

Secció: CEA i CEIC

ELS ASSAIGS CLÍNICS AMB VOLUNTARIS SANS I LA SEVA RETRIBUCIÓ

Francesc Jané Carrencà, catedràtic emèrit de farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona i membre del CEIC de l'Hospital Santa Creu i Sant Pau

En el centre de l'ètica en investigació clínica hi ha el subjecte que hi participa. Cal, però, fer una distinció entre la *recerca mèdica amb finalitats no terapèutiques* i el que la Declaració d'Hèlsinki anomena *recerca mèdica combinada amb l'atenció mèdica*, separació que ha estat –i encara és– molt debatuda.

En qualsevol cas, el primer terme fa referència a participants que generalment són voluntaris sans, per bé que de vegades són també voluntaris malalts, per als quals la recerca que es du a terme no aporta cap benefici terapèutic. Rarament hi participen de manera altruista, sinó que reben una compensació econòmica per la seva participació, que ha de ser proporcional a les obligacions, dificultats o riscos que la recerca pot representar per a aquestes persones. No cal dir que tots els principis ètics (autonomia, beneficència/no-maleficència, justícia) els són aplicables, i potser especialment aquí cal recordar que les consideracions relacionades amb el benestar del subjecte humà han d'estar sempre per damunt dels interessos de la ciència i de la societat.

En el cas del segon terme, *recerca mèdica combinada amb l'atenció mèdica*, la participació del malalt suposa sempre un conflicte essencial entre la individualització del seu tractament i l'estandardització del mètode científic. El conflicte és encara més palès en la realització dels assaigs clínics amb distribució aleatòria dels malalts, en els quals la selecció de certs aspectes del règim de tractament es treu de les mans del metge responsable del malalt, sobretot quan el règim comparatiu és un placebo, cosa que eventualment pot trencar el principi hipocràtic d'oferir sempre al malalt el millor tractament possible. Per bé que en principi no hi ha cap impediment ètic pel qual un participant en una recerca terapèutica no pugui percebre una remuneració, atesos diferents condicionants¹, les característiques dels quals estan fora dels objectius d'aquest article, en general aquests subjectes no reben cap remuneració, excepte aquella derivada dels inconvenients que els pugui suposar la seva participació (per exemple, viatges, allotjament o altres despeses extraordinàries).

¹ Grady C. Payment of clinical research subjects, J Clin Invest. 2005; 115: 1681-7.

Secció: CEA i CEIC

La participació de voluntaris sans en els assaigs clínics amb medicaments té una importància particular tant per la freqüència com per les característiques. En aquest cas, l'article 3.8 del Reial decret 223/2004 que els regula estableix, que els subjectes que participin en assaigs clínics sense benefici potencial directe pel subjecte en investigació percebran del promotor la compensació pactada per les molèsties sofertes. La quantia de la compensació econòmica estarà en relació amb les característiques de l'assaig però en cap cas serà tan elevada com per induir a un subjecte a participar per motius diferents per l'avanç científic. [Tornarem sobre aquest punt més endavant]. La contraprestació que s'hagués pactat per la participació voluntària en l'assaig es percebrà en tot cas, per bé es reduirà proporcionalment segons la participació del subjecte en l'experimentació, en el supòsit que decideixi revocar el seu consentiment i abandonar l'assaig. En els casos extraordinaris d'investigació sense benefici potencial directe pel subjecte participant en investigació en menors i incapacitats, per evitar la possible explotació d'aquests subjectes, no es produirà cap compensació econòmica per part del promotor, a excepció del reintegrament de les despeses extraordinàries i pèrdues de productivitat [sic] que es derivin de la participació del subjecte en l'assaig.

Atès que, per definició, la participació d'un voluntari sa en un assaig clínic no comporta cap benefici directe per a ell (apart el que pugui suposar el fet que generalment ha de ser sotmès a un examen exhaustiu sobre el seu estat de salut), ¿quines són les raons que motiven la seva participació? Nombrosos estudis² demostren que el motiu més important és la compensació econòmica; altres raons, com la curiositat o l'altruisme, solen ser excepcionals. S'ha dit que, en aquest cas, els voluntaris actuarien com a *contractistes independents de recerca*, expressió que pot sonar una mica malament. En qualsevol cas, acceptant que el motiu més important per a la participació és una compensació econòmica –i això vol dir generalment monetària–, el problema és quina ha de ser la seva quantia i, especialment, si aquesta ha de ser proporcional o ha d'estar relacionada amb el risc inherent a l'assaig.

