



# ICB digital

julio 2023

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº139

## artículo breve

Independencia de los Comités de Ética de la Investigación

## próximo número

nº 140 - septiembre 2023

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

[administracion@se-fc.org](mailto:administracion@se-fc.org)

[www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)

A pesar de haber transcurrido casi una década de la publicación del “Reglamento (UE) Nº 536/214 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” y del “Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos”, durante este año 2023 ha sido un tema de actualidad la **“Independencia de los CEI-CEIm”**.

Se han planteado interrogantes sobre si la independencia en la evaluación de los CEI-CEIm debiera ser respecto a los investigadores y/o promotores de los estudios clínicos o respecto a los Centros dónde posteriormente se llevará a cabo la investigación.

En este número del ICB se difunde la argumentación de distintos CEI-CEIm al respecto, abogando por la independencia en la evaluación respecto a los investigadores y/o promotores, como se lleva realizando desde la creación de los primeros Comités de Ética de la Investigación en España. Este documento cuenta con el aval de Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI) y de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

También se incluye un informe jurídico sobre la interpretación del artículo 9 del Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo realizado por D. Carlos Rojas-Marcos Asensi, abogado y vocal del CEIm del Hospital Universitario Gregorio Marañón en el momento de firma del citado informe.

## Independencia de los Comités de Ética de la Investigación



El artículo 9 del Reglamento Europeo de ensayos clínicos (RE de EC) dice lo siguiente<sup>1</sup>:

Personas que evalúan la solicitud

- 1 Los Estados miembros velarán por que las personas que validan y evalúan la solicitud no tengan conflictos de intereses, sean independientes del promotor, del centro de ensayo clínico y de los investigadores implicados y de las personas que financien el ensayo clínico, y estén libres de cualquier otra influencia indebida.

Con el fin de garantizar la independencia y la transparencia, los Estados miembros velarán por que las personas que validen y evalúen la solicitud por lo que se refiere a los aspectos tratados en las partes I y II del informe de evaluación no tengan intereses financieros o personales que puedan afectar a su imparcialidad. Estas personas presentarán anualmente una declaración de intereses económicos.

- 2 Los Estados miembros se asegurarán de que la evaluación se realiza conjuntamente por un número razonable de personas que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesaria.
- 3 Una persona lega, como mínimo, participará en la evaluación.

## Interpretación de la AEMPS

La AEMPS ha manifestado que en nuestro país la mayoría de los CEI dependen de centros sanitarios y que esta situación supondría un incumplimiento del artículo 9 del RE de EC ya que la mayoría de los miembros de la mayor parte de los CEI en España son profesionales que trabajan en los centros o institutos de investigación donde se realizan los ensayos clínicos<sup>2</sup>, y que a veces pueden incluso actuar como promotores de investigaciones clínicas (la mayoría sin interés comercial).

Los CEIm que firman el presente documento se han visto sorprendidos con esta interpretación que pone en duda la independencia con la que hemos actuado los CEI durante décadas en España, en cumplimiento en todo momento con la legislación vigente, que ya mencionaba el contenido del texto del RE de EC como requisito de los CEI sin que haya sido motivo de cuestionamiento de su independencia<sup>3</sup>.

A continuación, argumentaremos que la valoración del criterio de independencia de los CEI no es el esgrimido por la AEMPS (que todos sus miembros hayan de ser independientes del centro o del promotor), sino que obedece a otro tipo de criterios organizativos, procedimentales y de composición de los CEI, destinados a garantizar dicha independencia, tal como definen la normativa ética y legal que detallaremos.

## Principales argumentos

**El propio artículo 9 del RE de EC explica lo que la independencia significa: “no tener intereses financieros o personales que puedan afectar a la imparcialidad” (no hay otras aclaraciones en los considerandos)<sup>1</sup>.**

Esto es lo que hay que garantizar a través de las legislaciones de los Estados, y teniendo en cuenta las normas, guías y recomendaciones reconocidas y consolidadas en el ámbito de la investigación biomédica.

Los actuales criterios de acreditación de los CEIm, en línea con lo dispuesto en el artículo 15 del Real Decreto 1090/2015, dicen que “La pertenencia a un CEIm será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación, distribución y venta de medicamentos y productos sanitarios y sus miembros deberán garantizar la confidencialidad de la información a la que tengan acceso y anualmente deberán hacer pública una declaración de conflicto de interés ya que ni el CEIm en su conjunto, ni ninguno de sus miembros, podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del estudio”. Hasta ahora los miembros de los CEIm hemos cumplido con esta norma sin haberse notificado ningún problema por parte de las CCAA o de la AEMPS. En cumplimiento de dichos criterios los miembros de los CEIm presentamos currículum vitae, compromiso de confidencialidad y declaración de conflictos de interés, renovados anualmente<sup>4,5</sup>.

En relación a la independencia de los miembros del CEI respecto al promotor (cuando el promotor es el hospital/institución): en la mayoría de casos en que los centros de investigación participan como promotores lo hacen en ensayos clínicos sin ánimo comercial, de interés general, y que dan respuesta a preguntas clínicas a las que la industria farmacéutica no está interesada en responder, por lo que aunque los miembros de los CEI sean trabajadores del instituto/hospital que actúa como promotor del estudio, no existe un conflicto de interés financiero. El conflicto de interés personal se da cuando el investigador del estudio es miembro del CEI, y se soluciona ausentándose de las deliberaciones y/o de la emisión del dictamen del ensayo, en línea con lo dispuesto en los criterios de acreditación y en las recomendaciones nacionales e internacionales<sup>4,5</sup>.

La ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 60 apartado 6 dice lo siguiente: “Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe

previo favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias”<sup>3</sup>. En todos estos años los órganos competentes de las CCAA que han acreditado a los CEI en España no han valorado que el hecho de que los CEI institucionales evaluasen los estudios promovidos por los centros hospitalarios a los que están adscritos supusiera una violación del principio de independencia del CEI.

En relación a la independencia de los miembros del CEI respecto al centro: no puede entenderse que las obligaciones laborales/asistenciales de los profesionales del hospital que forman parte de los CEI constituyen un conflicto de interés con el centro. Históricamente la creación de los CEI ha nacido a partir de los profesionales de los hospitales cuya investigación debe ser evaluada<sup>6,7</sup>, y los posibles conflictos de interés del CEI con el centro se trabajan en los procedimientos de trabajo siguiendo la normativa internacional: los principales encargados de tomar las decisiones en los hospitales o de realizar la investigación examinada por el CEI no pueden ser miembros de los CEI ni presidirlos, implementación de procedimientos de garantía de la evaluación independiente, declaración por escrito de la dirección de la institución que garantice la independencia del CEIm, etc<sup>5,8,9,10</sup>.

Hay que resaltar que la normativa ética y legal internacional exige/recomienda la incorporación de al menos un miembro independiente del centro del ensayo (ver norma de la BPC) para añadir valor al carácter independiente de los CEI, con lo que se admite que es usual que la mayoría de los miembros de los CEI son profesionales de los centros cuya investigación evalúa el mismo CEI, sin considerarse ello *per se* un conflicto de interés financiero o personal<sup>9,11</sup>. Este requisito está recogido en los Criterios de acreditación de los CEIm actualmente: “Al menos dos de los miembros serán independientes de los centros en los que se realice la investigación”<sup>5</sup>.

La independencia no viene determinada por el hecho de no formar parte del centro, sino porque dicha vinculación con el centro del ensayo/estudio/proyecto no influya en la capacidad de evaluación. El RD 1090/2015, en el artículo 16.5 en relación a los investigadores/colaboradores del estudio, menciona de manera expresa que se les prohíbe participar en la evaluación de su protocolo, pero en ningún momento la norma hace la misma exigencia respecto al propio centro impidiendo evaluar ensayos que se vayan a realizar en el mismo<sup>4</sup>. La independencia, efectivamente, viene claramente relacionada con la existencia de intereses financieros o personales que puedan afectar a su imparcialidad. Los miembros del CEIm, aunque evalúen un ensayo clínico que si se autoriza se va a llevar a cabo en su hospital, no van a percibir más sueldo o mejorar sus condiciones laborales/personales.

En la Norma de BPC, en el apartado 3.2.1, se indica: “Solo aquellos miembros del Comité que sean independientes del investigador y del promotor del ensayo podrán votar u opinar sobre temas relacionados con el ensayo”, sin alusión alguna a la no vinculación con el centro del ensayo. No hay ningún precedente que impida la relación funcional/laboral/organizativa entre el miembro del comité y el centro del estudio<sup>11</sup>.

De acuerdo con el RD 1090/2015, de la naturaleza de los aspectos que evalúa el CEIm en un ensayo clínico determinado (minimización de riesgos, adecuación de medicación prohibida o de rescate, idoneidad de las medidas de prevención de embarazo si procede, cumplimiento con las garantías de protección de datos o cambios a la hoja de información para hacerla completa, veraz y comprensible) no es razonable esperar que el centro pudiera ejercer interferencia alguna. Las apreciaciones que realiza el CEIm de los aspectos del ensayo que son evaluados, no se entiende que sean especialmente susceptibles de estar sometidas a influencias indebidas por parte del centro o por la relación laboral que el evaluador del CEIm tenga con el centro.

El Reglamento de Productos Sanitarios no hace referencia a que las personas que validen la solicitud deban ser independientes del centro (Art. 71: Evaluación por los Estados Miembros: “Los Estados miembros velarán por que las personas que validen y evalúen la solicitud o decidan sobre esta no tengan conflictos de intereses, sean independientes del promotor, de los investigadores implicados y de las personas físicas o jurídicas que financien la investigación clínica, y estén libres de cualquier otra influencia indebida”). Por tanto, parece que si es aceptable la omisión de la independencia del centro en el proceso de validación y evaluación de la solicitud para las investigaciones clínicas con PS también debería serlo para los ensayos clínicos con medicamentos. Hay que tener en cuenta que en la validación y evaluación de las investigaciones clínicas con PS, si bien no se integra al CEIm como para ensayos, sí se puede consultar a expertos y no se ha considerado esta precaución de independencia del centro en el texto<sup>12</sup>.

### **El origen de los CEI nace de la necesidad de una evaluación independiente del equipo investigador en los centros hospitalarios, no de los centros donde se lleva a cabo la investigación.**

Los Comités independientes para la evaluación de la investigación en seres humanos surgieron en EEUU y Reino Unido, de forma paralela, a mediados de los años 60, ante la necesidad de que los proyectos de investigación fueran evaluados de manera imparcial por un grupo de personas independientes del equipo investigador. En el Reino Unido, inicialmente solo debían aprobar los proyectos que se realizaban en instituciones públicas, pero a mediados de los años 70 la mayoría de instituciones contaban con este tipo de Comités para evaluar la investigación que se llevaba a cabo en ellas. Posteriormente fueron publicadas de forma oficial por el Departamento de Salud en 1991, denominándose a partir de entonces *Local Research Ethics Committees* (LREC)<sup>6</sup>.

