

PENSANDO en el FUTURO: NUEVOS DESAFÍOS y OPORTUNIDADES para la EVALUACIÓN de la INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

La investigación biomédica está experimentando cambios conceptuales y metodológicos que suscitan tal nivel de incertidumbres éticas y jurídicas que es urgente su regulación: están apareciendo nuevas herramientas analíticas, la utilización de muestras biológicas humanas se hace cada vez más necesaria en la actividad biomédica, aumenta el interés por la investigación con células troncales humanas en el pujante ámbito de la terapia celular y la Medicina Regenerativa, y se amplían líneas que implican procedimientos invasivos en seres humanos.

En este contexto se ha aprobado recientemente la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB), que aborda muchos de estos nuevos cambios, por ejemplo, la utilización de muestras biológicas y los biobancos, análisis genéticos y procedimientos invasivos. Otras actividades de investigación, como la que se vale de células troncales humanas, son también reguladas por la nueva ley. Esa actividad ya había sido abordada por leyes anteriores, aunque de forma parcial, y debe tenerse en cuenta, además, que la normativa sobre ensayos clínicos con medicamentos será aplicable en función de diversas consideraciones relacionadas con su manipulación y el uso previsto, tal como se señaló con anterioridad.

Tres son, de acuerdo con la LIB, los órganos colegiados encargados de velar por la efectividad de los derechos, principios y estándares que aquélla garantiza: el comité de ética de la investigación (CEI), el Comité de Garantías para la Utilización de Células y Tejidos Humanos, y el Comité de Bioética de España. A éstos se les reconoce una función cualificada sobre la base de la imparcialidad, la independencia, la capacidad técnica y la competencia profesional que se exige a sus miembros.

En cuanto a la creación de los CEI, la LIB ha suscitado algunos interrogantes particulares. Por una parte, excluye de su ámbito de aplicación los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica, y requiere que los comités de ética de la investigación clínica (CEIC), que dejarán de existir, se transformen en CEI. La disposición transitoria tercera permite que los CEIC constituidos en la fecha de entrada en vigor de la ley sigan

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

actuando en tanto se constituyan los correspondientes CEI en los centros sanitarios y/o de investigación biomédica.

Si bien en lo conceptual la figura del CEI no ofrece diferencias con los CEIC, no ocurre lo mismo en la práctica. Existe un cuerpo de doctrina y praxis acrisolado en cuanto a los aspectos científicos y la aplicación de los principios éticos y el régimen jurídico de la investigación para los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, pero no sucede lo mismo para el resto de la investigación biomédica, parte de la cual se debate todavía en el magma de la gestación de criterios y directrices. No obstante, los principios éticos generales aplicables a la investigación médica están claramente definidos. Se trata de un asunto que excede las fronteras nacionales y que exige la obtención de un gran consenso internacional. Piénsese, a título de ejemplo, en los debates abiertos en determinados ámbitos de la regeneración celular y en las posiciones encontradas que ostentan y defienden países con gran tradición en la investigación e innovación biomédicas. Es urgente avanzar en este terreno y, a la vez, que se salvaguarden los activos construidos durante décadas, como ha sido el caso, por ejemplo, de los ensayos clínicos con medicamentos.

Sin embargo, esta situación transitoria está generando dudas fundadas sobre la organización de la evaluación ética y jurídica de la investigación en España. Las normas sobre la composición y la estructura de los órganos previstos en la LIB son más amplias y menos concretas que los requisitos de constitución de los CEIC recogidos en el Real Decreto 223/2004. Sin embargo, la composición de los comités que evalúen ensayos clínicos con medicamentos en humanos debe tener en cuenta lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio, y ser parecida a la descrita en el Real Decreto 223/2004. Por ejemplo, los comités de ética que evalúan ensayos clínicos en humanos deben estar constituidos por médicos y tener en su composición, además, a enfermeras, farmacólogos y expertos en metodología/estadística y, asimismo, deben contar con juristas y miembros externos al centro, así como con otros no pertenecientes a las profesiones sanitarias (los llamados legos). Estos requisitos están adecuadamente recogidos en el Real Decreto 223/2004 pero no en la LIB, la cual no entra en estos detalles.

Por esta razón es esencial que el Gobierno, en cumplimiento de las funciones de desarrollo sobre esta materia que le encomienda la Ley, fije criterios comunes de acreditación para los CEI, que mantengan los estándares actuales de acreditación de CEIC al menos cuando aquellos comités estén en condiciones de evaluar ensayos clínicos con humanos. Además, en esta normativa de desarro-

llo se deberán aclarar otras cuestiones, como si entra en el ámbito de competencia de los CEI la evaluación de los programas de cribado genético, o si esta función corresponde a otros comités (artículo 54.3 de la LIB), así como si estos CEI deberán o no evaluar los estudios observacionales, incluyendo los estudios epidemiológicos que requieran el registro de datos personales de salud.

En la situación actual, teóricamente, los CEI pueden asumir todas las competencias de evaluación ética de la investigación, pero, para que esto sea así, habrán de cumplir, además, con los requisitos específicos establecidos para los ensayos clínicos con medicamentos, por lo que, con el objeto de evitar una posible falta de cualificación, la acreditación que se otorgue a estos comités deberá tener en cuenta las funciones específicas de evaluación de investigación biomédica que vaya a asumir cada uno de ellos.

