es el caso de algunas investigaciones

clínicas con medicamentos o productos sanitarios, ya estaban sometidas a un requisito similar. Piénsese, a modo de ejemplo, que un CEIC tuvo en cuenta en su dictamen aspectos tales como la legalidad aplicable al proyecto, la idoneidad de los investigadores y de las instalaciones o la de la información que se ofrece para requerir el consentimiento informado, pero que la LIB ha modificado, en algunos casos sustancialmente, lo previsto en esas normas. Es decir, que aunque obtuvo un dictamen, su contenido no se ajusta ya a la normativa vigente. ¿Cómo hay que interpretar esta situación?

La Constitución Española destaca la importancia de lo que se conoce como “seguridad jurídica”, es decir, la importancia de garantizar, entre otras cosas, una cierta estabilidad en las situaciones que han sido amparadas por el Derecho. Así, cuando se concede una autorización conforme al Derecho, son muy pocas las situaciones en las que se le permite a la autoridad competente (sea estatal o autonómica) modificar el régimen de la actividad que ha sido autorizada. Pero, frente a esa garantía de un interés particular, el interés general puede requerir un cambio normativo y, salvo dificultad o imposibilidad, en ese caso el sujeto que recibió la autorización está obligado a adaptarse a la normativa cambiante.

Esa obligación de adaptación se establece desde la propia LIB y sin necesidad, por tanto, de que las autoridades correspondientes notifiquen ese extremo a los responsables de los distintos proyectos de investigación en curso. Asimismo, en su deber de vigilancia y control de las actividades autorizadas, la Administración debe prestar especial atención al hecho de que tales modificaciones hayan sido efectivamente realizadas. En este caso, teniendo en cuenta que corresponde a los CEI el seguimiento postautorización, deberían ser éstos quienes, *motu proprio* o a instancias de la Administración, procedieran a verificar que se han producido tales adaptaciones.

El autocontrol de los comités

Aunque, como veremos, la recurribilidad de los dictámenes ha de ser entendida como una garantía del Estado de Derecho, no se nos escapa que lo deseable es que la adecuación de los dictámenes fuera tal que propiciase su aceptación por parte de los sujetos implicados y, en ese sentido, no hubiera necesidad de recurrirlos (lo cierto es que, en la práctica, los comités reciben reiteraciones de las solicitudes con objeto de reconsideración del dictamen desfavorable previo y, en muchas ocasiones, por la aportación de nueva información o documentación, finalmente se emite un informe favorable).

Ello depende, en buena medida, de la capacidad de cada comité en concreto para desempeñar las tareas que se le encomiendan y la diligencia que al efecto ponga en cada cuestión. En esa línea se reflexiona sobre el control que cada comité hace o debería hacer del modo en el que afronta sus funciones, idea que se recoge bajo la expresión **autocontrol**. El primer deber de todo organismo con competencias de autorización o denegación (*imperium*) es el de adecuar su gestión a la norma que aplica a los entes o personas sobre las que ejerce sus potestades. Si el CEIC ha de velar por la ética de la investigación biomédica, debe ante todo ajustar su ejecutoria a los postulados básicos de la ética. Es decir, el primer ente de control de un CEIC, en lo que a ética se refiere, ha de ser el propio comité.

Contribuyen al autocontrol del comité, por ejemplo, el esfuerzo que éste hace por conocer las normas de BPC y su disposición para aplicarlas en su ámbito de actuación; también el hecho de que las instituciones dentro de las cuales o para las cuales opera un comité hagan extensivas a éstos las normas y los procedimientos de auditoría externa o, por ejemplo, en el caso de los CEI, el estar sometido a las correspondientes inspecciones o auditorías externas, sin perjuicio de que cada comité proceda a desarrollar sus propios sistemas de gestión de calidad.

En cuanto a la implantación de sistemas de gestión de la calidad (SGC), son concebidos como herramienta para la consecución de la eficacia en el trabajo por medio de la optimización de tiempos y procesos, y de la motivación del personal implicado y la adecuada utilización de sus capacidades. Estos sistemas, implantados primero en el mundo empresarial, pueden ser útiles para cualquier organización. En el caso de los CEIC, se debe considerar que la mayor parte de la labor que desarrollan está regulada legalmente y ya existen procedimientos establecidos, por lo que la ordenación y la simplificación de procesos y el control documental de los mismos no suponen un gran cambio organizativo. El objetivo fundamental que se persigue al emprender este proceso es mejorar el funcionamiento del CEIC mediante la estandarización y la evaluación periódica de las actividades que se realicen.

