

***Documento del Grupo de Trabajo sobre la  
Trasposición de la Directiva Europea de Ensayos Clínicos***

**COMENTARIOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
FARMACOLOGIA CLINICA AL PROYECTO DE REAL DECRETO EN  
QUE SE REGULAN LOS ENSAYOS CLINICOS CON MEDICAMENTOS  
(versión 1, 15 Enero 2003)**

***1. Comentario general***

Valoramos positivamente que la transposición de la directiva 2001/20/CE se realice mediante la promulgación de un nuevo Real Decreto de ensayos clínicos que derogue completamente el anterior 561/1993 así como su tramitación en los plazos previstos. Sin embargo, no consideramos adecuado que el proyecto de Real Decreto aborde detalles de procedimiento y funcionamiento que sería más conveniente tratar en una norma de menor rango y fácil modificación (orden ministerial, circular,..). Esto es especialmente relevante en lo que se refiere al funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica en los ensayos multicéntricos y a sus relaciones con el Centro Coordinador creado mediante este decreto, puesto que para conseguir la agilidad administrativa que pretenden la directiva europea y el decreto español conviene que los procedimientos de comunicación entre CEICs, autoridades competentes, promotores, investigadores y demás agentes que intervienen en los procedimientos puedan irse adaptando a las nuevas tecnologías (por ejemplo, comunicaciones vía electrónica) y a dar solución a los problemas que van a ir surgiendo en cuanto el sistema empiece a funcionar. No hay que olvidar que se inicia un cambio importante en el funcionamiento de los distintos CEICs para la autorización de los ensayos multicéntricos y existen motivos para dudar que esta primera aproximación a un entendimiento entre los distintos CEICs actualmente existentes sea la mejor y funcione de forma óptima desde el principio. Parece razonable pensar que a medida que transcurra el tiempo pueda llegarse a un sistema más ágil y menos burocratizado que el planteado en el presente proyecto de Real Decreto, por lo que resultaría adecuado que todo lo que sea posible se desarrolle en una norma de menor rango, que por otro lado podría tramitarse de forma casi simultánea y no demorar la entrada en vigor de la nueva legislación.

## 2. Comentarios particulares

### - **artículos 2 y 36**

f) Definición de monitor.

No es necesario que el monitor sea un "profesional con la necesaria competencia clínica". Las normas de BPC y la directiva no lo exigen ni tampoco incluyen este requisito en sus definiciones de monitor. El término competencia clínica, se refiere a personas con conocimientos médicos completos que permitan la correcta actividad clínica mientras que los monitores acostumbran a ser otros profesionales no médicos que deben tener ciertos conocimientos clínicos, pero no necesariamente competencia clínica en el anterior sentido.

h) Definición de Investigador.

Sabemos que esta definición ciertamente incomprensible es la traducción de la que aparece en la directiva. Proponemos que, al menos, el "leader responsible for the team" no se traduzca por el "jefe" debido a que en nuestro ámbito el término "jefe" se interpreta como el jefe de Servicio y puede llevar a interpretaciones erróneas mezclando las jerarquías asistenciales con las de investigación. Proponemos el término "coordinador" .

c) Definición de observacional.

Se ha traducido la expresión "in accordance with the terms of the marketing authorisation" por "de acuerdo con lo establecido en la ficha técnica autorizada". Considerando que existen productos antiguos sin ficha técnica , parece más apropiada una redacción más abierta, al estilo de la original, sin mencionar la ficha técnica, p.ej. "de acuerdo con lo establecido en las condiciones de la autorización"

### - **artículo 4**

" **a)** sólo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando sean de interés para su salud particular"

El adjetivo " particular" parece referirse a la salud del participante, excluyendo pues cualquier ensayo sin utilidad terapéutica clara para el propio participante. Ese no es el redactado que propone la directiva en su artículo 4 , donde se habla de "some direct benefit for the group of patients" ni es coherente con el artículo 3 del proyecto de Real Decreto donde se acepta la posibilidad de que, excepcionalmente, se realicen investigaciones sin fines terapéuticos en menores e incapaces.