No obstante, una aplicación literal de la disposición transitoria tercera de la Ley 14/2007 autoriza a los CEIC a evaluar todo tipo de proyectos de investigación, además de los ensayos clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios.

Lo cierto es que no debería haber problemas para la acreditación de los futuros CEI, ya que sus funciones y el objetivo final son los mismos que los de los actuales CEIC: velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participen en un ensayo, y ofrecer garantía pública al respecto mediante la emisión de un informe o dictamen.

Por otra parte, el desarrollo reglamentario que se deduce de la disposición transitoria tercera de la LIB deberá determinar si es factible la posibilidad de que se constituyan CEI especializados en determinadas modalidades de investigación o si estos órganos deberán asumir todas las investigaciones relacionadas con el ser humano, lo cual será determinante para la definición de los perfiles que habrán de tener sus miembros en unos u otros casos.

En concreto, en función de cómo se lleve a cabo el desarrollo de la Ley 14/2007 sería posible que existieran varios tipos de CEI, como por ejemplo, y sin pretensión de agotar las variantes posibles:

- Los específicamente dedicados a ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios y a estudios postautorización de tipo observacional.
- Los específicamente dedicados a investigación biomédica diferente del ensayo clínico con medicamentos y productos sanitarios.

CONTROLES ÉTICOS en la actividad biomédica

ANÁLISIS de situación y recomendaciones

- Los de carácter mixto, correspondientes a instituciones en las que se efectúen los dos tipos de investigación biomédica anteriormente reseñados.

La Ley 14/2007 no marca ningún plazo para aplicar esta disposición y, de hecho, muchos CEIC están actuando como CEI de forma simultánea.

Además, una vez que queden claros los criterios de acreditación de los CEI, los distintos comités implicados con la investigación biomédica creados en las universidades tendrán que adaptarse a dichos criterios y solicitar su acreditación.

Por otra parte, ¿a qué situación se enfrenta el centro coordinador en este panorama? Lo importante, y a la vista de las funciones que le otorga el Real Decreto 223/2004, es que subsista y tenga los recursos necesarios para funcionar; que independientemente del nombre que se le quiera dar, actúe de nexo de unión entre los CEI y que tenga capacidad ejecutiva para adoptar medidas necesarias para mejorar el funcionamiento de los CEI, debiendo rendir cuentas de su actividad ante el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

El centro coordinador también deberá actuar como nexo de unión entre los CEI cuando evalúen proyectos de investigación multicéntricos, lo cual será cada vez más frecuente.

Téngase en cuenta que una solución a gran parte de los problemas que se les plantean a los CEIC en sus funciones de evaluación es la pervivencia de un centro coordinador que tenga reconocida una efectiva capacidad orientadora, que sea aceptada por los CEI. Para alcanzar este objetivo será necesario lograr consensos con los CEI en la elaboración de los documentos que éstos tengan que asumir. En este sentido, el centro coordinador debe proseguir con la iniciativa que se adoptó en su momento de unificar documentos de trabajo de utilidad para los CEI, ya que constituye un paso esencial para armonizar y unificar criterios de los mismos, dejando el mínimo margen posible a interpretaciones particulares. Los criterios básicos de idoneidad del investigador también debería fijarlos el centro coordinador con el fin de que no se produzcan diferencias entre comunidades o centros.

El Gobierno español y, en su caso, las comunidades autónomas (CC. AA.), tienen por delante un desafío nada despreciable cuando procedan, de acuerdo con sus competencias respectivas, al desarrollo normativo de la LIB en esta materia. Es deseable que no se desperdicie la experiencia relativa a los

actuales CEIC, cuya contribución al sistema está fuera de toda duda pero, al mismo tiempo, que se corrijan los fallos que se han detectado en su funcionamiento, muchos de los cuales han sido fruto de la falta de coordinación entre ellos, lo que ha dado lugar en ocasiones a interpretaciones dudosas de la normativa específica sobre ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios.

Por otra parte, si se observa el marco normativo europeo se hallan numerosos indicios que permiten vaticinar cambios normativos y procedimentales de importante calado. La Unión Europea ha dado pasos de gigante en la armonización de legislaciones y procedimientos nacionales en materia de medicamentos y productos sanitarios. Se ha avanzado significativamente en los procesos de evaluación y autorización de nuevos medicamentos merced a las cesiones de soberanía de los Estados miembros a favor de las instituciones de la Unión, de lo que es buena muestra el procedimiento de autorización centralizada de nuevos medicamentos, o las estrategias conjuntas de gestión del riesgo asociado a los mismos.

