

Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado en ensayos clínicos con medicamentos.

Itziar de Pablo^{a,b}, Alexis Rodríguez^{a,c}, Coloma Moreno^{a,d} y Neus Riba^{a,e}

^a Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos, subgrupo modelo HIP/CI.

^b CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal.

^c CEIm Hospital Universitari Vall d'Hebron.

^d CEIm Corporació Sanitària Parc Tauli.

^e CEIm Hospital Clínic de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica debe desarrollarse en un entorno que garantice el respeto de los derechos fundamentales de los pacientes. El respeto por la autonomía y la libertad de las personas participantes en la investigación es un derecho fundamental del individuo; y el correcto desarrollo del proceso del consentimiento informado (CI) es la aplicación práctica de este principio de autonomía.

La hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI) es un documento que debe contener la información necesaria y suficiente para que las personas a las que se propone la participación en una investigación puedan consentir de manera autónoma e independiente. Un miembro del equipo investigador del estudio debe ser el encargado de explicar al paciente la investigación que se pretende llevar a cabo y en la que se le propone participar. Ningún paciente puede ser incluido en una investigación sin otorgar con anterioridad su CI. La firma del CI debe recabarse antes de iniciar alguno de los procedimientos establecidos en la investigación propuesta y este documento debe ser evaluado por un Comité de ética de la investigación (CEI) para garantizar que es adecuado en cuanto a la información que contiene, y está ajustado a la normativa y recomendaciones éticas que le sean de aplicación.

Durante los últimos años, los protocolos de investigación son cada vez más complejos; tanto por la metodología como por los mecanismos de acción de los nuevos medicamentos, y con mucha frecuencia contienen subestudios opcionales dentro del estudio principal. Estos factores, han supuesto la elaboración de unas HIP/CI extremadamente largas, con contenido complejo y de difícil comprensión en las que constan aspectos normativos además de otra información necesaria para la correcta información sobre la marcha del estudio. Por nuestra experiencia, las aclaraciones solicitadas por el comité tras la evaluación de estos documentos consumen gran parte del tiempo dedicado a la evaluación de la totalidad del estudio.

Del redactado del Reglamento Europeo (UE) No 536/2014¹ sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, publicado en 2014 se deduce que la HIP/CI es un aspecto de carácter intrínsecamente nacional. En el Real Decreto 1090/2015², de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (ECM), los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos, queda perfectamente definido que las HIP/CI forman parte de la documentación a presentar como parte II, nacional o local. Estos documentos deben ser evaluados y aprobados por un único CEIm emitiendo para ello un dictamen válido para todo el territorio nacional.

Desde la formación del Grupo Coordinador de ensayos clínicos (GCEC)³, integrado por miembros de CEIm junto con responsables de la AEMPS (departamento de medicamentos de uso humano y la unidad de ensayos clínicos), se ha implementado una dinámica de funcionamiento en *Grupos de Trabajo*. En ellos se abordan cuestiones de diversa índole relacionadas con la puesta en marcha de ECM en nuestro país. Desde uno de ellos hemos abordado la idea de generar un documento de consenso con el objetivo de unificar el contenido del documento HIP/CI y así facilitar su evaluación por los distintos CEIm. El documento generado *“Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI)”*⁴ se ha integrado en el Documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España como Anexo VII. Esta Guía permitirá a los promotores elaborar documentos que contengan la información necesaria y adaptada a los requisitos de nuestra normativa, con una longitud adecuada que resulte fácil de entender por el participante, a la vez que permitirá que la evaluación por los diferentes CEIm sea realizada en base a los mismos criterios. Para la elaboración de este documento definitivo se ha tomado de referencia la *“Hoja de información al paciente y CI”*, un modelo elaborado desde la Sociedad española de farmacología clínica, disponible en la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Antes de su publicación, se ha difundido la guía a modo de consulta abierta a Farmaindustria, SCREN (plataforma española de ayuda a la investigación independiente) y varias sociedades científicas.

El modelo inicial ha sufrido importantes modificaciones tanto en estructura como en contenido, y en el siguiente punto detallamos los aspectos que han generado más discusión dentro del grupo tratando de argumentar la decisión final aceptada.