Proponemos utilizar el redactado de la directiva o sustituir "para su salud particular" por "para dicho grupo de pacientes"

Debería suprimirse la frase "y no puedan ser realizados en adultos...menores" debido a que es demasiado restrictiva y es contradictoria con la apreciación que

aparece en el apartado d) de este mismo artículo, que nos parece más correcta y es además transcripción de la directiva (a diferencia del apartado "a", que no aparece de esa forma en la directiva)

- **artículo 5**

El mismo comentario que en el artículo anterior, ahora referido a incapaces

- **artículo 7**

4) el planteamiento en este punto supone una mejoría notable con respecto al RD actualmente en vigor, al reconocer la existencia de pacientes que no son capaces de tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y que carecen, sin embargo de representante legal, en cuyo caso se consultará a las personas vinculadas por razones familiares o de hecho, debiendo obtener el consentimiento del paciente en cuanto sea posible

- **artículo 8**

En la propuesta se dice que "Se exime de seguro a los medicamentos autorizados en los que su utilización se ajuste a las condiciones de uso autorizadas, y el CEIC lo considere apropiado".

Debería suprimirse la palabra "autorizadas" o preferiblemente toda la frase "en los que su utilización se ajuste a las condiciones de uso autorizadas". La razón es que no todas las especialidades farmacéuticas españolas tienen fichas técnicas puestas al día con específicas condiciones de uso autorizadas. Si se suprime dicha frase, es el CEIC el que deberá decidir en que condiciones de uso de una especialidad autorizada debe exigirse un seguro, y en que condiciones ello no es necesario. De esta manera se facilitaría la realización de ensayos clínicos con especialidades médicas autorizadas que están obsoletas, y con ello se podrían realizar ensayos clínicos promovidos por agentes independientes distintos a la industria farmacéutica con el fin de mejorar el conocimiento de las mismas.

Conviene recordar que este Real Decreto considera como ensayos clínicos todos los proyectos de investigación que supongan la utilización de medicamentos y que modifiquen la práctica clínica habitual en cuánto a métodos de seguimiento , por lo que muchos estudios realizados por investigadores independientes en relación con su actividad clínica habitual serán considerados ensayos clínicos.

- **artículo 9**

La creación de un Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica (CC) es importante para el establecimiento de criterios comunes, formación de los miembros de comités, asesoramiento y otras muchas

funciones. Sin embargo, nos parece inadecuado cargarle con tareas administrativas que, sin ningún valor añadido, enlentecerán y burocratizarán las tareas de los CEICs. Nos referimos a las funciones a) coordinar la obtención del dictamen único y g) actuar como interlocutor entre los CEICs y la AEM.

La coordinación del dictamen único tal como se plantea en el artículo 19 no es operativa y consiste en una tremenda e inútil centralización administrativa mediante la que el CC se convierte en el receptor de cualquier solicitud de ensayo multicéntrico que vaya a realizarse en el país para que posteriormente el CEIC designado por el CC evalúe el proyecto. Este procedimiento supone una demora injustificada, contraria a la agilidad que propugna la directiva, y, considerando que el plazo disponible para el CEIC evaluador está limitado por la directiva, este trámite supone finalmente una merma del tiempo durante el que el CEIC puede evaluar el proyecto desde el punto de vista ético y metodológico. Creemos que existen múltiples aspectos de coordinación que el Real Decreto no aborda y que deberán contemplarse en una norma de desarrollo tales como la posibilidad de evaluación por un segundo CEIC o la posibilidad de arbitraje ante opiniones discrepantes en aspectos relevantes de un ensayo clínico (ver anexo)

La función de actuar como interlocutor entre los CEIC y la AEM resulta sorprendente en cuánto al nulo valor del establecimiento de intermediarios y las dudas acerca de cuáles serían las comunicaciones entre CEIC y AEM que deben ser interceptadas por el CC. Por el contrario, el RD no aborda la necesaria supresión de las actividades que la AEM realiza actualmente duplicando las tareas de los CEIC y entorpeciendo su actividad, como por ejemplo cuando interviene con opiniones sobre las hojas de información a los pacientes.