Uno de los pilares básicos del SGC es la documentación de los procesos y las actividades que se desarrollan, en la que se determinan la estructura, las responsabilidades, los recursos y los métodos de trabajo con cuyo cumplimiento se asegura la calidad de la actividad. La implantación de un SGC debe tener como objetivo último la mejora de la calidad del trabajo en el CEIC. No se debe

considerar la certificación como un fin en sí mismo, que suponga únicamente la introducción de una serie de requisitos innecesarios que entorpezcan la labor diaria en lugar de ordenarla y agilizarla. Como ventajas de esta implantación, se pueden apreciar las siguientes:

- Ayudan a mantener un claro enfoque del trabajo hacia la consecución de la mejora continua de la calidad y establecen los mecanismos necesarios para la detección, prevención y corrección de incidencias o no conformidades.
- Son útiles para el establecimiento de indicadores y la medición de los objetivos, que permiten conocer en profundidad el funcionamiento del CEIC, y proporcionan una herramienta de análisis imprescindible para orientar las actuaciones futuras.
- Ayudan a sistematizar la gestión de documentos, identificando aquellos que son imprescindibles y estableciendo unas pautas claras para su distribución, archivo y conservación.
- Permiten conocer el punto de vista del resto de los agentes implicados en la investigación clínica, lo cual ha demostrado ser un elemento básico para mejorar el funcionamiento del comité.
- La certificación del SGC supone un reconocimiento público de la calidad de la labor realizada y, como tal, es una motivación importante para los miembros del CEIC.

Finalmente, conviene hacer aquí una alusión al apoyo que supondría de cara al autocontrol de los CEIC el hecho de poder acceder a un registro nacional en el que se recogieran todos los dictámenes emitidos en España en la evaluación de los proyectos de investigación. Es importante recordar que, junto con la utilidad que un registro de estas características tendría respecto del funcionamiento de los CEIC, la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos señala, respecto de éste su ámbito de aplicación, la existencia de una demanda social de transparencia y el aseguramiento de la calidad de las evaluaciones como otras razones para sustentar la creación de un registro de estas características.

También el Reglamento (CE) 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y el Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, determinan la necesidad de que estos ensayos se hagan públicos en la base de datos europea de ensayos clínicos con medicamentos, EudraCT. Está previsto que este registro público europeo de ensayos clínicos sea una realidad a finales de 2009.

SEGUIMIENTO DE LOS PROYECTOS AUTORIZADOS

¿Qué es el seguimiento de un proyecto?

El seguimiento es un proceso cuyo fin es asegurar que un ensayo u otro proyecto de investigación está cumpliendo con las normas éticas y legales, y que no presenta desviaciones en su estructura metodológica desde el momento en que fue autorizada su realización. Aquí deben incluirse no sólo los proyectos de ensayos clínicos y los estudios postautorización de tipo observacional, sino también aquellos que vienen definidos en la LIB.

Pueden distinguirse diversos enfoques en el seguimiento:

- En primer lugar, en atención a quienes desempeñan estas labores de seguimiento, ya sean los agentes que participan en el proyecto o los organismos implicados:
 - Promotor-monitor-investigador.
 - Autoridad sanitaria.
 - CEIC-CEI.
 - Otros.

- En segundo lugar, en atención a los aspectos que han de ser objeto del seguimiento:
 - Aspectos administrativos relacionados con el inicio del ensayo, con el mantenimiento en vigor de la póliza del seguro, con las muestras del ensayo, así como con modificaciones que puedan producirse.
 - Ejecución del protocolo: desviaciones del protocolo, cumplimiento de los plazos, modificaciones relevantes del protocolo, informes periódicos, informe final, publicaciones, etc.
 - Seguimiento de la seguridad, fundamentalmente a partir de la comunicación de los acontecimientos adversos graves. Se trata no sólo de las reacciones adversas individuales que ocurran en su centro, sino también de las orientadas a la reevaluación del balance riesgo-beneficio y a decidir si el ensayo puede seguir en atención a ese balance; y, en caso de que aparezcan riesgos nuevos, decidir si es necesario informar al paciente sobre ellos. Para que el CEIC pueda tomar sus decisiones, necesita tener en cuenta información ya elaborada, es decir, sobre los informes de seguridad de los medicamentos.

