

Què podem millorar del consentiment informat en els assaigs clínics

Pilar Hereu

Servei de Farmacologia Clínica. Comitè Ètic d'Investigació Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Introducció

El principi d'autonomia o respecte per a les persones és un dels principis bàsics de la Bioètica, i concretament en el context dels assaigs clínics, la sol·licitud del consentiment informat per a la participació del pacient o subjecte participant en el mateix n'és una de les aplicacions pràctiques.

La recerca clínica, i molt especialment els assaigs clínics amb medicaments en els quals em centraré, és un camp objecte de molta regulació. En el nostre entorn, tant la legislació europea (la Directiva europea 2001/20/EC) com la nacional (Real Decret 223/2004), les dues actualment en procés de revisió, especifiquen uns requisits que inclouen la sol·licitud del consentiment al possible participant basat en l'entrega d'un full d'informació i una informació verbal per part de l'investigador principal o un membre de l'equip investigador. Les lleis, les Normes de Bona Pràctica Clínica i els codis ètics com la Declaració de Hèlsinki estableixen que els participants han d'haver rebut informació sobre els "aspectes pertinents" o la "informació rellevant" de l'estudi al qual se'ls proposa participar, així com la necessitat que el participant entengui aquesta informació.

Són diversos els actors implicats en el desenvolupament dels assaigs clínics: el pacient o participant, l'investigador, el promotor, el Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC), i les agències reguladores, entre altres. Si ens preguntem quins són els aspectes més rellevants de la informació a donar a un potencial participant en un assaig clínic, molt possiblement no estariem tots d'acord. Qui determina quins aspectes són els més rellevants de la informació per tal que un subjecte participant decideixi sobre la seva participació en un assaig clínic? I més rellevant per a qui i per a què?

El consentiment informat en assaigs clínics al nostre entorn: algunes dades locals

Per tal de descriure el procés del consentiment informat en els assaigs clínics en un hospital de tercer nivell al nostre entorn, es va portar a terme un projecte de recerca a l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona (2001-2002) basat en una entrevista als pacients que havien participat recentment en un assaig clínic, així com en un qüestionari als investigadors d'aquests assaigs clínics. Els principals resultats de l'estudi indiquen que, malgrat en general es compleixin els requisits formals per a l'obtenció del consentiment informat dels pacients, es posa de manifest que hi ha aspectes del procés del consentiment informat que caldria millorar: un 70% dels pacients refereix signar el consentiment informat en la mateixa visita en la que es planteja l'estudi, i un 26% dels pacients als quals se'ls entrega el full d'informació refereix no haver-lo llegit abans de signar el consentiment.

Pel que fa al grau de coneixement dels participants sobre l'estudi en el qual participen les dades indiquen que és també molt millorable: aspectes intrínsecs a la naturalesa experimental de l'estudi com és l'assignació aleatòria del tractament que rep el pacient o bé la possibilitat de rebre un placebo durant l'estudi són coneguts només pel 23% i el 57% dels pacients respectivament. Malgrat documentar-se el desconeixement d'aquests aspectes clau dels assaigs clínics, els pacients valoren favorablement la informació rebuda, tant oral com escrita: un 87% creu que estan molt ben informats sobre l'estudi.

Per tal de valorar quins són els aspectes de l'estudi que són més importants per als investigadors a l'hora d'informar als possibles participants, es va fer una enquesta anònima als investigadors dels assaigs: els resultats indiquen que els aspectes valorats per l'investigador com a més importants (com l'objectiu o els possibles beneficis de l'estudi) són també els aspectes més coneguts pels participants; igualment, es documenta que els aspectes de l'assaig valorats com a menys importants per l'investigador (compensacions, assegurança, aleatorització i placebo) es corresponen també amb aquells aspectes de l'assaig que menys coneixen els participants. L'estudi suggereix també que la lectura del full d'informació o el fet de tenir més temps entre la proposta inicial de participació en l'estudi i la signatura del consentiment es relaciona amb un major grau de coneixement de l'estudi per part dels participants.

En resum doncs, sembla que malgrat el limitat coneixement d'aspectes importants per poder decidir sobre la participació en un assaig clínic, els participants se senten ben informats i en general satisfets del procés d'informació. També destaca la rellevància de la interacció del pacient amb l'investigador: els resultats suggereixen la importància de la informació oral en el procés del consentiment informat, tant pel contingut de la informació que dona l'investigador, com pels aspectes del procés que l'investigador podria modular com són estimular la lectura del full d'informació per part del pacient o donar temps suficient per poder decidir.