## **artículo 12**

No estamos de acuerdo en establecer como requisito la necesidad de que haya 3 miembros independientes de las instituciones en las que se llevan a cabo proyectos de investigación. La inclusión de un miembro ajeno a la institución aporta sin duda garantías a la evaluación que realiza un CEIC pero incrementar su número a 3 no parece aportar mayores garantías y en cambio añade dificultades, tanto en cuánto a merma de la capacidad del CEIC para valorar aspectos locales como en cuánto a las dificultades que existen en conseguir y dar formación a personas independientes que se responsabilicen de acudir a las reuniones .

Tampoco parece razonable establecer un mínimo de un tercio de los miembros no involucrados en proyectos de investigación clínica, cuando ésta forma parte sustancial de la actividad de cualquier centro hospitalario o de atención primaria. La existencia de algunos miembros no ligados a la investigación es imprescindible, pero exigir un número elevado de ellos no aporta mayores garantías y en cambio merma la capacidad del CEIC para evaluar los aspectos científicos del proyecto así como los aspectos locales.

Nos parece muy adecuado mantener un Farmacólogo Clínico entre los miembros imprescindibles para la acreditación de un CEIC, puesto que sus conocimientos y experiencia se han demostrado cruciales para el correcto funcionamiento de los CEICs en estos años.

- **artículo 13**

Además del equipamiento informático debería señalarse la disponibilidad de correo electrónico.

- **artículo 14**

10. Añadir al final de la frase “ en su ámbito de responsabilidad local”.

12. (...) deberán estar presentes durante toda la reunión en al menos 70% de las reuniones que tengan lugar en el año.

Es improcedente que el Real Decreto regule aspectos tan particulares de funcionamiento de los CEICs, por otra parte sujetos a particularidades de los mismos así como a los criterios de acreditación e inspección por las autoridades competentes.

- **artículo 17**

a) “con el menor número posible de sujetos”. Esta apreciación no está recogida en la directiva y resulta innecesaria en el texto del Real Decreto. Si el tamaño de la muestra propuesta para un ensayo es adecuado o no debe dejarse a la evaluación del CEIC, que además de juzgar el tamaño de la muestra necesario para concluir sobre la hipótesis principal, puede valorar la necesidad de obtener datos de seguridad en un número relevante de pacientes, de acuerdo con los requisitos del registro de medicamentos.

e) Debería decir “la justificación del grupo control” en lugar de “la justificación de un grupo control”

j) el seguro previsto para el ensayo cuando exista.

La directiva no establece la obligatoriedad de la existencia de un seguro específico de ensayos clínicos, aunque incluya en las tareas del CEIC la evaluación de cualquier seguro o indemnización prevista. Tal como se ha señalado en el artículo 8, no es conveniente ampliar la obligatoriedad del seguro específico a todos los ensayos clínicos tal como los define ahora el Real

Decreto, que incluirán muchos estudios realizados por investigadores independientes en relación con su actividad habitual.

- **artículo 18.**

El Real Decreto no debe entrar a regular aspectos tan específicos del funcionamiento de los CEICs y menos para cargarles de forma innecesaria con requisitos de procedimiento administrativo tales como la comunicación de la admisión a trámite de la solicitud. Todos los CEICs funcionan actualmente comunicando sólo la no admisión en caso de que exista algún problema. Adicionalmente, esta validación debe considerarse redundante cuando en el artículo 19.3, el CC ya se ha tomado 10 días para "verificar que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 17".\*

- **artículo 19.**

Debe modificarse sustancialmente para eliminar la tremenda carga administrativa sin contenido técnico que se asigna al CC. No comprendemos las ventajas de establecer el CC como único interlocutor para todos los ensayos clínicos con la intención de que lleve el control de actividad de todos los CEIC (¿y la actividad de los CEICs que no es competencia de la AEM y no está regulada por este decreto?) . La designación de un CEIC evaluador de referencia caso por caso parece una pésima estrategia para cumplir con el requisito de agilidad que establece la directiva. El procedimiento descrito es complejo, con muchos pasos administrativos, con trasvases de documentación entre diferentes lugares, es lento, puede durar un mínimo de 75 días, y precisa en el CC de personal y de un gran soporte administrativo que es muy dudoso que pueda habilitarse y mantenerse en el tiempo. Tal y como está planteado, España será un país poco competitivo en el ámbito europeo, sobre todo en la nueva Europa de los 25.