### **La composición natural de los CEI es con miembros de los propios centros hospitalarios, a nivel internacional y nacional.**

En España, ya desde el inicio de los primeros Comités de Ensayos Clínicos del RD 944/1978, se describía que en su composición multidisciplinar debían constar profesionales de los Servicios del Hospital (...el Farmacéutico de los Servicios Farmacéuticos del Hospital y el especialista en Farmacología Clínica, cuando los hubiese...)<sup>13</sup>. En el actual RD de EC 1090/2015, en el artículo 15 se dice “Si en el centro existe una Comisión de Investigación o un Comité de Ética Asistencial, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte del CEIm”, asumiendo de esta forma que los CEIm están formados por profesionales de los centros, en contra de la interpretación que hace ahora la AEMPS del artículo 9 del Reglamento Europeo<sup>4</sup>. En este sentido hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos son solo una parte de la investigación que se realiza en los hospitales, y que la mayor parte de la investigación que se realiza en los centros hospitalarios es evaluada por los CEI adscritos a dichos centros, tanto a nivel nacional como internacional.

El artículo 12 de la LIB 14/2017, sobre los CEI, empieza de la siguiente manera: “Los Comités de Ética de la Investigación correspondientes a los centros que realicen investigación biomédica, deberán ser acreditados (...)” y finaliza de la siguiente manera: “Los miembros de los CEI deberán efectuar declaración de actividades e intereses y se abstendrán de tomar parte en las deliberaciones y en las votaciones en que tengan un interés directo o indirecto en el asunto examinado”, dando a entender que los miembros de los CEI pertenecen a los centros donde se realizan las investigaciones (sin suponer ello un problema de independencia), y que los criterios de independencia de sus miembros han de ser en relación a “los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica”, tal como reza el mismo artículo<sup>14</sup>.

Es importante tener en cuenta que el hecho de que los miembros del CEIm pertenezcan a la institución del estudio que se valora ha permitido adaptar la composición del Comité con personas expertas en los temas evaluados y con mucha experiencia, aportando evaluaciones competentes y de calidad. Si esto no es así se perdería la espedteza que se ha creado en los Comités y la calidad de las evaluaciones disminuiría.

**Los criterios o requisitos para valorar la independencia de los CEI han sido descritos en la legislación sobre investigación biomédica y de ensayos clínicos en España y no incluyen la ausencia de vinculación laboral con los centros donde se lleva a cabo la investigación.**

El RD 1090/2015, en su artículo 15, dice lo siguiente: “La composición del CEIm deberá asegurar la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria”<sup>4</sup>. Es decir, la independencia se ha de focalizar en los procedimientos implementados para garantizar la independencia de las decisiones, tal como describen las guías/pautas elaboradas al efecto por el Consejo de Europa y la OMS<sup>9,10</sup>, sin mencionar que la pertenencia al centro constituya un problema de dicha independencia. Así, en el artículo 16 del RD 1090/2015 se disponen los siguientes aspectos recogidos en dichas normativas internacionales para asegurar la independencia de los CEI:

- a) “Ni el CEIm en su conjunto ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del estudio”,
- b) “El investigador principal o los colaboradores de un estudio clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité. Cuando se den dichas circunstancias, en el acta donde se refleje la evaluación del ensayo por el comité quedará constancia de que este principio se ha respetado”. Este criterio es de especial relevancia porque asume la realidad de que los miembros de los CEI son profesionales del hospital y que, como tales, pueden encontrarse en la situación de tener que evaluar su propia investigación; así, lo importante es establecer procedimientos para asegurar la independencia de las decisiones del CEI en esa situación, como puede ser la exigencia de la ausencia del miembro del CEI en la discusión y dictamen del estudio, tal como consta en los criterios de acreditación de los CEIm<sup>5</sup>.
- c) “La presidencia ostentará la representación del comité y su titular será elegido por los vocales de forma que se garantice la independencia”, de forma similar se elegirá la vicepresidencia”.
- d) “Los CEIm garantizarán un sistema de renovación de sus miembros, que permita nuevas incorporaciones de manera regular, a la vez que mantiene la experiencia del Comité”.

El artículo 12 de la LIB 14/2017 dice lo siguiente: “Para la acreditación de un Comité de Ética de la Investigación se ponderarán, al menos, los siguientes criterios: la independencia e imparcialidad de sus miembros respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, así como su composición interdisciplinar”<sup>14</sup>. De nuevo, no se menciona que la pertenencia al centro por parte de los miembros del CEI constituya un criterio a valorar en la independencia de los CEI; es más, tal como se expuso previamente, el texto de dicho artículo da a entender que los miembros de los CEI pertenecen a los centros donde se realizan dichos proyectos de investigación.

**Los criterios o requisitos para valorar la independencia de los CEI han sido descritos con claridad en normas, guías y pautas elaboradas por organismos relevantes de los campos de la bioética, la sanidad y la investigación biomédica (Pautas CIOMS, Guía del Consejo de Europa y Guías operacionales de la OMS, entre otros). Estos criterios se basan en el desarrollo de procedimientos que garanticen la independencia de las decisiones de los CEI sin especificar que la vinculación de los profesionales con los centros suponga un problema. Estos criterios deben ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar la norma jurídica.**

En la pauta 23 de las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (CIOMS/OMS), dedicada a los requisitos para establecer Comités de ética de la investigación y para la revisión de estudios, se dice que la independencia de los CEI reside en los mecanismos implementados para asegurar la independencia de sus decisiones, entre los que se incluye el manejo de los conflictos de intereses de los miembros del comité. Por tanto, “los CEI deben contar con mecanismos para asegurar la independencia de sus operaciones. En particular, deben evitar cualquier influencia indebida y minimizar y manejar los conflictos de intereses. Los CEI deben requerir que sus miembros declaren al comité cualquier interés que puedan tener que podría constituir un conflicto de intereses o por otro motivo sesgar su evaluación de una propuesta de investigación”<sup>9</sup>.