Altres estudis s'han portat a terme en centres del nostre territori amb l'objectiu d'avaluar els fulls d'informació al pacient o bé el procés d'obtenció del consentiment en el context dels assaigs clínics. Un estudi recent basat en l'anàlisi dels fulls d'informació al pacient en assaigs clínics avaluats pel CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí mostra que un 91% dels fulls d'informació avaluats van motivar la sol·licitud d'aclariments. A destacar, el fet que la sol·licitud va ser fins i tot més freqüent en els projectes d'assaigs clínics independents respecte dels promoguts per la indústria farmacèutica (95% vs 90%). Un altre estudi portat a terme en 3 hospitals universitaris espanyols que avalua el procés del consentiment informat en assaigs clínics mostra com els participants se senten majoritàriament satisfets de la informació rebuda, i tenen la percepció que el principal motiu de l'investigador per proposar-los la seva participació en l'assaig és tractar-los amb un millor tractament. Els resultats també posen de manifest que els participants en els assaigs clínics no reconeixen la naturalesa experimental dels estudis en els que participen.

On són les dificultats del consentiment informat en els assaigs clínics?

Per valorar la necessitat de reconsiderar el consentiment informat en els assaigs clínics és necessari fer-ho des del punt de vista dels diversos actors implicats. Jo em centraré en

l'anàlisi de les limitacions o dificultats en el consentiment informat pel que fa al pacient o subjecte participant, l'investigador i el CEIC.

Pel que fa als pacients o subjectes participants, malgrat sembla que això no té relació amb la seva satisfacció envers el procés d'informació, hi ha dades que indiquen que sovint la decisió de participar en un assaig clínic es fa sense conèixer aspectes rellevants del mateix. Els fulls d'informació als pacients són documents excessivament llargs, amb un format poc amigable i un contingut molt tècnic: hi ha un excés d'informació, i un fet molt rellevant és que no es discrimina la informació rellevant per al pacient per decidir la seva participació. Un exemple: és freqüent veure en els fulls d'informació dades d'estudis de toxicitat en animals quan potser fins i tot ni el promotor ni les agències reguladores no coneixen la rellevància real d'aquestes dades per al pacient. Aquesta manca de discriminació del que és essencial del que és superflu pot afavorir, al meu entendre, la no lectura del full d'informació. De fet, hi ha estudis que indiquen que la llargada del full té una relació inversa amb la comprensió o coneixement dels pacients. La manca de temps per discutir amb l'investigador, reflexionar sobre la proposta, i poder consultar o compartir amb altres persones no relacionades amb l'estudi poden ser també una limitació per al pacient. Per últim, el doble paper de l'investigador: el metge que proposa la participació del pacient en un estudi de recerca és sovint al mateix temps el metge que porta la seva assistència i l'investigador del projecte. Aquest fet pot dificultar al pacient diferenciar la dimensió assistencial i la de recerca en la seva interacció amb el seu metge, i per tant fer més difícil la correcta interpretació del caràcter experimental de l'estudi. Aquest aspecte és el que es coneix amb el terme anglès "therapeutic misconception".

Des del punt de vista de l'investigador de l'assaig clínic, també poden ser diverses les dificultats. És freqüent que els assaigs clínics siguin promoguts per la indústria farmacèutica, i és possible que els investigadors dels centres participin poc en el procés d'elaboració dels fulls d'informació al pacient. Per altra banda, en el cas dels assaigs clínics independents, on són els propis investigadors que exerceixen de promotor i elaboren ells mateixos els fulls d'informació al pacient, sovint es veuen limitats pel desconeixement de les exigències, fins i tot legals, en relació amb el contingut dels fulls: això és especialment rellevant quan cal informar als participants dels aspectes relacionats amb les mostres biològiques, aspectes que la llei de Recerca Biomèdica (LIB14/2007) concreta de manera explícita. Altres dificultats per als investigadors pot ser el no disposar d'unes condicions adequades d'espai i temps per poder donar les explicacions necessàries al participant, encoratjant-lo per exemple a fer preguntes, a la discussió, a la lectura del full, a prendre's el temps necessari abans de signar el consentiment quan sigui possible, i també a assegurar-se de la comprensió del pacient dels aspectes més importants. Novament el doble paper de l'investigador/metge del pacient pot ser una dificultat per transmetre de manera adequada la informació de l'estudi al possible participant.

Des del punt de vista del CEIC, la realitat és que es dediquen molts esforços en la revisió de la informació escrita, però no pròpiament al procés d'informació i d'obtenció del consentiment informat dels participants. En el procés d'avaluació inicial dels assaigs clínics, els CEIC fem una tasca important d'avaluació dels fulls d'informació, i com es documenta en estudis recents, són molt sovint motiu de sol·licitud d'aclariments al promotor. L'experiència amb el procediment d'avaluació per Dictamen Únic tal com s'ha fet fins ara ens posa de manifest, per una banda, que la qualitat dels fulls presentats al CEIC és molt millorable en