No está contemplado ningún seguimiento sobre la percepción de los sujetos participantes en el ensayo o en la investigación. En este sentido, deberían arbitrarse medidas sobre la comprobación de la percepción del paciente durante su par-

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

ticipación en el proyecto, bien por encuestas directas o bien por las informaciones recogidas a través de los Servicios de Atención al Paciente. Esta labor debería ser uno de los objetivos de los CEI.

Funciones del promotor, el monitor, el investigador, de la autoridad sanitaria y de los comités

Tanto el Real Decreto 223/2004 como la LIB establecen esta obligación, que incumbe fundamentalmente a los CEI.

A. Funciones de seguimiento por parte del promotor, el monitor y el investigador

La normativa sobre el seguimiento por parte del promotor está muy desarrollada; éste cuenta para ello con un sistema de monitorización según el cual se revisan todos los datos del ensayo de forma muy detallada.

Entre las funciones del promotor hay algunas con una incidencia directa en el correcto seguimiento del ensayo:

- Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto de investigación y actualizarla a lo largo del ensayo (artículo 35.3.d del Real Decreto 223/2004).
- Designar al monitor que vigilará la marcha del ensayo (artículo 35.3.g del Real Decreto 223/2004).
- Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los CEIC involucrados las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (artículo 35.3.h del Real Decreto 223/2004).
- Proporcionar al investigador y al CEIC, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo (artículo 35.3.i del Real Decreto 223/2004).
- Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto a la elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, es el responsable de elaborar los informes finales o parciales y comunicarlos a quien corresponda (artículo 35.3.k del Real Decreto 223/2004).

Además de todo lo anterior, en el seguimiento debe estar incluida la publicación de los resultados, tanto positivos como negativos (artículo 38 del Real Decreto 223/2004).

Por otra parte, el promotor, en cumplimiento de las normas de BPC, realiza auditorías. El propósito de una auditoría realizada por el promotor, que es inde-

pendiente y ajena a la monitorización rutinaria o a las funciones de control de calidad, es evaluar la realización de un ensayo y el cumplimiento del protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo, las normas de BPC y los requisitos legales pertinentes.

Los CEIC deberán tener en cuenta estas responsabilidades que la normativa atribuye al promotor y comprobar su cumplimiento.

Dado que corresponde al promotor la designación del monitor que vigilará la marcha del ensayo, parece oportuno recordar las funciones del mismo al respecto:

- Comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado antes de su inclusión en el ensayo (artículo 36.a del Real Decreto 223/2004).
- Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas (artículo 36.d del Real Decreto 223/2004).
- Comprobar que el almacenamiento, la distribución, la devolución y la documentación de los medicamentos son seguros y adecuados (artículo 36.e del Real Decreto 223/2004).

Todas estas medidas se ven reforzadas por las obligaciones que la Orden SCO (Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo) 256/2007 dicta sobre el sistema de archivo y que se mencionarán más adelante.

Al investigador le corresponde la dirección del ensayo y se responsabiliza de su realización, firma la solicitud junto con el promotor y ambos asumen las correspondientes responsabilidades (artículo 37 del Real Decreto 223/2004). En concreto, son responsabilidades del investigador:

- Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad con lo establecido en la normativa.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
- Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

- Informar regularmente al comité de la marcha del ensayo.
- Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

La Ley 14/2007 establece una serie de responsabilidades que los investigadores adquieren con los CEI cuando se realizan investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos. Así, se establece que el investigador principal deberá remitir al comité sin demora cualquier información relevante para la seguridad de los sujetos participantes. Además, una vez concluida la investigación, el investigador responsable remitirá un resumen de la misma a la autoridad competente que dio la autorización y al CEIC correspondiente.

Para poder realizar un adecuado seguimiento de los estudios aprobados por los comités, es necesario que el investigador envíe de forma periódica la información a la secretaría. Para facilitar esta tarea podría enviarse un formulario preformado (que incluya todos los datos del estudio, de forma que el investigador únicamente tenga que rellenar los datos solicitados: número de pacientes reclutados, número de pacientes aleatorizados, etc.).