La Guía para los miembros de los CEI, elaborada por el Consejo de Europa, en su capítulo 5 dedicado a los CEI, dice lo siguiente en relación a su independencia: “El requisito crucial para los CEI debe ser trabajar con independencia de los investigadores y sus patrocinadores, así como de la institución o autoridad que lo ha creado. Los mecanismos diseñados para lograr dicha independencia deberían estar reflejados en el nombramiento de sus miembros y en el procedimiento de su renovación, así como en su reglamento de funcionamiento y toma de decisiones”<sup>10</sup>. Y destaca los siguientes criterios para definir que un CEI actúa de manera independiente:

- a) La manera en que se toman decisiones sin coacción alguna.
- b) Los procedimientos de designación de los miembros del CEI.
- c) Los procedimientos para gestionar conflictos de interés.
- d) Las fuentes de financiación de los CEI.
- e) Todos los miembros deben ocupar una posición de igualdad.

La filiación laboral de los miembros de un CEI en relación al centro de investigación o al promotor no constituye un criterio de violación de esta independencia según la Guía. Todos los miembros del CEI, sean o no profesionales, ocupan una posición de igualdad en la toma de decisiones. La necesidad de mantener la independencia con respecto a la evaluación ética de los estudios de investigación examinados resalta la importancia de gestionar los posibles conflictos de interés, que son declarados cuando los miembros de los CEI son designados. Otra garantía de la independencia de los miembros de los CEI reside en su obligada confidencialidad para promover la discusión libre y abierta entre los miembros. Los detalles del proceso de deliberación y el contenido de las discusiones son secretas y, por tanto, libres de influencia. En cuanto a las fuentes de financiación de los CEIs, como criterio importante para demostrar la independencia en sus actuaciones, es importante mencionar que de acuerdo a lo establecido en el RD 1090/2015 (Art. 14), la institución de la que depende el comité, ha de contar con un presupuesto económico específico anual, destinado a: 1) las actividades de formación que se organicen para los miembros del CEI, así como, 2) en su caso, presupuesto destinado a dietas por asistencia a las reuniones de sus miembros o posibles expertos o invitados. Por tanto queda claro, que

la institución ha de tener un presupuesto para garantizar la actividad de los comités con las condiciones estructurales, materiales y humanas adecuadas, pero en ningún caso implica que los miembros reciban una compensación adicional específica por su participación en los comités. Por tanto, se puede considerar que esta condición avala de nuevo el hecho de que el modelo de red de CEIm en España garantiza que no existen intereses económicos directos de sus miembros en la actividad evaluadora que realizan en el comité.

Las Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos de la OMS, en su pauta 4 dedicada a la independencia de los CEI, define la independencia de los CEI de la siguiente manera: “Con objeto de garantizar que el CEI no pueda ser presionado para aprobar o desaprobado determinados protocolos, los estatutos, ordenanzas, políticas y/o reglas procesales del CEI estipulan que:

- 1** Entre los miembros del CEI se incluya al menos a una persona sin conexión con la organización que patrocina o realiza la investigación sometida a revisión (en nuestros CEI disponemos de dos, en cumplimiento con los criterios de acreditación);
- 2** Los investigadores, los patrocinadores y los financiadores pueden asistir a una reunión del CEI para responder a las preguntas acerca de los protocolos de investigación y los documentos asociados, pero no estarán presentes cuando el CEI toma las decisiones acerca de la investigación propuesta por ellos;
- 3** Los principales encargados de tomar las decisiones de la entidad que crea el CEI, o de cualquier organización que patrocina o realiza la investigación examinada por el CEI (como el director de una institución o su representante), no pueden ser miembros del CEI ni presidirlo;
- 4** La entidad que establece el CEI garantiza que sus miembros estén protegidos de cualquier represalia relacionada con las posiciones adoptadas sobre asuntos relacionados con el CEI o la revisión de los proyectos de investigación (en nuestros criterios de acreditación se exige la “Declaración por escrito de la dirección de la institución que garantice la independencia del CEIm”).

Y en la pauta 2, dedicada a la composición de los CEI, dice lo siguiente como procedimientos garantistas de la independencia de los CEI:

“3. A efectos de una mayor independencia, el comité incluye a miembros que no están afiliados a las organizaciones que patrocinan, financian o llevan a cabo las investigaciones examinadas por el CEI”. Nótese el comentario “a efectos de una mayor independencia”, que lleva implícita la asunción de que los miembros de los CEI están afiliados a las organizaciones que patrocinan los estudios o los financian, que es lo habitual en la mayoría de los estudios evaluados por los CEI, que están promovidos por los centros hospitalarios y/o sus profesionales, y que no se obliga a que todos los miembros del CEI carezcan de relación/filiación con los promotores o centros donde se realiza la investigación, sino que se aboga por la inclusión de miembros independientes del centro, lo cual está reflejado en nuestra legislación con la inclusión del miembro lego (dos miembros han de ser independientes según nuestros criterios de acreditación<sup>5</sup>).

“4. Los comités cuentan con un número suficiente de miembros como para conseguir que se debatan múltiples perspectivas. Con este fin, los requisitos de quórum estipulan que, para tomar decisiones acerca de la investigación propuesta, estén presentes al menos cinco personas, incluyendo como mínimo un miembro inexperto y un miembro no afiliado”.