general, però al mateix temps, es fa palès que hi ha discrepàncies entre els diferents CEIC en relació amb els seus requisits sobre el consentiment informat i en relació amb les sol·licituds d'aclariments als fulls. Per altra banda, cal destacar que els CEIC tenim la responsabilitat de fer el seguiment dels estudis, però la realitat és que no disposem de recursos per dedicar temps al que és pròpiament el seguiment del procés de consentiment: avaluar com informen els investigadors, en quines condicions ho fan, quines són les percepcions i grau de coneixement dels participants en els assaigs clínics que es porten a terme als nostres centres. Si no fem aquesta tasca perdem una oportunitat per poder tractar amb els investigadors aquest aspecte tan important en la qualitat de la recerca clínica. Per últim voldria fer èmfasi en la responsabilitat dels CEIC en l'avaluació de la idoneïtat de l'equip investigador per fer recerca: la manca d'una eina objectiva que ajudi a aquesta avaluació, i la pròpia proximitat amb els investigadors del centre, poden ser una dificultat per fer aquesta tasca tan important i difícil al mateix temps.

Què podem fer els CEIC per tal de millorar el consentiment informat?

En la meua opinió, i en vista als resultats dels estudis de camp que s'han portat a terme en el nostre entorn, caldria que ens plantejàssim si la nostra feina com a CEIC en relació amb el consentiment informat podríem fer-la d'una manera més eficient. Per descomptat hem de seguir fent la revisió dels fulls d'informació per tal de millorar-los i buscar una major simplificació tant del full com del propi procés d'avaluació. No obstant això, caldria dedicar més esforços a incidir en el que és pròpiament el procés del consentiment: com se sol·licita el consentiment informat als pacients, en quines condicions es fa, i quin és el resultat final. En definitiva, el consentiment informat és un punt clau en la recerca clínica, i fóra bo que fos un punt important en les activitats de seguiment dels CEIC. Això afavoriria una major i indispensable interacció amb l'investigador, el qual hi té un paper central. Els CEIC fan moltes tasques de seguiment dels assaigs clínics en compliment de la seva responsabilitat, però crec que valdria la pena replantejar-ne algunes d'elles (per exemple certs aspectes de l'avaluació de la seguretat dels assaigs clínics), ja que sovint són tasques duplicades pels CEIC i les agències reguladores.

Hi ha diversos estudis que indiquen que una de les estratègies més eficaces per millorar els resultats del procés de consentiment informat en assaigs clínics és incidir en la interacció personal del pacient i l'investigador que explica i proposa la participació en l'estudi. De fet és l'investigador qui pot estimular la discussió amb el pacient, afavorir el plantejament de preguntes i la resolució de possibles dubtes, estimular la lectura del full d'informació, permetre diferir la signatura del consentiment quan sigui possible, i fins i tot verificar finalment la comprensió de la informació per part del pacient.

El CEIC té una missió eminentment avaluadora de la recerca que es porta a terme a les nostres institucions. No obstant això, com a CEIC local tenim la possibilitat d'interaccionar amb els investigadors i cal aprofitar la nostra proximitat: en aquest sentit, donar als investigadors un fàcil accés al CEIC és un aspecte clau, tant pel suport que els podem donar com per estimular activitats que potenciïn una millora de les seves habilitats en la interacció amb els pacients. Per altra banda, al mateix temps que el CEIC ha de tendir a uns requisits exigents en l'avaluació de la idoneïtat dels investigadors per fer recerca, hem de poder ser un referent en tasques de formació en certs aspectes de recerca clínica als centres per millorar-ne la qualitat.

Estem en un moment de previsió de canvis en la legislació de la recerca clínica en assaigs clínics. Es possible que a curt i mig termini els CEIC haguem d'incorporar canvis en les condicions i maneres de treballar. Crec que podria ser una oportunitat per plantejar-nos nous reptes en la millora de la qualitat de la recerca, i el consentiment informat n'és un aspecte nuclear. Això passa, al meu entendre, per treballar per tenir uns CEIC amb una formació adequada, dinàmics i amb capacitat d'adaptació, i amb voluntat d'assumir el seu paper d'avaluador de manera responsable, accessible i oberta.

Referències

- Hereu P., Pérez E., Fuentes I., et al. "Consent in clinical trials: what do patients know?" *Contemp Clin Trials*, 2010; 31(5): 443-6.
- López-Parra M., Moreno-Quiroga C. y Lechuga-Pérez J. "Revisión de las observaciones más frecuentes en la hoja de información al paciente para ensayos clínicos". *Med Clin (Barc)* 2012; 139 (4): 176-179.
- Ordovás Baines J.P. y Grupo de Estudio Econsec. "Estudio observacional y prospectivo del consentimiento informado de los pacientes en ensayos clínicos con medicamentos". *Med Clin (Barc)* 2008;131:422-5.
- Flory J. & Emmanuel E. "Interventions to improve research participant's understanding in informed consent for research". *JAMA* 2004; 292: 1593-601.