CONSIDERACIONES DE ESPECIAL INTERÉS

Advertencia relativa al embarazo

En el caso de participación de mujeres en edad fértil o pacientes varones con parejas en edad fértil debe existir un apartado específico sobre el embarazo o lactancia. Se debe incluir los riesgos conocidos del fármaco sobre el feto, y/o advertir que se desconocen. Cuando sea necesario, se debe informar de la necesidad de tomar medidas contraceptivas, según lo especificado en el protocolo. Se debe indicar que en caso de producirse un embarazo, se solicitará la recogida de datos del mismo y de datos de salud del recién nacido. Se debe informar del periodo durante el que se recogerá la información y se debe garantizar el cumplimiento de la ley 15/1999 LOPD⁵.

Se optó por consenso dejar esta información en el documento general, para evitar generar más documentos específicos y solo solicitar un CI específico de seguimiento en caso de embarazo de la pareja de un participante masculino.

Apartado del seguro

a) Número de póliza y compañía aseguradora

Tras muchas discusiones sobre la pertinencia de dejar o no información detallada de la póliza, se decidió finalmente no incluir el número de póliza y la compañía aseguradora en el documento. Consideramos que así se evitarían modificaciones sustanciales a la HIP/CI cuando estas pólizas se renovaran, teniendo en cuenta que el paciente tiene distintos puntos donde recabar esta información en caso necesario. La información final sobre este aspecto se refleja en el documento con la siguiente frase: *“Si desea más información relativa a este apartado, consulte con el investigador principal del estudio en su centro”*.

b) Ensayos clínicos de Bajo Nivel de Intervención (ECBNI)

Conforme a lo establecido en el RD 1090/2015, *“los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que pudieran resultar como consecuencia de un ECBNI no precisarán estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera si los mismos estuvieran cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico”*, partiendo de esta definición no se ha creído conveniente hacer mención específica en este apartado para estos estudios en este documento.

c) Seguros adicionales

Al ser cada vez más habitual la contratación de seguros privados, se ha considerado oportuno hacer una mención específica en el documento: *“Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su aseguradora para determinar si la participación en este estudio afectará a su actual póliza de seguros”*.

Uso de datos en futuros estudios

En el artículo 28.2 del RE 536/2014 se indica que el participante en un ECM puede otorgar su consentimiento para que se utilicen sus datos recogidos en futuros estudios científicos fuera del protocolo del ensayo, y que tiene el derecho de retirarlo en cualquier momento.

En los últimos años se han publicado casos y estudios que indican que el uso de datos codificados o anonimizados puede conducir a la reidentificación de las personas, especialmente cuando se cruzan con datos que provienen de otras bases de datos, y en relación al uso de datos genéticos.^{6,7} En Europa, un grupo de trabajo asesor en aspectos de protección de datos y de la privacidad ha elaborado un informe sobre técnicas de anonimización que deberían implementarse para evitar esta reidentificación.⁸ En relación a ello se han publicado formularios de HIP que ya advierten de estos riesgos y de que se han de instaurar medidas de protección adecuadas para ello.⁹

En la Guía se ha hecho referencia a esta problemática, señalando que se debe dejar claro este uso futuro de sus datos en otros estudios. Y además informar al paciente que se adoptarán las medidas pertinentes para garantizar su privacidad no permitiendo el cruce con otras bases de datos que puedan identificarle. En caso de que el promotor no pueda confirmar esta demanda, el paciente debe ser informado claramente del riesgo de re-identificación derivado de la reutilización de sus datos en futuros estudios no definidos en el momento de recabar el CI de participación en este estudio.

Otra información relevante

Ya desde hace años es una exigencia legal y ética registrar los ECM en registros disponibles al público antes del comienzo del mismo. En la Guía se ha incluido una frase referente a que una descripción del ensayo estará disponible en el registro español de estudios clínicos, de acceso libre y gratuito, tal como estipula el RD 1090/2015. Si además, se dispone de información del estudio en otras plataformas, este sería el apartado adecuado donde informarlo.

¿Qué tratamiento recibiré cuando finalice el ensayo clínico?

En el anexo I del RE 536/2014, se contempla que el protocolo debe contener una descripción de lo previsto para atender a los sujetos de ensayo clínico una vez concluida su participación en el mismo, cuando se requiera una asistencia adicional diferente de la normalmente esperada en el problema de salud en

cuestión. Igualmente, la última versión de la Declaración de Helsinki exige que esta información se proporcione durante el proceso del CI, y que promotores, investigadores y gobiernos deben garantizar el acceso post-ensayo al tratamiento cuando éste ha sido identificado como beneficioso. Es cierto, que esto es posible en muchas ocasiones gracias a ensayos de extensión o estudios de acceso expandido, pero a veces la única vía disponible es el uso compasivo. No existe por tanto, obligación legal del promotor a proporcionar el medicamento de manera gratuita a los pacientes una vez finalizado el ensayo, dejando de esta manera la responsabilidad de garantizar esta recomendación al CEIm.

En ocasiones resulta difícil determinar si un tratamiento concreto es beneficioso, ya que éstos son administrados de manera enmascarada y la superioridad de una alternativa frente a otra solo puede conocerse cuando todos los pacientes han finalizado el ensayo y se procede al análisis final, lo que ocurre mucho tiempo después de la participación del sujeto en la investigación. Pero lo que un CEIm no debería permitir es que, una vez finalizado el estudio, se deje a un paciente sin un tratamiento eficaz cuando ha obtenido beneficio durante su participación en el mismo. Este punto cobra más relevancia en los casos de enfermedades graves, amenazantes para la vida, y sin tratamiento disponible (muy frecuente en pacientes oncológicos en fases avanzadas) donde debemos asegurar que los pacientes puedan continuar su tratamiento sin que les suponga ningún coste. De hecho, algunos laboratorios disponen de documentos públicos que incluyen políticas de acceso post-ensayo a la medicación en las circunstancias mencionadas.¹⁰

De acuerdo con lo aquí expuesto, en la Guía se ha incluido un apartado donde debe explicarse si el paciente podrá seguir recibiendo la medicación cuando finalice su participación en el estudio y en qué condiciones, por lo que se facilita a modo de ejemplo dos situaciones posibles en función de los supuestos aquí comentados.

Ensayos clínicos con menores

Será necesario que se haya obtenido el CI previo de los padres que no estuvieran privados de la patria potestad o del representante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de doce años, tuviera suficiente juicio. El documento de CI de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado, según lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil.

En la Guía se recomienda añadir que la firma del CI se hace por ambos progenitores, o bien en el supuesto de que autorizase solo uno de ellos, el progenitor que autoriza habrá de declarar: O bien que el otro progenitor no se opone a la participación del niño, o bien que el firmante es el único tutor legal.

Para los estudios que se realicen en población pediátrica se facilita a modo de recomendación el documento elaborado por KIDS Barcelona. Young Persons' Advisory Group del Hospital Sant Joan de Déu, como ayuda o guía en su elaboración.

¹ Reglamento Europeo (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: <http://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>

² 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: <http://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>

³ Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>

⁴ Anexo VII. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>

⁵ Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/1999/BOE-A-1999-23750-consolidado.pdf>

⁶ Documento sobre Bioética y Big Data de salud: explotación y comercialización de los datos de los usuarios de la sanidad pública. Observatori de Bioètica i Dret. Barcelona. 2015. Disponible en: <http://www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioEticaDret/documents/08209.pdf>

⁷ The collection, linking and use of data in biomedical research and health care: ethical issues. Nuffield Council on Bioethics. 2015. Disponible en: http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Biological_and_health_data_web.pdf

⁸ Opinion 05/2014 on Anonymisation Techniques. Article 29 data protection working party. 2014. Disponible en: http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp216_en.pdf

⁹ Template for informed consent concerning the donation, storage, and utilization of biological materials as well as collecting, processing, and usage of (related) data in biobanks. Disponible en: <http://www.biobanken.de/News/tabid/135/articleType/ArticleView/articleId/71/language/en-GB/Default.aspx>

¹⁰ Roche Global Policy on Continued Access to Investigational Medicinal Product. Disponible en: http://www.roche.com/dam/jcr:54941039-30fe-4b4c-86c0-5c453ef72776/en/policy_continued_access_to_investigational_medicines.pdf

Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD y Bayer