Todos estos requisitos explicados en las normas y pautas elaboradas por el Consejo de Europa y por la OMS forman parte de los procedimientos normalizados de trabajo de los CEI en España.

**El texto del artículo 9 del RE de EC no es nuevo. La Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios tiene un redactado similar y no ha supuesto un problema interpretativo hasta ahora<sup>3</sup>.**

La ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 60 apartado 6 dice lo siguiente: “Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias. El Comité será acreditado por el órgano competente de la Comunidad Autónoma que corresponda, el cual asegurará la independencia de aquel”. Es público y notorio que la mayor parte de la investigación que se realiza en los centros hospitalarios en España es evaluada por CEI constituidos en dichos centros y formados en su mayor parte por miembros de dichos centros sin que hasta ahora se haya puesto en duda su independencia, ya que los criterios que rigen la independencia de un CEI no son que todos sus miembros deban carecer de vínculos respecto al centro o del promotor (cuando sea el centro el promotor), como se ha ido discutiendo previamente. Es decir, si la AEMPS interpreta ahora el contenido del artículo 9 del RE de EC como una incompatibilidad con la situación actual de los CEI (en tanto en cuanto la mayoría de sus miembros son profesionales de los centros cuya investigación evalúan y que, en ocasiones, es promovida por los mismos centros), estaría admitiendo que los CEI en España llevamos décadas actuando sin independencia e incumpliendo la ley 29/2006, lo cual contradiría el criterio utilizado hasta ahora por las autoridades sanitarias competentes de las Comunidades Autónomas.

Los miembros de los CEI sostienen sus opiniones en la valoración de los estudios sin admitir intervención por parte de los centros, y esto se articula estableciendo diversos procedimientos específicos descritos en la normativa internacional, ya comentados, que describen cómo se garantiza la independencia de los CEI. Lo que se ha de asegurar es la independencia de las decisiones del Comité, mediante dichos procedimientos, entre los que se incluye la incorporación de un miembro lego o de 1-2 miembros externos a la institución, tal como estipula la normativa ética y legal, y la norma de BPC<sup>5,9,11</sup>. Por tanto, la lectura del artículo 9 se debe interpretar en ese sentido e incluso en el literal (si se prefiere) definido por la RAE (independiente: dicho de una persona que sostiene sus derechos u opiniones sin admitir intervención ajena), y no en el realizado por la AEMPS, que es contrario al origen histórico de los CEI y a las normas internacionales que regulan su formación (creación de grupos interdisciplinares con procedimientos que garanticen la independencia de sus decisiones para evaluar la investigación que se lleva a cabo en sus centros).

### **Conclusiones**

Los CEI somos conscientes de que lo previsto en el RE de EC es de obligado cumplimiento. El contenido del RD 1090/2015 persigue adaptar la legislación española para hacer viable la aplicación actual y futura del RE 536/2014 y desarrollar aquellos aspectos que el Reglamento deja a la legislación nacional. Por eso, lo previsto en el RD 1090/2015 y la normativa conexas en relación a los requisitos necesarios para valorar la independencia de las decisiones de los CEI es tan relevante. El artículo 9 del RE de EC explica que la independencia significa: “no tener intereses financieros o personales que puedan afectar a la imparcialidad” (no hay otras aclaraciones en los considerandos); esto es lo que hay que garantizar a través de las legislaciones de los Estados, y teniendo en cuenta las guías y recomendaciones reconocidas y consolidadas en el ámbito de la investigación biomédica expuestas en este informe.

Los requisitos existentes que definen la independencia de las decisiones de los CEI respecto a investigadores, centros, promotores y autoridades sanitarias son la existencia de diversos procedimientos y mecanismos definidos en la legislación y guías mencionadas: la manera de nombramiento de sus miembros, los procedimientos de su renovación, la manera en que se toman las decisiones sin coacción alguna, los procedimientos para gestionar conflictos de interés, las fuentes de financiación, etc.

Uno de los requisitos para garantizar que los CEI actúan de manera independiente, definido a nivel legal y normativo es la inclusión de al menos un miembro lego o independiente, también exigido en la Norma de BPC. En nuestros CEIm disponemos de un miembro lego y un mínimo de dos miembros independientes.

El Art. 9 del RE de EC, y especialmente su primer apartado, es totalmente interpretable. Una interpretación literal obligaría a mantener dicha literalidad cuando en el segundo párrafo se indica: “Con el fin de garantizar la independencia y la transparencia, los Estados miembros velarán por que las personas que validen y evalúen la solicitud por lo que se refiere a los aspectos tratados en las partes I y II del informe de evaluación no tengan intereses financieros o personales que puedan afectar a su imparcialidad. Estas personas presentarán anualmente una declaración de intereses económicos”. Por tanto, las autoridades competentes en estos asuntos en nuestro país, en este caso, la AEMPS, tiene mucho que decir en este aspecto. Si bien estamos ante un Reglamento, no una Directiva, que siempre tiene mayor margen de maniobra, este redactado traslada la responsabilidad a cada estado miembro para que vele por el cumplimiento de la “imparcialidad” en el procedimiento de evaluación. En definitiva, la AEMPS debería hacerse valer en Europa y, en base al trabajo realizado hasta ahora en el desarrollo del RD 1090/2015 (memorando, documentos consensuados, etc.), ofrecer garantía pública ante las autoridades europeas de que el criterio de imparcialidad en el caso de los CEIm que se adhirieron en su momento al memorando de colaboración AEMPS-CEIm, se cumple con creces.

Admitir el criterio de la AEMPS conllevaría una disparidad de criterio en relación al Reglamento Europeo de Productos Sanitarios (que no nombra la independencia del centro del ensayo) y, sobre todo, con el resto de investigación que evalúan los CEIm y los CEI en sus ámbitos de actuación (realizada en sus centros hospitalarios) o con la investigación realizada en las Universidades y que es evaluada por los CEI de dichas Universidades. Esta interpretación respecto a la independencia de nuestros CEIm choca con la acreditación recibida por las CCAA hasta ahora; hay que resaltar que las CCAA han ido acreditando a los CEI durante las últimas décadas, asegurando la independencia de los CEI, tal como estipula la Ley 1/2016 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, derogada por el Real Decreto Legislativo 1/2015.

La gobernanza de los CEI en España cumple con el concepto de independencia definido en el texto del artículo 9 del Reglamento Europeo y con los requisitos definidos en la normativa legal y ética nacional e internacional para asegurar la independencia de sus decisiones.

### Consideración final

El artículo 9 del RE de EC sobre las personas que evalúan la solicitud consta de 3 apartados y la AEMPS considera que los CEIm no cumplimos con el primer apartado. Dicho artículo debería valorarse en su conjunto para todos los evaluadores (tanto los de la AEMPS como los del CEIm). La AEMPS no cumple con los apartados 2 y 3. Aún con la interpretación de la AEMPS del artículo 9, y teniendo en cuenta que la evaluación es conjunta entre la AEMPS y el CEIm, podría defenderse la idea de que **la evaluación conjunta AEMPS-CEIm** cumple con lo dispuesto en cada uno de los apartados del artículo 9 del Reglamento Europeo.

## Referencias bibliográficas

1. Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/ 20/ CE. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>
2. Reunión de la AEMPS con los CEIm del 31-1-2023 sobre el “Cambio en el marco legal de los Ensayos Clínicos con medicamentos”. Actas de las reuniones del Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos de diciembre de 2022 y enero de 2023. Información no disponible.
3. Ver artículo 60, apartado 6, de La ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, norma derogada excepto las disposiciones finales 2, 3 y 4, por la disposición derogatoria única del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343#ddunica>
4. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>
5. Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf>
6. Galende, I. (2208). La ética en investigación clínica y los CEI. Fundación AstraZeneca. Disponible en: <https://ancei.es/wp-content/uploads/2019/10/1.-La-%C3%AAtica-en-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica-y-los-CEIC.-2008.pdf>
7. UNESCO (2006). Guía Funcionamiento de los comités de bioética: procedimientos y políticas. Disponible en: <https://www.cibir.es/files/biblioteca/2006-UNESCO-Guia-2-funcionamiento-de-los-comites-de-bioetica.pdf>
8. CIOMS (2016). Pautas éticas Internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Pauta 23: Requisitos para establecer Comités de Ética de la Investigación y para la revisión de protocolos. Disponible en: <https://cioms.ch/publications/product/pautas-eticas-internacionales-para-la-investigacion-relacionada-con-la-salud-con-seres-humanos/>
9. OMS (2012). Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos. Pauta 4: Independencia de los Comités de Ética de la Investigación. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89644/9789275317259\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89644/9789275317259_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
10. Consejo de Europa (2012). Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Capítulo 5: Los comités de ética de la investigación (CEI). Disponible en: <https://rm.coe.int/1680307e6d>
11. Normas de Buena Práctica Clínica E6 (R2). Capítulo 3. Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_septiembre-2020.pdf?x53593](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_septiembre-2020.pdf?x53593)
12. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) nº 178/2002 y el Reglamento (CE) nº 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=ES>

13. Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1978/05/06/pdfs/A10683-10684.pdf>
14. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>

## **INFORME SOBRE LA INTERPRETACIÓN DEL ART.9 DEL REGLAMENTO (UE) No 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014.**

### **1. PROBLEMÁTICA PLANTEADA**

El art. 9 del Reglamento Europeo determina que los evaluadores deben ser independientes del centro de ensayo clínico. Igualmente se determina en el epígrafe 18 de los motivos de la norma en cuestión.

En España muchos CEIm evalúan ensayos de los centros sanitarios a los que están adscritos, por lo que en la mayoría de los casos los miembros del CEIm, son evaluadores que desarrollan su profesión sanitaria en los citados centros y por tanto, podría no darse la independencia exigible por el art. 9 del Reglamento Europeo.

Por tanto, la cuestión es si existe dependencia por parte de los evaluadores con respecto a los centros sanitarios en los que se desarrollan su labor, al evaluar ensayos en los que se vean implicados los citados centros sanitarios, incumpliendo el art. 9 del Reglamento.

### **2. SOBRE EL CONCEPTO “INDEPENDENCIA” EN LAS PROFESIONES SANITARIAS**

El concepto de independencia no se encuentra extensamente desarrollado en el reglamento europeo, ni en la legislación española.

Tal y como se desprende del literal de la norma, se indica que el médico evaluador debe gozar de independencia respecto del centro sanitario. Y ab initio, podemos concluir que sí, en España la independencia del médico respecto del centro sanitario está asegurada legalmente.

En primer lugar, la doctrina del Tribunal Supremo determina (STS 9 de Diciembre de 2004, STS 10 de Julio de 2007, STS 11 de Diciembre de 1989...) que “TANTO EN LA PROFESIÓN MÉDICA COMO EN GENERAL EN LAS PROFESIONES LIBERALES LA NOTA DE LA DEPENDENCIA EN EL MODO DE LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS SE ENCUENTRA MUY ATENUADA E INCLUSO PUEDE DESAPARECER DEL TODO A LA VISTA DE LAS EXIGENCIAS DEONTOLÓGICAS Y PROFESIONES DE INDEPENDENCIA TÉCNICA QUE CARACTERIZAN EL EJERCICIO DE LAS MISMAS”.

Por ello, no se puede poner en duda, que el profesional sanitario tiene independencia, y más aún, cuando se presta de forma altruista en un Comité de Ética, que es un órgano independiente con las garantías que establece la legislación de aplicación.

Pretender señalar que en España, los profesionales sanitarios tienen dependencia del centro sanitario es contradecir la interpretación jurisprudencial de la doctrina de nuestro Más Alto Tribunal desde hace más de 30 años, quien determina la inexistencia de dependencia alguna en el ejercicio de su profesión a los profesionales sanitarios.

En segundo lugar, el Código de Deontología Médica determina que los deberes primordiales del médico son estar al servicio del ser humano y de la sociedad (art. 5), llevando a cabo sus labores y ejercicio profesional con total independencia, incluyendo el ámbito de la investigación (art. 23, 32 y 46.3).

Por lo expuesto, en España, en la forma que está configurada la profesión, desde el punto de vista legal y jurisprudencial, los profesionales sanitarios no son dependientes en el ejercicio de su profesión en

ningún ámbito (incluyendo en investigación) de ningún centro sanitario, ni de ninguna administración pública, desarrollen o no su labor por cuenta propia o ajena, estén o no vinculados laboralmente.

Por tanto, podemos concluir que SE DA CUMPLIMIENTO AL ART. 9 DEL REGLAMENTO, PUESTO QUE LOS EVALUADORES GOZAN DE INDEPENDENCIA DE LOS CENTROS SANITARIOS EN EL EJERCICIO DE SU PROFESION.

### **3. SOBRE EL SISTEMA ESPAÑOL Y LAS VINCULACIONES DEL PROFESIONAL SANITARIO**

Aún con todo, si quisiéramos interpretar de forma restrictiva el art. 9 y el significado de independencia, con la pretensión de que cualquier vinculación existente suponga dependencia, es necesario poner de relieve, que la vinculación laboral y económica de nuestros profesionales sanitarios, conforme a la configuración legal establecida en España, no es de vinculación al centro sanitario, es de vinculación con el Servicio de Salud correspondiente (Administración Pública Autónoma).

En este sentido, la relación laboral del profesional sanitario se articula en la Ley 55/2003, de 16 de diciembre, del Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud, estando vinculados nuestros profesionales sanitarios, en relación funcionarial especial, a nuestro Sistema Nacional de Salud y laboralmente a los entes autonómicos (Servicios de Salud), no al centro sanitario (Tribunal Superior de Justicia de Madrid, Sentencia de 02/11/2022 RES:1020/2022 REC:525/2021).

Tal y como se determina jurisprudencialmente, se trata de una regulación especial para el personal de los servicios sanitarios que responde a la necesidad de adaptar el régimen jurídico del empleo público a las específicas características del ejercicio de las profesiones sanitarias y al servicio sanitario-asistencial, así como a las peculiaridades organizativas que presenta el sistema sanitario en su conjunto, materia competencial objeto de transferencia a las comunidades autónomas.

Los centros sanitarios en los que los profesionales desarrollan su labor profesional no tienen potestades sobre los evaluadores, de hecho, la potestad sancionadora pertenece en exclusiva al Servicio Sanitario al que pertenecen (Administraciones Autonómicas), en virtud del art. 71 de la Ley 55/2003.

Por tanto, no existe dependencia del evaluador con el centro sanitario, de predicarse alguna dependencia, lo sería con el Sistema Nacional de Salud y las Administraciones Públicas Autonómicas, que es con quién el evaluador, mantiene un vínculo laboral, no una relación de dependencia en el ejercicio de su profesión.

### **4. SOBRE LA INTERPRETACIÓN DE LA NORMATIVA**

A la hora de interpretar la normativa, en concreto el art. 9 del Reglamento Europeo, no se puede interpretar de forma restrictiva, determinando un literal de un texto, y apartándolo del contexto legal en el que funciona.

La interpretación dada en los párrafos anteriores, independencia del profesional sanitario y la ausencia de vinculación con el centro sanitario, no es algo que haya pasado desapercibido por el legislador español.

Así, a la hora de desarrollar el Reglamento europeo, el legislador español aprobaría el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

El citado texto legislativo, asume con toda naturalidad que los evaluadores de un centro sanitario, por el hecho de desarrollar su profesión en el mismo centro sanitario, no son dependientes del mismo. De hecho, determina una serie de salvaguardas legales para asegurar la independencia del CEIm y sus miembros (art. 15).

Así, la interpretación sobre dependencia del evaluador, la establece el legislador (art. 16.5), para el caso en que el evaluador sea también investigador principal o colaborador en un estudio. Es decir, se asume con toda naturalidad, que el único vínculo de dependencia viene determinado por la participación directa del evaluador en el ensayo.

Igualmente, en el art. 17.2 se determina con toda claridad que para la realización del ensayo clínico se necesita de un dictamen favorable emitido por un CEIm, sin especificar óbice alguno respecto de la relación de un CEIm y sus evaluadores con el centro sanitario al que pertenecen.

Por lo expuesto, NO CABE UNA INTERPRETACIÓN RESTRICTIVA DEL ART. 9 DEL REGLAMENTO, CUANDO EL LEGISLADOR ESPAÑOL ASUME QUE LA ÚNICA NOTA DE DEPENDENCIA DEL EVALUADOR ES CUANDO PARTICIPA DEL ENSAYO, ASUMIENDO CON NATURALIDAD QUE COINCIDIRÁN LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DEL CENTRO INVESTIGADOR CON EVALUADORES DEL CEIM QUE PERTENEZCAN AL MISMO.