B. Funciones de la autoridad sanitaria

Además de las funciones de inspección, a la autoridad sanitaria le corresponde, en su caso, la revocación de la autorización para realizar un ensayo o proyecto previamente autorizado. La autorización se puede suspender o revocar por los siguientes motivos (artículo 26 del Real Decreto 223/2004):

- Si se viola la ley.
- Si se alteran las condiciones de autorización del ensayo o proyecto.
- Si no se cumplen los principios éticos.
- Cuando sea necesario para proteger a los sujetos del ensayo.
- En defensa de la salud pública.

Cuando se detecten irregularidades en la labor de inspección o de seguimiento del CEI, se podrá solicitar la revocación o la suspensión cautelar del ensayo o proyecto. El seguimiento de un proyecto o ensayo clínico cuenta con otro importante apoyo en las funciones de inspección de la autoridades competentes. Este particular viene recogido en el Real Decreto 223/2004, en la LIB y en la Orden SCO 256/2007.

En el Real Decreto 223/2004 se establece la competencia de la inspección a través de la AEMPS y las autoridades sanitarias competentes de las CC. AA. para

verificar la aplicación de esta norma y de las normas de BPC (artículo 40). Tras la inspección, se elaborará un informe que se pondrá a disposición de los inspeccionados y, en su caso, del CEIC implicado.

Finalmente, la Orden SCO/256/2007 refuerza las funciones de los inspectores y los procedimientos de inspección en relación con el cumplimiento de las normas de BPC.

También en la LIB se da entrada a la inspección por parte de las autoridades sanitarias de los proyectos de investigación con procedimientos invasivos; establece que las autoridades sanitarias tendrán en todo momento facultades inspectoras en la investigación y que las autoridades sanitarias autonómicas tendrán capacidad de suspensión por iniciativa propia o a instancias del CEI (artículo 17).

Además, se establecen una serie de medidas que afectan a los CEIC, a los promotores y a los investigadores para garantizar que dispongan de los archivos adecuados de toda la actividad y de los documentos relacionados con cada ensayo. A este respecto, se hace especial hincapié en aquellas partes que pueden afectar al seguimiento de los ensayos clínicos:

- La documentación relativa a las actividades del ensayo.
- El informe anual sobre la marcha del ensayo.
- Copias de notificaciones, correspondencia con la AEMPS, comité de referencia.
- Copias de correspondencia con el investigador y/o promotor, o su representante.
- Informes de seguridad.
- Resumen del informe final presentado por el promotor.
- Cualquier otro documento relevante.

Asimismo, la orden dispone las medidas que deben tomar el promotor, el investigador y los CEIC sobre el archivo, de forma que los documentos puedan ponerse fácilmente a disposición de las autoridades sanitarias competentes (artículo 6).

Se advierte que corresponderá a las administraciones sanitarias competentes designar a los inspectores y garantizar que éstos tengan experiencia previa suficiente para llevar a cabo la inspección. Se detalla la titulación, la formación y la experiencia exigidas para desempeñar esta función (artículo 7).

Se incluyen normas de BPC a efectos de inspección y se prevé que para unificar los criterios se llevarán a cabo unos procedimientos normalizados de traba-

jo que se aprobarán en el seno del órgano competente de coordinación técnica de la AEMPS (artículo 8).

Según el artículo 9, estas inspecciones:

- Podrán realizarse antes, durante o después de llevarse a cabo los ensayos.
- Se podrán referir al centro de investigación, al lugar de fabricación del medicamento, a cualquier laboratorio de análisis, a las instalaciones del promotor o empresas de investigación implicadas en el contrato, y al propio CEIC.
- Verificarán que se han protegido los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos que participan en los ensayos.
- Garantizarán la validez de los datos procedentes de ensayos clínicos.
- Garantizarán la calidad de los ensayos clínicos que se realicen en centros sanitarios públicos y privados.

Por último, un aspecto muy importante es que el informe resultante de la inspección, previa solicitud motivada, se podrá poner a disposición del CEIC.

