

La participació dels pacients en els assaigs clínics: alguns aspectes ètics rellevants

Xavier Bonfill

Centre Cochrane Iberoamericà. Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducció

Un assaig clínic és un estudi que posa a prova un medicament o una altra intervenció per valorar-ne l'eficàcia i la seguretat. Els assajos clínics (AC) constitueixen la millor eina de què disposem (estàndard de referència o, en anglès, *gold standard*) per avaluar l'eficàcia de les intervencions sanitàries, ja que proporcionen el grau d'evidència científica més elevat. Això és així perquè el seu disseny —comparació entre grups, amb assignació aleatòria i avaluació objectiva, com a trets fonamentals— permet minimitzar la possibilitat de biaixos o errors sistemàtics i assegura, d'aquesta manera, la validesa interna o la fiabilitat dels resultats obtinguts.

El fet que els individus que participen en un assaig clínic no sàpiguen a priori quin tractament rebran i que això depengui de l'atzar confereix a aquest disseny unes característiques que el fan especial per moltes raons. Des de la perspectiva dels pacients, un assaig clínic suposa un delicat equilibri entre l'oportunitat de contribuir a l'avenç del coneixement i el risc de participar en un experiment que en alguns casos pot ser inútil i, en el pitjor dels casos, perjudicial. Per això, a vegades s'ha difós la idea que els qui participen en un assaig clínic en realitat són "conillots d'índies", sacrificats en nom d'interessos ocults. Algunes persones creuen que els pacients participants en aquest tipus d'estudis s'enfronten a uns riscos que no tindrien si fossin tractats sense participar en l'assaig. D'altres, en canvi, creuen que la participació en un assaig és beneficiosa i que això constitueix la millor via per accedir a uns tractaments més innovadors. L'evidència resultant de revisar els estudis més seriosos apunta que ser pacient en un AC no està associat a més riscos que els dels que no hi participen.

Per tot això, la participació dels pacients en els AC comporta nombrosos i complexos reptes i requeriments ètics que vam revisar exhaustivament en una altra publicació.¹ A continuació, n'esmentem breument un parell dels més rellevants.

Garantir la pertinença i la necessitat de l'assaig

Per tal de considerar que un nou assaig està justificat, cal demostrar que es coneix què s'ha investigat fins al moment sobre el tema en concret i fins a quin punt el nou estudi serà capaç d'aportar coneixement nou i vàlid. Fins i tot, caldria determinar si algú més està duent a terme simultàniament el mateix tipus d'estudi (*vegeu més avall*). Sens dubte, aquestes

salvaguardes permetrien rebutjar, per redundants i innecessaris, molts dels protocols d'assaigs que s'elaboren i que s'acaben aprovant.

El millor document de referència per realitzar correctament l'esforç d'avaluar el coneixement acumulat i les potencials aportacions d'un nou estudi és la revisió sistemàtica. Les revisions sistemàtiques integren tota la informació vàlida sobre una intervenció i proporcionen una base racional per a la presa de decisions ben informades. Permeten determinar si un tractament ja ha estat avaluat suficientment, així com si els resultats sobre la seva eficàcia són concloents o no. Si no hi ha revisions prèvies o són relativament antigues, idealment els investigadors de l'assaig haurien de realitzar-la ells mateixos. A més, conèixer amb detall la investigació prèvia duta a terme en un determinat camp permet aprofundir i dissenyar de la manera més adequada el nou protocol, per exemple, amb relació a la dosi o la durada del tractament triat. Així s'evitarien també nombrosos estudis la grandària dels quals és massa petita per tal que les seves dades, un cop combinades amb les ja existents, puguin ser suficientment determinants.

Un dels aspectes clau en el disseny d'un assaig clínic és valorar quina teràpia rebrà el grup control. Si s'ha previst que aquesta intervenció control sigui placebo o bé no s'administrarà cap tractament actiu, això vol dir que s'assumeix que no hi ha teràpies amb suficient eficàcia per a la malaltia en qüestió, ja que en cas contrari estaríem privant la meitat o una proporció important dels pacients de rebre un tractament beneficiós. Novament, l'elecció del grup control ha d'estar avalada per una revisió sistemàtica o algun assaig clínic de suficient qualitat o, si no, per una evidència no experimental incontrovertible.