Existen opciones más ágiles para la designación del CEIC de referencia y por otro lado más transparentes puesto que la designación por parte del CC se plantea en el RD dejando en la oscuridad cuáles serán los criterios objetivos que podría seguir el CC para designar un CEIC de referencia, que además se complica al hacerlo "de acuerdo con el promotor" (art 19.3).

Parecería más adecuado que existiera un criterio general que determinase cuál de los CEIC acreditados va a actuar como CEIC de referencia para cada ensayo, de manera que desde el primer momento promotores e investigadores pudiesen dirigirse a dicho CEIC sin tener que pasar por un procedimiento administrativo de designación caso por caso, que carga al CC con varios cientos de resoluciones al año sin ningún valor añadido. El mecanismo más extendido en los países de nuestro entorno es que se convierta en CEIC de referencia el CEIC responsable del área dónde está situado el investigador coordinador del

---

\* Parece haber un error y debe referirse al artículo 16

ensayo clínico multicéntrico. Esta opción es sencilla aunque a veces se le han señalado algunos inconvenientes (sobrecarga de algunos CEICs, conflictos de intereses,.....) y se han propuesto otras alternativas. En cualquier caso las autoridades competentes son responsables de detectar y corregir cualquier disfunción relevante en el procedimiento para alcanzar el dictamen único mediante sus actividades de control de actividad, acreditación e inspección.”

De acuerdo con nuestro comentario inicial, proponemos suprimir esta competencia de designación por parte del CC del Real Decreto y que los criterios para designar el CEIC de referencia se establezcan en una norma de menor rango. Dicha norma podría bien mantener esta asignación centralizada caso por caso que plantea el actual proyecto de Real Decreto o algún sistema más ágil basado en unos criterios generales de fácil aplicación (ver anexo)

El procedimiento de interacción de los CEIC locales participantes con el CEIC de referencia es también farragoso. De nuevo proponemos que se traslade a una norma de desarrollo de rango inferior:

- Por una parte, los CEIC deben enviar al CEIC de referencia uno (o dos, en ocasiones) informes sobre los aspectos estrictamente locales para que el CEIC de referencia, en su dictamen final, incluya dichos dictámenes de forma vinculante. Sin embargo, la directiva permitiría que el CEIC de referencia evaluara y dictaminara sobre la documentación del ensayo clínico dejando que los juicios sobre la adecuación de las instalaciones provinieran directamente de cada uno de los CEIC locales, sin que fuera necesario que el CEIC de referencia cargara con la tarea administrativa de recopilar y dictaminar sobre tales informaciones. Conviene recordar que el ensayo necesita en cualquier caso un contrato local y otros trámites locales con el equipo investigador.
- En cambio, por lo que se refiere a la participación de los CEIC locales participantes en aspectos éticos o metodológicos en relación con la aprobación del ensayo, el procedimiento no está detallado. De acuerdo con nuestro comentario inicial, no proponemos que se detallen los procedimientos en este Decreto pero sin ninguna duda será necesario aclarar en alguna norma el procedimiento de participación, sus plazos, si es posible que un CEIC local no acepte el ensayo por motivos no estrictamente referidos a la idoneidad del investigador y las instalaciones, si por motivos locales se puede modificar la hoja de información al paciente, si se establece algún mecanismo de arbitraje o segundo CEIC de referencia, la responsabilidad de evaluación de las enmiendas relevantes,...

Se establece en el punto 1 que cualquier ensayo clínico en el que participen dos o más centros ubicados en España, independientemente del número de CEICs participantes, requiere adoptar el dictamen único de acuerdo con el procedimiento que se establece en los apartados siguientes, que hablan de la

solicitud al centro coordinador (CC). Es decir, un ensayo clínico que se realice en dos centros dependientes de un único CEIC (distintos centros en la misma área sanitarias de Madrid, distintos hospitales gallegos, distintos centros de atención primaria de Cataluña...) en lugar de simplemente acudir al CEIC de la zona (puesto que ya implicaban a un solo CEIC) debe ir al CC para que en el plazo de 10 días éste le asigne (lógicamente) dicho CEIC de referencia. Parece que de nuevo se establecen circuitos administrativos innecesarios. Debería hablarse de ensayos que implican la participación de varios CEICs.

Si el CC tiene la tarea administrativa de asignar CEIC de referencia pero no evalúa, no tiene por qué recibir la solicitud completa y verificar si cumple todos los requisitos, sobre todo cuando 10 días después el promotor deberá ir a todos los CEICs a presentar la documentación que va a ser realmente evaluada y que se pide que el CEIC de referencia valide de nuevo (artículo 18).

No parece operativo que sea el CEIC de referencia quien deba comunicar su dictamen al resto de CEIC locales, que además podrán irse incorporando con el tiempo. Es más razonable que sea el promotor quien se encargue de remitir esa información a quien proceda.

-

#### **Artículo 20**

Puesto que según la definición del presente Real Decreto se considerarán ensayos clínicos todos los proyectos de investigación que supongan la utilización de medicamentos y que modifiquen la práctica clínica habitual en cuanto a métodos de seguimiento, muchos estudios realizados por investigadores independientes en relación con su actividad habitual serán considerados ensayos clínicos. Por este motivo consideramos que debería contemplarse una figura de exención de tasas.

-

#### **Artículo 24**

Un medicamento en investigación (es decir, cualquiera del que se quiera conocer algo), que no este comercializado en algún estado miembro, la AEM lo señalará, en la autorización del ensayo como producto en fase de investigación clínica. ¿es esto aplicable a las EFG? (cumplen la definición de medicamento en investigación, y, salvo excepciones, no están comercializadas en otros estados; ¿sería necesario solicitar un PEI?)

-

#### **Artículo 25**

La participación de CEIC locales en la evaluación y autorización de las enmiendas relevantes resulta confusa. Si bien parece que sea competencia del CEIC de referencia, en 5 b) se plantea como preceptivo el informe de los CEIC locales ante una enmienda que suponga un cambio o incorporación de un

nuevo centro, aspecto que no parece muy relevante para el resto de los CEIC locales. Proponemos que estos aspectos sean objeto de una norma de desarrollo posterior.

- **Artículo 27**

Los CEIC deben ser informados también sobre los resultados del ensayo. Probablemente no sea apropiado remitirles el informe final completo , pero sí, como dicen las normas de BPC en su punto 4.13, un resumen con los resultados del ensayo. Este requisito no está contemplado en ningún punto del decreto y debería incluirse aquí o en el artículo 35 ó 37 (responsabilidades de promotor o investigador respectivamente)

- **Artículo 28 Uso compasivo**

Debería referirse a la utilización de productos en investigación sin autorización de comercialización y no incluir en la definición de uso compasivo "la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas". Esta aproximación es la que existe actualmente en el RD 561/1993 pero no es la aproximación común en nuestro entorno, donde el uso compasivo (compassionate use, named patient treatment) se refiere exclusivamente a medicamentos en investigación y no se mezcla con la existencia de indicaciones no autorizadas de especialidades farmacéuticas (off-label use), donde se encuentran muchos usos avalados por la literatura y las guías de práctica clínica. Muchas veces tales usos "off-label" son tremendamente comunes (uso pediátrico no incluido en las fichas técnicas, la mayoría de los tratamientos antineoplásicos, fármacos antiguos,..). Esta mezcla de conceptos genera en nuestro país mucha confusión, con sobrecarga administrativa del procedimiento de uso compasivo (cientos de autorizaciones para un mismo uso). Así se ha producido la perversión del concepto del "uso compasivo" que se utiliza como medida de contención del gasto, persiguiendo el uso "off-label" de los medicamentos caros. La restricción del uso de los medicamentos caros a las indicaciones avaladas por la Agencia Española del Medicamento (o incluso a menos) es una medida loable pero que no debe realizarse promoviendo la consideración de que todo lo que no esté en la ficha técnica necesita pasar por el procedimiento del "uso compasivo". Esto no es óbice para que, en algunos casos, y en función del grado de incertidumbre, determinados usos "off-label" pudieran ser considerados por el clínico responsable como candidatos a una autorización de uso compasivo.

