



# ICB digital

septiembre 2019

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº116

## artículo breve

¿Es necesario obtener el consentimiento informado de los participantes en todos los ensayos clínicos con medicamentos de bajo nivel de intervención? Rafael Dal-Ré.

## noticias

Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Madrid, 2 de octubre de 2019.

Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Madrid, 25 de noviembre de 2019.

## próximo número

nº 117- noviembre de 2019

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

[administracion@se-fc.org](mailto:administracion@se-fc.org)

[www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)

## ¿Es necesario obtener el consentimiento informado de los participantes en todos los ensayos clínicos con medicamentos de bajo nivel de intervención?

Rafael Dal-Ré

Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

Rafael.dalre@quironsalud.es

La regulación vigente de ensayos clínicos<sup>1,2</sup> incorporó dos innovaciones notables. La primera, los ensayos de bajo nivel de intervención (Tabla) –también conocidos como ensayos pragmáticos de bajo riesgo. En este tipo de ensayos se puede aleatorizar, por ejemplo, la administración de dos medicamentos comercializados a personas individuales o a grupos de personas o comunidades. Estos últimos reciben el nombre de ensayos en conglomerados (*cluster randomized trials*)<sup>3</sup>. La segunda novedad fue permitir que el consentimiento informado (CI) de los participantes en los ensayos en conglomerados no fuese el clásico CI por escrito, sino uno modificado. La modificación consiste en que al participante potencial le basta con manifestar que no se niega a participar. Esta simplificación de la obtención del CI de los participantes persigue facilitar que los ensayos en conglomerados se puedan realizar como se concibieron. Es conocido que muchos ensayos clínicos no se pueden concluir por problemas de reclutamiento, y la obtención del CI por escrito es uno de los factores repetidamente señalado. Al simplificar el CI en los ensayos en conglomerados, que suelen necesitar miles de participantes, se facilita su realización.

### Tabla. Definición de ensayo clínico de bajo nivel de intervención\*<sup>1</sup>

---

Es el ensayo que cumple todas las condiciones siguientes:

---

- a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados;

---

  - b) según el protocolo del ensayo clínico:
    - i) los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización. o
    - ii) el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados, y

---

  - c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados
- 

\*También conocido como ensayo clínico pragmático de bajo riesgo

Los ensayos de bajo nivel de intervención que aleatorizan individuos también necesitan cientos o miles de participantes. En estos también el CI puede impedir que el ensayo se realice<sup>4,5</sup>. Sin embargo, la regulación<sup>1,2</sup> exige que en estos ensayos cada participante otorgue su CI por escrito. Algunos pensamos que esto debe cambiar y que debe permitir que este tipo de ensayos se puedan realizar con la modificación

(léase simplificación) o incluso con la exención del CI de los participantes<sup>6</sup>. Esto permitiría la realización de muchos ensayos de efectividad comparativa, que reduciría la enorme incertidumbre que en la actualidad tienen los clínicos a la hora de prescribir alguno de los medicamentos disponibles para muchas patologías.

### LA CIENCIA (Y UNAS GOTAS DE REGULACIÓN)

En la década de los 60, unos estadísticos franceses<sup>7</sup> distinguieron dos estrategias en el planteamiento de los ensayos clínicos: la explicativa (que pretende conocer el mecanismo de acción de la intervención) y la pragmática (que pretende conocer el comportamiento de la intervención en condiciones de práctica clínica habitual). Para distinguir ambas aproximaciones, baste mencionar algunas de sus características. Los ensayos explicativos se realizan en condiciones 'ideales', en una muestra homogénea de participantes, con un control detallado de la medicación autoadministrada, con unos procedimientos y periodicidad de visitas específicas del ensayo; un ejemplo típico es un ensayo en fase 3. Los ensayos pragmáticos se deben realizar en condiciones 'usuales', en una muestra heterogénea de participantes, sin control específico de la medicación autoadministrada, y con los procedimientos y visitas normales de la práctica clínica para la patología en estudio; el ejemplo típico es un ensayo de fase 4 de bajo nivel de intervención. Hoy, sin embargo, se entiende que casi todos los ensayos clínicos tienen algunas características pragmáticas y otras explicativas: lo importante es saber hacia qué lado se decanta el fiel de la balanza. Para saberlo, se han desarrollado herramientas como PRECIS-2<sup>8</sup>, que considera nueve dominios (desde cómo se realizará el reclutamiento de participantes al análisis estadístico) y que proporciona una puntuación en cada uno de aquellos. Cuantos más dominios se encuentren en el lado pragmático, más pragmático será el ensayo<sup>9</sup>.

Los ensayos pragmáticos (también llamados naturalísticos) han experimentado un desarrollo muy importante en este siglo. La informatización de la información clínica, por ejemplo, de la historia clínica, permite la realización de ensayos clínicos integrados en la práctica clínica<sup>10</sup>. Es en este contexto, los ensayos de bajo nivel de intervención pueden, y deben, tomar un impulso definitivo.