En alguns casos, fins i tot si no hi ha cap tractament d'eficàcia establerta, tampoc no està justificat que el grup control rebi placebo. És el cas dels assajos en què es compara un medicament dels anomenats *me-too* (de la mateixa classe que un altre ja reconegut però que necessita d'un assaig clínic per aconseguir l'autorització) amb un placebo, en lloc de fer la comparació amb el tractament més establert. Sovint es justifica fer-ho així perquè es tracta de malalties poc greus o per assumir que les potencials conseqüències negatives serien petites en comparació amb la major complexitat que implica un disseny (l'anomenat de comparació directa o, en anglès, *head to head*) amb dos tractaments actius. En general, aquest tipus de propostes *me-too* es poden qualificar com a pseudocientífiques, ja que el que interessa als pacients és conèixer si el nou tractament és superior o inferior a l'establert quant a eficàcia, seguretat, cost o comoditat i això només es pot esbrinar amb una comparació directa (*head to head*).

Malgrat alguns avenços indubtables, massa sovint la investigació clínica que es duu a terme no està dissenyada a partir de les necessitats dels pacients i de la població en general sinó a partir d'altres objectius o interessos. La conseqüència d'aquesta desviació és que es fan una infinitat d'estudis que investiguen aspectes trivials de la salut i que redueixen la capacitat per fer-ne d'altres que podrien ser de gran rellevància per als pacients i els serveis de salut. Per això, algunes associacions de pacients ja treballen estretament amb grups d'investigadors per promoure els estudis més pertinents, ja que les seves contribucions

poden ser molt útils a l'hora d'identificar intervencions terapèutiques que necessiten ser avaluades i en la selecció dels desenllaços clínics que cal considerar com a més rellevants. Així mateix, poden estimular el reclutament actiu d'altres pacients. Una iniciativa pionera en aquest camp és INVOLVE, organització britànica que es va crear per promoure la implicació del públic en la investigació clínica, per tal de millorar-ne la prioritització, contractació, desenvolupament i divulgació (<http://www.invo.org.uk>). La James Lind Alliance també té l'objectiu, entre d'altres, d'identificar les llacunes en el coneixement sobre els efectes dels tractaments (<http://www.linddalliance.org>).

Molt sovint, però, les principals amenaces per a l'èxit de l'estudi no és la solvència de la hipòtesi científica o el disseny sinó aquells aspectes determinants de la viabilitat, com ara la disponibilitat de temps o el compromís dels professionals per dur-lo a terme amb suficients garanties en el termini i les condicions establertes. No és infreqüent que els investigadors tinguin en marxa diversos estudis de forma simultània que competeixen entre si i que poden interferir seriosament en el seu desenvolupament. D'altres vegades, la motivació per impulsar un assaig és molt variable (per exemple, perquè existeix un incentiu econòmic o un compromís institucional), la qual cosa fa que l'interès i la dedicació no siguin sempre els idonis al llarg de tot l'estudi. Quan això passa, el reclutament previst es pot veure alterat o la qualitat de les dades registrades queda disminuïda (o en alguns casos invalidada), la qual cosa compromet l'èxit de l'estudi ja sigui perquè aquest es perllonga de forma innecessària en el temps, se suspèn, o bé perquè la solvència de la informació finalment disponible no és òptima.

Registrar prospectivament els assajos clínics i fer-ne accessibles les dades o resultats

Una de les millors eines implantades darrerament per reduir la redundància dels AC i augmentar-ne la transparència és el registre prospectiu com a requeriment per autoritzar-los i posar-los en marxa. Encara que la legislació europea exigeix des de fa temps el registre previ dels assajos clínics en una base de dades, aquest requeriment ha complert una funció fonamentalment administrativa. En no ser accessibles públicament, aquests registres no contribueixen a garantir la transparència necessària en la realització i difusió dels seus resultats, de manera que així es preservi la integritat ètica i científica de la investigació biomèdica. S'han esgrimit diverses raons per defensar la necessitat d'aquests registres públics, tant ètiques com científiques. Entre les primeres, hi ha l'argument que ajuden a garantir l'accés a una informació complementària completa i fiable tant sobre les característiques de l'estudi com dels resultats. Els potencials participants, així com els investigadors, comitès ètics i patrocinadors han de poder tenir accés a informació vàlida dels estudis en què han participat, així com també a la dels que estan en curs. Entre les raons científiques, diríem que l'accés públic a la informació dels protocols i resultats dels assajos clínics ajuda a minimitzar els riscos coneguts i els potencials danys derivats de l'exposició a intervencions prèviament estudiades que s'han demostrat inefectives o nocives. A més, pot accelerar la investigació futura en fer disponibles els resultats d'estudis previs amb les mateixes intervencions. Els registres prospectius d'assaigs clínics existents, com ara el

ClinicalTrials.gov, que és el més utilitzat entre nosaltres, estan integrats a la plataforma ICTRP que ha implantat l'OMS. Les revistes biomèdiques més prestigioses no accepten la publicació d'un AC si prèviament no va ser registrat en un registre homologat d'assaigs clínics.

Una vegada dut a terme l'assaig clínic, no publicar-ne els resultats és una de les agressions ètiques més greus que es poden cometre. Són diverses les raons que es poden esgrimir en el sentit que la publicació dels resultats de l'assaig constitueix un imperatiu ètic ineludible, que en cas de no complir-se constitueix una mala pràctica científica per omissió d'un deure, ja que els subjectes decideixen donar el seu consentiment per participar en un AC acceptant-ne voluntàriament els riscos potencials i les molèsties inherents i assumint que se'n derivarà algun tipus de benefici social. Per ser honestos amb els pacients, se'ls hauria de poder assegurar que les dades seran analitzades sense biaixos i que les troballes seran posades a domini públic i, per tant, disponibles per a possibles interessats, lectors o revisors. Tant els mateixos investigadors com els comitès ètics tenen el deure i el poder per fer possible aquest compromís. La garantia de publicació dels resultats dels AC hauria de ser considerada com un requisit ineludible per prevenir la violació de la dignitat humana dels subjectes participants en la investigació biomèdica i s'hauria d'impedir que els autors dels AC no publicats poguessin participar en futurs estudis fins que no publiquessin els previs.

En els darrers mesos, a tot Europa s'està impulsant la iniciativa AllTrials (<http://www.alltrials.net>) per aconseguir que la legislació empari l'obligatorietat no només de registrar prospectivament els AC en curs sinó també de permetre l'accés a les dades primàries una vegada finalitzats, especialment si no han estat publicats. El Parlament Europeu ja ha adoptat acords significatius en aquest sentit, tot i que queda molt per fer i per vèncer els poderosos obstacles que s'interposen en el camí per assolir l'ideal de màxima transparència.

Conclusions

Per tal que els assaigs clínics puguin respectar en la pràctica i no només de forma retòrica els principis i requisits ètics que els justifiquen, ha d'existir un compromís actiu per part de tots i cadascun dels actors involucrats: els investigadors, en primer lloc, i també els promotors; les institucions on aquests treballen i, especialment, els comitès ètics d'investigació clínica i la direcció dels centres; l'Administració i també els pacients i ciutadans. Aquests haurien d'assumir un paper central per convertir la recerca clínica en el potent instrument que pot ajudar a millorar la salut col·lectiva i així evitar moltes de les desviacions actuals.

Referències bibliogràfiques

1. Bonfill X, Urrútia G, Alonso P, Roura M. La participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Aspectos éticos. A: Humanitas Humanidades Médicas, núm. 17. Barcelona, juliol de 2007.