Por esa misma razón, consideramos que la autorización de "usos compasivos" debería realizarse tras una valoración técnica y médica por parte de la Agencia Española del Medicamento, no por parte de la Dirección General de Farmacia.

- **Artículo 29**

Los CEIC acostumbran a velar para que una vez terminado el ensayo clínico los pacientes en los que se considere clínicamente adecuado seguir con el tratamiento en investigación puedan seguir obteniendo la medicación mediante un estudio de extensión con suministro de la medicación por el promotor. Derivar tales pacientes a un uso compasivo obliga a trámites administrativos paciente a paciente sin valor añadido desde un punto de vista clínico o de la protección de los pacientes, se pierde la gratuidad del suministro, que además podría interrumpirse en algunos casos (escasez de algunos antiretrovirales ). No entendemos la razón por la que se pretende convertir los estudios de extensión y programas de acceso expandido en usos compasivos.

- **Artículo 32**

Añadir los siguientes términos:

1. La importación de medicamentos en investigación **desde fuera de la Unión Europea,** para su utilización...

- **Artículo 33**

La directiva (artículo 14, considerando 14) prevé una exención de los requisitos de etiquetado para ensayos con productos autorizados, utilizados en pacientes similares a los de la indicación autorizada y si el diseño del ensayo lo permite. Esta exención es vital para permitir la realización de ensayos independientes utilizando medicamentos autorizados. Aunque esta exención se desarrolle en el nuevo Anexo 13 de las normas de correcta fabricación creemos necesario que en este artículo se cite la exención y se reconozca la existencia de situaciones en las que no es necesario cumplir con lo establecido en dicho artículo.

- **Artículo 46**

La capacidad de alerta no debe descansar en los CEICs y no debe remitírseles información "bruta" a menos que la soliciten (con la excepción ya recogida en el RD de las reacciones graves e inesperadas al medicamento y ocurridas en su ámbito local). En cambio, debe responsabilizarse al promotor de evaluar continuamente los acontecimientos adversos ocurridos e informar a los CEICs de cualquier posible cambio en el perfil de riesgo de los productos en investigación. Dicha información no debe ser un listado de casos sino una evaluación crítica de la información para conocimiento de los CEICs. No se debe sustituir esta responsabilidad del promotor por un envío a los CEICs de listados trimestrales de casos sin evaluar, pasando la responsabilidad del promotor al CEIC.

Proponemos suprimir esta obligación de listado trimestral e incluir, en cambio, la obligación del promotor de remitir informes críticos sobre la seguridad del

producto al menos una vez al año y cada vez que el promotor tenga nuevos conocimientos sobre el producto que pudieran modificar la evaluación del beneficio riesgo que el CEIC valoró anteriormente. Entendemos que esto sería más coherente con el actual redactado de la directiva en su artículo 17.2 que la actual propuesta del proyecto.

- **Artículo 47**

En el apartado 2) sería más claro decir, como en el apartado 4) del mismo artículo, "y a los Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos (o involucrados o de los centros participantes)" para evitar la posible confusión del término "...que informaron favorablemente el ensayo" con el CEIC de referencia

- **Anexo 2**

El dictamen del CEIC hace referencia a aspectos locales del investigador y sus medios disponibles, lo que, de acuerdo con nuestros comentarios al artículo 19 no es apropiado para el dictamen del CEIC de referencia en un dictamen único

- **Anexo 4**

Donde se dice Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios debe decir Agencia Española del Medicamento

## **ANEXO**

### **PROPUESTAS PARA EL DESARROLLO DEL PROCEDIMIENTO PARA ALCANZAR EL DICTAMEN UNICO**

De acuerdo con lo expresado en nuestro comentario general creemos que este procedimiento debe recogerse en una norma de menor rango (orden ministerial, instrucciones o circular,..) para poderlo variar fácilmente si se demuestra ineficaz para alcanzar sus objetivos referidos a la obtención ágil de un solo dictamen que proteja los derechos y bienestar de los participantes.