C. Funciones de seguimiento de los CEIC/CEI

- Las funciones de los CEIC respecto al seguimiento de ensayos vienen definidas en el Real Decreto 223/2004 y, para los CEI, por lo que se refiere a otros proyectos de investigación, en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.
- Sólo se podrá proseguir un ensayo si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio (artículo 3.1 del RD).
- Los procedimientos normalizados de trabajo se referirán al sistema de seguimiento (artículo 14.2 f del RD).
- Para la evaluación del ensayo, se examinarán las previsiones para su seguimiento (artículo 1.1 f del RD).
- Los CEIC recibirán el informe de finalización y el anual, en su caso (artículo 27 del RD).

En el Real Decreto 223/2004 se establece que, en general, los CEIC deberán realizar un seguimiento del ensayo desde su inicio hasta la recepción del informe final (artículo 10). A través de las distintas disposiciones del texto se articulan los medios de que se pueden valer a estos efectos.

Por otra parte, la LIB desarrolla una serie de normas con las que abordar el seguimiento de los proyectos de investigación de carácter invasivo y de aquellos en los que se utilizan muestras biológicas o tejidos de origen humano:

- El CEI debe velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano (artículo 12.d).

- En referencia a las investigaciones con procedimientos invasivos en humanos, el artículo 17 sobre garantías de control y seguimiento de proyectos de investigación con procedimientos invasivos establece que la investigación deberá ajustarse al contenido del proyecto, y las autoridades sanitarias tendrán en todo momento facultades inspectoras en la investigación y capacidad de suspensión por iniciativa propia o a instancias del CEI.
- El artículo 25 en relación con las comprobaciones del curso de la investigación, indica que el CEI tomará las medidas que sean oportunas para comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución, y describe una serie de disposiciones que se deben tener en cuenta:
 - Justificación de la continuidad de la investigación según nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de la misma.
 - Si es necesario interrumpir la investigación o hacer cambios para que el proyecto pueda continuar.
 - Si los pacientes deben ser informados sobre los nuevos acontecimientos que puedan ocurrir; si es preciso, con un nuevo consentimiento informado.
 - Asimismo, deberá informar de los motivos por los cuales decida terminar prematuramente cualquier proyecto de investigación.
- Por último, el artículo 27 obliga a un informe del resultado final y a la publicación de resultados generales de las investigaciones una vez concluidos.

En definitiva, el papel de los CEI en el seguimiento de los proyectos de investigación, tal y como viene previsto en la LIB, debe ser muy activo, lo que hace necesario que cada comité disponga de los medios adecuados y la organización para esta actividad.

Otras vías complementarias de seguimiento

En algunos casos, por las características del ensayo, se han propuesto otras fuentes que proporcionan información sobre el seguimiento de los estudios autorizados:

- La creación de comités de seguimiento de datos y seguridad (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB), formados por expertos independientes del promotor, responsables de realizar un seguimiento de la seguridad y el progreso del ensayo, que pueden tomar una decisión respecto a la continuación del mismo. Aunque no es un requisito legal, debería exigirse en ensayos de larga duración, o en las primeras fases del desarrollo clínico de nuevos fármacos. Su función es realizar un seguimiento de la seguridad y el progreso del ensayo a través de la evaluación continua del riesgo y de la monitorización de la seguridad de los

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

sujetos participantes a lo largo del curso del ensayo. Este comité asesora a los promotores, las agencias financieras y los investigadores y sugiere si el ensayo debería continuar igual, si tendrían que hacerse cambios, o si habría de ser interrumpido. También realiza el seguimiento del valor científico del estudio a la luz de los resultados de otros ensayos o avances en ese campo. Su papel es importante sobre todo en ensayos o proyectos internacionales de gran envergadura, puesto que mientras los investigadores suelen acceder sólo a los datos de sus centros, el DSMB analiza aquéllos generados en todos los centros implicados.

- El control de la medicación por parte del Servicio de Farmacia del centro: las normas de BPC establecen que el promotor informará al Servicio de Farmacia sobre las condiciones de manejo de los productos en investigación: temperatura, protección de la luz o tiempo de almacenamiento. Esta exigencia obliga al establecimiento de un adecuado control de la medicación por parte del Servicio de Farmacia y, por consiguiente, que éste disponga de datos sobre el inicio, la marcha del ensayo y su finalización. Una adecuada colaboración entre los Servicios de Farmacia y los CEI debería ser una pieza clave en el seguimiento de cualquier ensayo clínico.