Por último, la problemática suscitada, nace de una interpretación exclusivamente literal, aislada del contexto normativo, lo que es, desde un punto de vista legal, inaceptable.

Las normas, no pueden interpretarse al margen de los principios éticos y morales que constituyen su fundamento. El concepto de dependencia no puede ser aislado de la interpretación legal y jurisprudencial que se da a la profesión médica, que goza de unos principios éticos y morales, basados en el servicio al bien común y que cuenta como garante la independencia en la prestación de su servicio.

Legalmente, la norma se interpreta en su literal, PERO EN RELACIÓN CON SU CONTEXTO, teniendo en cuenta LOS ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y LEGISLATIVOS, ASÍ COMO, LA REALIDAD SOCIAL DEL TIEMPO EN QUE HAN DE SER APLICADAS.

La problemática surgida, lo es en la medida que se intenta interpretar el literal del art. 9 del reglamento, sin atender al contexto, ni la realidad interpretativa que se emana de la realidad diaria de la investigación en Europa y España, así como el uso y costumbre determinados por los antecedentes históricos y legislativos durante décadas.

Tal interpretación decae, desde el momento en que ni el legislador europeo, ni el legislador español determinan un régimen de incompatibilidad por existencia de dependencia del evaluador con ensayos del centro sanitario donde desarrolle su profesión médica, como si que lo hace en otros supuestos, que legisla de manera clara y meridiana (véase art. 16.5 RD 1090/2015).

La realidad de la investigación española, desde hace décadas, es que miles de ensayos han sido aprobados por evaluadores que desarrollaban labor sanitaria en el centro sanitario donde se realizaran esos ensayos.

Así, se pretende dar una interpretación, no ya del Reglamento, sino también de nuestra legislación nacional que supondría la absoluta ruptura del marco legal vigente hasta ese momento en España y Europa. E igualmente, sería contraria a los antecedentes históricos y la vigencia del sistema de investigación instaurado en España que ha funcionado con éxito durante décadas.

Y en este sentido, si el legislador pretendiera un cambio de tal calado, con modificación normativa y de todo el sistema de investigación en España, tal y como está establecido, no lo haría con una frase en un artículo concreto que después necesitara de una u otra interpretación.

Si su pretensión fuera modificar todo el sistema, lo haría de forma expresa, tanto en los motivos y preámbulo de la ley, como en el articulado concreto, extremo que en los presentes no ha acontecido.

Así, la interpretación conforme al espíritu de la ley, que es fundamental a la hora de interpretar la normativa, evidencia que el legislador, no intenta en la normativa examinada modificar todo el marco legal vigente hasta el momento y mucho menos modificar el sistema de investigación médica que lleva funcionando décadas.

De querer una reforma tan importante, el legislador lo expresa, no es aceptable deducir una reforma del sistema de una interpretación restrictiva del concepto independencia que ni siquiera encuentra un desarrollo normativo posterior.

En conclusión, no se puede aceptar la interpretación de independencia pretendida sin tener en cuenta la realidad del sistema de investigación vigente. Si el legislador hubiera querido modificar el sistema de investigación vigente en Europa y España lo hubiera hecho de una forma más clara y precisa.

Por todo lo expuesto, solo cabe interpretar en conformidad al espíritu de la Ley, al contexto legal vigente, a los antecedentes legales e históricos, a la realidad del sistema de investigación en España y al desarrollo posterior en la legislación española, que no se puede considerar la existencia de dependencia del evaluador con el centro sanitario, a excepción de que fuera partícipe del ensayo concreto a evaluar.

## 5. CONCLUSIONES

- a. Los evaluadores no tienen relación de dependencia en su labor del CEIM con respecto al centro sanitario donde desarrollan su labor profesional. Así está garantizado por nuestra legislación y Tribunales de Justicia.
- b. Los evaluadores son personal estatutario con vinculación laboral con las Administraciones Públicas para las que trabajan, no existiendo ningún tipo de dependencia del centro sanitario donde desarrollan su labor.
- c. La interpretación del art. 9 del Reglamento en sentido literal no está desarrollada en el concepto de independencia hasta el punto de habilitarse la interpretación restrictiva que se pretende. No se puede interpretar que cualquier vínculo del evaluador con el centro sanitario determine la existencia de dependencia.
- d. A la hora de interpretar una normativa no se puede aislar el texto, del contexto, y demás criterios de interpretación. La interpretación se modula a través del resto de normativa de aplicación, el espíritu del legislador y los antecedentes legales e históricos. En el presente caso, no se puede interpretar la existencia de dependencia del evaluador en los términos pretendidos, porque tal interpretación es contraria al espíritu de la ley, a la intención del legislador, a los antecedentes legales e históricos y al sistema vigente de investigación durante décadas.
- e. Por todo lo expuesto, en nuestra opinión, en España se da cumplimiento a las previsiones establecidas en el art. 9 del REGLAMENTO (UE) No 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO

Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014, como así lo consideró el legislador español al aprobar el Real Decreto 1090/2015. Mientras no se modifique la Ley o se de otra interpretación por el poder legislativo y/o judicial, no cabe deducir otra interpretación.

En Madrid, a 4 de Marzo de 2023.

Fdo. Carlos Rojas-Marcos Asensi Vocal CEIm HGU Gregorio Marañón Abogado. Col. 87560 ICAM.

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche



Sanofi Aventis