² Tishler, CL, Bartholomae, S. The recruitment of normal healthy volunteers: a review of the literature on the use of financial incentives, J. Clin Pharmacol 2002; 42: 363-73.

Secció: CEA i CEIC

És obvi que els riscos –previsibles– poden variar molt d'un assaig a un altre. Per exemple, en els estudis de bioequivalència que exigeix la llei per a l'aprovació eventual d'una especialitat farmacèutica genèrica (EFG), en els quals es comparen les concentracions a la sang del principi actiu després de l'administració del medicament original i de l'EFG, els riscos previsibles són baixos, apart els que suposen la col·locació de catèters i l'extracció de mostres de sang. Tornant al Reial decret 223/2004, aquest és un exemple que la participació d'un voluntari sa en un assaig clínic no té cap relació amb l'avanç científic. El desenvolupament i la comercialització de les EFG solament tenen una justificació econòmica: l'abaratiment de la despesa farmacèutica.

D'altra banda, els estudis (anomenats *de fase I*), en els quals s'administra per primera vegada un nou medicament a l'ésser humà, generalment un voluntari sa, per veure'n fonamentalment la tolerància, comporten sempre un risc més difícil de predir, per bé que s'hagin fet prèviament tots els estudis preclínics (en animals o d'altres) exigibles. Aquesta dificultat de predicció és especialment palesa amb els nous medicaments d'origen biotecnològic, que ja han produït un accident lamentable en aquesta fase de desenvolupament³. Probablement, per a aquests medicaments no disposem encara de models preclínics que siguin una garantia suficient d'una administració al més segura possible a l'ésser humà.

La qüestió encara polèmica és si els voluntaris sans que participen en assaigs clínics, especialment en els de fase I o altres estudis farmacocinètics i/o farmacodinàmics, haurien de pagar-se d'acord amb el risc que poden comportar⁴ o no⁵. Sembla raonable que, com en altres camps de l'activitat humana, la compensació pugui estar en relació amb el risc assumit, naturalment sempre que el subjecte hagi rebut tota la informació

³ Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti- CD28 monoclonal antibody TGN1412. *NJM*, 2006; 355:1018-28.

⁴ Jones E, Liddell K. Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? Yes. *BMJ* 2009; 339: b4142.

⁵ Saunders J. Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? No. *BMJ* 2009; 339: b4145.

Secció: CEA i CEIC

apropiada, i en absència de cap tipus de coerció o pressió indeguda, respectant, per tant, els principis d'autonomia i de justícia.

El problema és si s'accepta una remuneració determinada per a un risc molt alt o injustificat. L'Oficina per a la Protecció dels Subjectes en Investigació (OPRS) del Departament de Salut dels Estats Units diu, que en cap cas la remuneració hauria de ser vista com una forma de compensar els riscos; és a dir, no s'hauria de considerar un benefici per contraposar-se als riscos de l'estudi. El nivell de remuneració no hauria de ser tan elevat per provocar que el subjecte potencial accepti riscos que no acceptaria en absència de remuneració, és a dir, el que es podria considerar com una vulneració del principi ètic bàsic de no-maleficència.

En conclusió, la participació de voluntaris sans en la investigació biomèdica és un aspecte essencial per al progrés de la medicina i sovint hauria de tenir el reconeixement de la societat. Pel fet de no tenir la seva col·laboració un benefici directe per a ells, sembla raonable que rebin una compensació per participar-hi. Aquesta hauria de ser proporcional al temps que hi dediquen, als inconvenients i particular als riscos eventuais. En cap cas aquesta compensació hauria de suposar l'acceptació de riscos indeguts. Els comitès d'ètica d'investigació clínica haurien de tenir una cura particular sobre aquesta qüestió quan avaluen els projectes d'investigació clínica en els quals participen voluntaris sans, i eventualment, si escau, demanar una assessoria independent.

Bibliografia

- Grady C. Payment of clinical research subjects, *J Clin Invest.* 2005; 115: 1681-7.
- Jones E, Liddell K. Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? Yes. *BMJ* 2009; 339: b4142. Saunders J. *BMJ* 2009; 339: b4145.
- Saunders J. Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? No. *BMJ* 2009; 339: b4145.
- Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti- CD28 monoclonal antibody TGN1412. *NJM*, 2006; 355:1018-28.
- Tishler, CL, Bartholomae, S. The recruitment of normal healthy volunteers: a review of the literature on the use of financial incentives, *J. Clin Pharmacol* 2002; 42: 363-73.