### UN POCO MÁS DE CIENCIA

Los ensayos pragmáticos de bajo riesgo con medicamentos tienen una gran importancia desde la perspectiva de la salud pública. La característica principal es que los ensayos realmente pragmáticos –hay muchos que se autodenominan así, pero no los son o solo lo son parcialmente<sup>9</sup>– dan lugar a unos resultados que son fácilmente trasladables a la población de la que se obtuvo la muestra (característica que, en metodología de la investigación, se denomina 'generalizabilidad'), e incluso a otras poblaciones diferentes a la del ensayo (característica que se denomina 'aplicabilidad')<sup>11</sup>. Habitualmente, sin embargo, en la literatura médica no se distingue entre estas dos características, y se acepta que los resultados de un ensayo verdaderamente pragmático son 'generalizables' a otras poblaciones con la misma patología. Esto tiene un valor muy relevante ya que los resultados no solo beneficiarán a los futuros pacientes, sino también a los presupuestos de farmacia de los SNS. Es decir, los ensayos pragmáticos de bajo riesgo permiten obtener resultados de efectividad comparativa y de eficiencia. A pesar de estos beneficios tan aparentes, el número de ensayos pragmáticos de bajo riesgo con medicamentos es muy escaso<sup>9,12</sup>.

### LA ÉTICA Y LA REGULACIÓN (Y UNA PIZCA DE CIENCIA)

La investigación con seres humanos tiene como uno de sus pilares básicos el que las personas que quieran participar deban otorgar su CI antes de que se inicie procedimiento específico alguno del estudio. Así se cumple principio de respeto por las personas o de autonomía.

A lo largo de las últimas siete décadas, este principio ha sufrido diferentes modificaciones, pero, su

esencia no ha cambiado: el participante competente o un representante legal –cuando así sea necesario– debe otorgar su CI. Siempre que sea posible, el CI del participante deberá otorgarse por escrito, y después de que el investigador haya comentado con él la información pormenorizada y entregada por escrito, y que recoge toda aquella que le permitirá tomar una decisión juiciosa. Las regulaciones<sup>1,2</sup> y los códigos de ética –la Declaración de Helsinki<sup>13</sup> y las guías CIOMS<sup>14</sup>– recogen todo lo que se acaba de comentar prácticamente de forma uniforme.

Sin embargo, la última versión de las guías CIOMS, en su artículo 10 establece tres condiciones para que una investigación con seres humanos se pueda realizar con una modificación o incluso con la exención del CI, y siempre que lo autorice un comité de ética de la investigación<sup>14</sup>: a) que no sea viable (*feasible*) o que en la práctica no se pueda realizar como se pretende (*practicable*) sin la exención o la modificación; b) que tenga un importante valor social, y c) que el estudio no conlleve más que riesgos mínimos para los participantes. Hay que resaltar que el primer requisito cuando se refiere a que ‘no se pueda realizar el ensayo como se pretende’ se refiere a que si por cualquier circunstancia un ensayo diseñado como pragmático de bajo riesgo, no alcanza la muestra necesaria o alcanzándola, la muestra está sesgada de manera que no representa fielmente a la población de la que procede, el ensayo deja de ser pragmático y sus resultados no serían ‘generalizables’. La dificultad en la obtención del CI por escrito de los participantes puede dar lugar a una de estas circunstancias. El que el ensayo no pueda proveer resultados generalizables es el punto más crítico que da sentido al ensayo pragmático y que lo distingue de otro que no lo es –o que lo sea solo parcialmente.

## **ENSAYOS DE BAJO RIESGO CON MEDICAMENTOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

### **¿CIENCIA FRENTE A ÉTICA?**

Como se ha comentado, la obtención del CI por escrito de los participantes puede impedir que muchos ensayos clínicos se realicen como se habían previsto<sup>4,5</sup>. Llegados a este punto, el planteamiento es: si los ensayos de bajo nivel de intervención son importantes para la salud pública (bien social), pero la obtención del CI de los participantes (derecho individual) impide su realización, ¿sería aceptable realizar este tipo de ensayos sin siquiera solicitar el CI u obteniéndolo de forma simplificada, como en los ensayos en conglomerados –o de otra manera–? Si diseñamos un ensayo pragmático de bajo riesgo en el que a los pacientes se les prescribirá uno de dos medicamentos que, en caso de no entrar en el ensayo, se les prescribirá uno de ellos en todo caso, por lo que el riesgo en el ensayo es mínimo y similar al de la práctica clínica habitual ¿no sería éticamente aceptable no solicitar el CI de los participantes si ello nos asegurase que el ensayo se concluirá tal y como se diseñó, por lo que sus resultados serán generalizables?<sup>6</sup>. Las guías CIOMS nos proporcionan la respuesta.