En materia de autorización de ensayos clínicos con medicamentos (se han dado de alta cerca de 20.000 en la base de datos europea de ensayos clínicos con medicamentos EudraCT, entre el 1 de mayo de 2004 y el 30 de abril de 2009), la situación es diferente. La autorización de un ensayo clínico lleva implícita la puesta en situación de riesgo de los sujetos del ensayo, y en esta materia los Estados miembros no han cedido soberanía y se reservan la autorización para realizar estas investigaciones en su territorio. Se produce, inexorablemente, el choque entre la tendencia centralizadora, con una Agencia Europea de Medicamentos colaborando en red con las autoridades nacionales competentes, y las autorizaciones descentralizadas para efectuar ensayos clínicos en los Estados miembros.

La tensión que genera este estado de cosas, y la diversidad de las prácticas nacionales en lo que a ensayos clínicos se refiere, hacen previsible que la siguiente generación de cambios en materia de autorización de ensayos clínicos afecte al procedimiento actualmente en vigor. Sea por la vía del reconocimiento mutuo de autorizaciones o por las evaluaciones colegiadas sometidas a contraste *ex post*, es previsible que la Comisión y el Parlamento Europeos introduzcan modificaciones en el medio o largo plazo. La amenaza de que Europa quede relegada frente a Estados Unidos en materia de innovación científica es un factor decisivo en estas iniciativas.

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

Si en la década de 1970 la Biotecnología fue el motor para la revolución farmacológica de finales del siglo xx, no es menos cierto que la primera revolución fármaco-terapéutica del siglo xxi viene de la mano de las nuevas terapias, lo que ya está planteando la necesidad de adecuar la investigación clínica y revisar el marco jurídico aplicable.

El marco regulatorio actual es netamente insuficiente para evaluar la idoneidad y la utilidad de estas nuevas iniciativas terapéuticas. Es un acierto encomendar su evaluación con vistas a la autorización de comercialización a la autoridad supranacional más experta en temas de evaluación y de análisis de riesgos para la salud humana (Reglamento nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada), a pesar de lo cual se precisará un notable esfuerzo de acomodación de los procedimientos actualmente en uso, lo cual incluye la regulación de ensayos clínicos a todos los efectos.

Las referencias regulatorias que se recogen en la Directiva 2001/20/CE transpuestas al ordenamiento jurídico español tratan estos temas con carácter de excepcionalidad en lo referente a los ensayos clínicos con células xenogénicas y dispensan tanto a los CEIC como a las autoridades las obligaciones de una observancia de plazos estricta. Si se analiza el resto de la normativa comunitaria relativa a las autorizaciones de medicamentos, se comprueba que las limitaciones en el tiempo son una constante para respetar mejor los postulados de eficiencia. La excepción mencionada es reflejo de la dificultad de fijar un marco regulatorio para las nuevas terapias coherente con dichas exigencias de eficiencia.

Es indudable que los CEI (y las autoridades sanitarias que los acrediten) deberán prepararse para esta situación y desarrollar capacidades acordes con el nuevo conjunto de exigencias, toda vez que estas nuevas terapias abren opciones desconocidas hasta el momento y debe preverse una gran demanda social para estos tratamientos. Es preciso que los nuevos CEI tomen conciencia de este futuro, más inmediato que lejano, y que se inicie la construcción de los cimientos apropiados para un nuevo edificio en el que la ética seguirá siendo un factor clave.

Por último, debe tenerse en cuenta que cada vez son más numerosos los proyectos de investigación internacionales. En esta situación, al menos en el entorno de los ensayos clínicos con medicamentos, se reconoce la importancia no sólo de conseguir una armonización de los requisitos legales en los diferentes

países, sino también de lograr que las decisiones que se adopten sobre los ensayos en los diferentes Estados sean igualmente coherentes.

La Conferencia de la Agencia Europea de Medicamentos celebrada en 2007 concluyó con un informe en el que se reconoció el valor de la Directiva 2001/20/CE para mejorar la calidad de la investigación clínica, y en el que se propusieron medidas en relación con los CEIC, muchas de las cuales son coincidentes con las recogidas en las recomendaciones que se han propuesto en este documento.

Por ejemplo, se destacó la importancia del dictamen único; la conveniencia de definir a escala europea la composición de los comités éticos; de asegurar la formación y el entrenamiento de sus miembros y del personal administrativo; la necesidad de asegurar los recursos necesarios para estos comités (financiación, formación, soporte administrativo a escala nacional y, cuando sea necesario, a escala europea); de establecer un modelo de solicitud y expediente homogéneos para todos los comités de la Unión Europea; de desarrollar estándares, herramientas y procedimientos comunes para estos comités en dicho ámbito; de establecer sistemas de garantía de calidad que aseguren el cumplimiento de los principios de buena práctica clínica (BPC) por parte de los comités, lo cual podría incluir sistemas de acreditación de los comités, autoevaluación, etc. Por último, se destacó la importancia de identificar claramente los papeles y las responsabilidades de los comités y de las autoridades nacionales con el fin de evitar la duplicación de trabajo entre ambos.

En definitiva, nos encontramos en un momento importante en que se nos presenta la oportunidad de prepararnos para afrontar los retos de una investigación biomédica de calidad para el futuro, tanto en el ámbito español como europeo. Y una investigación biomédica de calidad sólo puede ser aquella que acredite el respeto a los principios éticos y jurídicos que ha consensuado la sociedad en la que se desarrolla.