- a) Debe instaurarse el uso generalizado del e.mail como medio de comunicación entre CEICs, y entre CEICs y el CC. Debería exigirse esta tecnología como condición "sine qua non" para acreditar a un CEIC. Actualmente sólo se habla de e.mail en el apartado de comunicación de reacciones adversas.
- b) La entrega de la documentación la debería hacer el promotor simultáneamente a todos los CEICs implicados, al CEIC de Referencia, y al CC. El CEIC de Referencia sería decidido por el promotor, y correspondería al del Hospital o del Centro de Atención Primaria (CAP) en el que se ubica el investigador coordinador del ensayo multicéntrico. De esta manera, el plazo total sería de 60 días (incluido el tiempo para recabar información complementaria) en casos de dictamen positivo; en estos casos se ganarían como mínimo 15 días en trámites burocráticos innecesarios. El CC, en esta fase del proceso, podría tener la facultad de vetar la designación del Comité de Referencia, lo que permitiría corregir las disfunciones que a veces se temen debido a que sea el promotor quien elige al investigador coordinador y al CEIC (falta de evaluación rigurosa por algunos CEICs, sobrecarga de algunos CEICs, conflictos de intereses,..).
- c) En caso de aparición de discrepancias relevantes entre los CEICs participantes y el CEIC de referencia (tanto si la opinión es positiva como si es negativa), existiría la posibilidad de una segunda opinión de evaluación, realizada por otro CEIC, escogido de entre los CEICs de los centros participantes en el ensayo. La designación de éste estaría decidida de antemano, y este segundo comité actuaría con unos plazos de evaluación más reducidos (15 días posteriores al dictamen del primero). Si la segunda opinión fuera coincidente con la primera, dicho dictamen (positivo o negativo) sería vinculante para todos los CEICs. Si no, se acudiría al arbitraje del CC de CEICs (en un plazo de 15 días) decidiendo si definitivamente el dictamen es positivo o negativo. De esta manera, los plazos de dictamen serían de: 60 días, en caso de dictamen positivo (lo que ocurre en la mayoría de ocasiones), 75 días, en caso de

dictamen negativo coincidente en los dos comités; o 90 días (60 + 15 + 15), en caso de la necesidad de arbitraje.

Esta designación desde el inicio de un segundo CEIC permitiría también que éste hiciera sistemáticamente una valoración en paralelo, al estilo de una revisión por pares, lo que supondría una garantía adicional.

Deben desarrollarse las competencias del CEIC local y el valor de las objeciones que éste mande al CEIC de referencia, sobre todo las referidas a aspectos no locales. No parece que la situación de partida de los CEIC en España garantice que todos los CEIC locales asuman fácilmente un dictamen del CEIC de referencia que no ha tenido en cuenta los comentarios recibidos del CEIC local y que ni siquiera permite modificar la hoja de información al paciente. En la medida en que no se aborden claramente los aspectos anteriores, mayor será la probabilidad de que los CEIC locales intervengan de forma activa en aspectos éticos y metodológicos, al amparo de su posibilidad de denegación por aspectos locales.

- d) Al margen de actuar en caso de arbitraje, el CC debería responsabilizarse: de elaborar criterios comunes de actuación para los CEIC, de la formación continuada, de organizar reuniones de trabajo entre los mismos, etc.
- e) Al margen de proporcionar los medios necesarios para que el CC pudiera cumplir sus funciones, la Agencia Española del Medicamento (AEM) debería responsabilizarse administrativamente sólo del procedimiento de autorización de producto en fase de investigación (PEI).