Las guías CIOMS se refieren a ‘investigaciones’ con seres humanos, sus datos o muestras. No mencionan los ensayos pragmáticos de bajo nivel de intervención. Y no tienen por qué<sup>15</sup>. Lo importante es que si un ensayo de bajo nivel de intervención con medicamentos cumple los tres requisitos de las guías CIOMS, y así lo argumentan los investigadores, éstos podrían presentar el protocolo a evaluación del comité de ética de la investigación, solicitando la modificación o exención del CI de los participantes. Sin embargo, actualmente esto no es factible en Europa: no hay posibilidad alguna de que un comité lo autorice, por cuanto no está contemplado en la regulación<sup>1</sup>.

### **CONCLUSIÓN**

Parece que ha llegado el momento de que los reguladores de la UE consideren que cualquier ensayo de bajo riesgo con medicamentos que cumpla ciertas características, debería poderse realizar con la modificación o exención del CI de los participantes. Esta propuesta no infringe la regulación europea sobre protección de datos personales vigente<sup>6</sup>.

Las características que estos ensayos deberían cumplir son: a) deben ser ensayos claramente pragmáticos<sup>9</sup> –para asegurar que sus resultados serán generalizables–; y b) deben cumplir, y así demostrárselo al comité de ética de la investigación, que se cumplen los tres requisitos de las guías CIOMS<sup>14</sup>.

Un ensayo es claramente pragmático, si así se demuestra mediante la puntuación obtenida en los 9 dominios de PRECIS-2<sup>9</sup>. Al margen de ciertos aspectos del diseño que son de ‘obligado cumplimiento’ para que un ensayo pueda ser pragmático (v.g., debe ser multicéntrico y abierto –pero se puede permitir que el evaluador ignore qué medicación recibió cada participante–), el ensayo debe cumplir otros requisitos. Entre estos, merece la pena señalar<sup>6</sup>, que el ensayo debe evaluar medicamentos para enfermedades comunes, que los medicamentos en estudio deben presentar equivalencia clínica (*clinical equipoise*), y que se debe tener una certeza razonable de que los participantes no tendrán preferencia por alguno de los medicamentos.

Quizás ha llegado la hora de que la regulación europea admita la modificación o exención del CI de los participantes para ciertos ensayos de bajo nivel de intervención claramente pragmáticos. La alternativa es seguir como estamos ahora, donde clínicos y gestores ignoran qué medicamento es el más efectivo y eficiente de entre los disponibles para muchas patologías.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reglamento (UE) N.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. Diario Oficial de la Unión Europea, 27 de mayo de 2014. L158/1-76. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>
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. BOE núm. 307, de 24 de Dic de 2015, 121923-64. <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>
3. Prieto E, Portolés A. Aspectos metodológicos y éticos de los ensayos clínicos en conglomerados. En: Luces y sombras de la investigación clínica. Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). Triacastela, Madrid 2013. Pags: 217–40. <https://www.fundaciogri-fols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica>
4. Mosis G, Dieleman JP, Stricker BCh, van der Lei J, Sturkenboom MC. A randomized database study in general practice yielded quality data but patient recruitment in routine consultation was not practical. *J Clin Epidemiol* 2006;59:497-502.
5. van Staa TP, Dyson L, McCann G, et al. The opportunities and challenges of pragmatic point-of-care randomised trials using routinely collected electronic records: evaluations of two exemplar trials. *Health Technol Assess* 2014;18:1-146.
6. Dal-Ré R, Avendaño-Solà C, Bloechl-Daum B, de Boer A, Eriksson S, Fuhr U, et al. Low-risk pragmatic trials do not always require participant's informed consent. *BMJ* 2019;364: l 1092.
7. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967;20:637-48.
8. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015;350:h2147.
9. Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med* 2018;16:49.
10. Carcas AJ, Abad Santos F, Sánchez Perruca L, Dal-Ré R. Historia clínica electrónica en los ensayos de efectividad con medicamentos integrados en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:452-7.
11. Murad MH, Katabi A, Benkhadra R, Montori VM. External validity, generalisability, applicability and directness: a brief primer. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018;23:17-9.
12. Janiaud P, Dal-Ré R, Ioannidis JP. A survey of recently published pragmatic randomized controlled trials. *JAMA Intern Med* 2018;178:1278-80.
13. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
14. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans. Geneva. 2016. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
15. Dal-Ré R, Abad-Santos F, Avendaño-Solà C. Modificaciones y exenciones del consentimiento informado y las guías Council for International Organizations of Medical Sciences. *Med Clin (Barc)* 2019;152:78-79.

## Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

El próximo 2 de octubre se celebrará en Madrid la Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica: "Investigación Traslacional e Implementación de la Farmacogenética en el SNS"

<http://www.se-fc.org/index.php>

## Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

El próximo 25 de noviembre se celebrará en Madrid la Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm): "*Retos de la investigación no comercial con medicamentos*". La Jornada es organizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), y tendrá lugar en la AEMPS.

En breve podrá consultarse el programa de la misma en <https://www.aemps.gob.es/> y en <http://www.se-fc.org/index.php>

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi