

**TESI DOCTORAL**

**OBTENCIÓ DEL CONSENTIMENT INFORMAT  
EN ASSAIGS CLÍNICS: PROCÉS D'OBTENCIÓ,  
COMPRENSIÓ I PERCEPCIONS DELS PACIENTS**

---

Doctorant: Pilar Hereu Boher

Director de Tesi: Josep Maria Arnau de Bolós

Tutor: Xavier Vidal Guitart



Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Programa de Doctorat de Farmacologia

BARCELONA, 2015



## AGRAÏMENTS

---





# ÍNDIX

<b>1</b>	<b>ABREVIATURES</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>ÍNDIX DE TAULES</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>ÍNDIX DE FIGURES</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>INTRODUCCIÓ</b>	<b>13</b>
<b>4.1</b>	<b>Els assaigs clínics en la recerca clínica</b> .....	<b>16</b>
	4.1.1 Estudis observacionals i estudis d'intervenció. Medicina basada en proves .....	19
	4.1.2 Els assaigs clínics.....	22
<b>4.2</b>	<b>El consentiment informat en els assaigs clínics</b> .....	<b>47</b>
	4.2.1 Codis ètics internacionals. Els principis de la Bioètica.....	48
	4.2.2 La legislació i normatives del consentiment informat en els assaigs clínics.....	54
	4.2.3 El consentiment informat en les guies per elaborar un protocol d'assaig clínic: la guia <i>SPIRIT</i> ....	64
	4.2.4 La recerca sobre el consentiment informat en els assaigs clínics .....	66
<b>5</b>	<b>JUSTIFICACIÓ</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>OBJECTIUS</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>MATERIAL I MÈTODE</b>	<b>87</b>
<b>7.1</b>	<b>Disseny</b> .....	<b>87</b>
<b>7.2</b>	<b>Àmbit</b> .....	<b>87</b>
<b>7.3</b>	<b>Període d'estudi</b> .....	<b>87</b>
<b>7.4</b>	<b>Criteris d'inclusió i exclusió</b> .....	<b>87</b>
<b>7.5</b>	<b>Identificació dels pacients i dels investigadors</b> .....	<b>88</b>
<b>5.6</b>	<b>Càlcul mostral</b> .....	<b>88</b>

<b>5.7 Recollida de dades</b> .....	<b>88</b>
5.7.1 Qüestionari i plantejament de l'entrevista als pacients.....	88
5.7.2 Qüestionari i plantejament enquesta als investigadors.....	90
<b>5.8 Variables de l'estudi</b> .....	<b>90</b>
5.8.1 Dades dels pacients.....	90
5.8.2 Dades dels assaigs clínics.....	91
5.8.3 Dades dels Fulls d'Informació als Pacients .....	92
5.8.4 Dades de l'entrevista als pacients .....	92
5.8.5 Dades de l'enquesta als investigadors .....	94
5.8.6 Anàlisi de les dades .....	96
<b>6. RESULTATS</b>	<b>98</b>
<b>6.1 Descripció de la població d'estudi. Pacients i investigadors</b> .....	<b>98</b>
6.1.1 Pacients de l'estudi.....	98
6.1.2 Investigadors de l'estudi .....	111
<b>6.2 Descripció dels protocols d'assaigs clínics, fulls d'informació als pacients, investigadors principals i dades genèriques de l'entrevista dels pacients entrevistats</b> .....	<b>112</b>
6.2.1 Descripció dels protocols d'assaigs clínics.....	112
6.2.2 Descripció dels Fulls d'Informació als Pacients .....	117
6.2.3 Dades genèriques de les entrevistes.....	121
<b>6.3 Resultats de l'entrevista als pacients</b> .....	<b>124</b>
6.3.1 Procés d'obtenció del consentiment informat.....	124
6.3.2 Coneixements dels pacients.....	130
6.3.3 Percepcions dels pacients .....	134
6.3.4 Avaluació de la variabilitat i els factors associats al grau de coneixement i les percepcions dels pacients .....	143
<b>6.4 Resultats de l'enquesta als investigadors</b> .....	<b>154</b>
6.4.1 Motius dels pacients per participar en l'assaig clínic .....	154
6.4.2 Aspectes generals del procés de sol·licitud del consentiment informat.....	155
6.4.3 Preguntes formulades pels pacients .....	157
6.4.4 Aspectes de la informació escrita o full d'informació al pacient.....	158
6.4.5 Aspectes de la informació verbal de l'investigador.....	160
6.4.6 Aspectes de la comprensió del pacient .....	162
6.4.7 Sugeriments globals al procés de sol·licitud del consentiment informat.....	163

<b>7. DISCUSSIÓ</b>	<b>165</b>
7.1.1 Resultats principals.....	165
7.1.2 Contextualització dels resultats i forteses de l'estudi .....	168
7.1.3 Limitacions de l'estudi.....	182
7.1.4 Implicacions pràctiques per als CEIC .....	189
7.1.5 Línies de recerca futures .....	191
7.1.6 Una reflexió personal. Període 2007-2014.....	193
<b>8. CONCLUSIONS</b>	<b>196</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>201</b>

## 1 ABREVIATURES

AC	Assaig clínic
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
EFGCP	<i>European Forum of Good Clinical Practice</i>
BPC	Normes de Bona Pràctica Clínica
CEI	Comitè d'Ètica d'Investigació
CEIC	Comitè d'Ètica de la Investigació Clínica
CIOMS	<i>Council for International Organization of Medical Sciences</i>
CCEE	Consultes Externes
CI	Consentiment Informat
ECRIN	European Clinical Research Infrastructures Network
EEUU	Estats Units d'Amèrica
HUVH	Hospital Universitari Vall d'Hebron
ICH	<i>International Council for Harmonization</i>
IF	Indústria farmacèutica
IP	Investigador principal
ISCIII	<i>Instituto de Salud Carlos III</i>
IQR	Rang interquartílic
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food an Drug Administration</i>
FIP	Full d'informació al pacient
MI	Medicament en Investigació
NCF	Normes de Correcta Fabricació
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organització Mundial de la Salut
PNT	Procediments Normalitzats de Treball
SEFC	Sociedad Española de Farmacología Clínica

## 2 ÍNDEX DE TAULES

Taula 1.	Aspectes dels projectes de recerca valorats i relacionats amb els Diferents Principis de la Bioètica.	52
Taula 2.	Contingut del FIP segons l'Annex 6 del RD 561/93.	55
Taula 3.	Requisits de les Normes de Bona Pràctica Clínica sobre la informació en el procés de consentiment informat.	63
Taula 4.	Nombre de pacients potencials i AC per servei i patologia.	102
Taula 5.	Característiques demogràfiques dels pacients entrevistats.	105
Taula 6.	Característiques dels pacients entrevistats.	106
Taula 7.	Taula comparativa de les característiques dels pacients entrevistats, pacients exclosos i del total de pacients potencial.	108
Taula 8.	Proporció de pacients entrevistats/exclusos en les patologies i serveis més freqüents entre els pacients potencials.	110
Taula 9.	Descripció del nombre de serveis, AC i IP dels pacients potencials i pacients entrevistats.	112
Taula 10.	Característiques dels AC dels 140 pacients entrevistats.	114
Taula 11.	Taula comparativa de les característiques dels AC dels pacients potencials i pacients entrevistats.	116
Taula 12.	Constància de diversos aspectes del procés del CI o de l'AC en el FIP.	118
Taula 13.	Concordança entre l'objectiu principal de l'AC especificat al protocol i al FIP en els pacients entrevistats.	120
Taula 14.	Concordança entre persona entrevistada i persona que signa el CI.	121
Taula 15.	Aspectes del procés del CI relacionats amb la signatura del document de CI.	125
Taula 16.	Aspectes del procés del CI relacionats amb el FIP.	126

Taula 17. Persones que van participar en el procés d'informació als pacients entrevistats que van rebre una explicació verbal.	128
Taula 18. Preguntes formulades pels pacients a la persona que els va informar.	129
Taula 19. Coneixement dels pacients sobre diversos aspectes de l'AC.	131
Taula 20. Freqüència i gravetat dels possibles efectes perjudicials del tractament que s'investiga segons els 63 pacients que si creuen es poden produir.	133
Taula 21. Possibles beneficis de participar en l'AC descrits pels pacients mitjançant una pregunta oberta.	135
Taula 22. Coses que ofereix la seva participació en l'AC mitjançant una pregunta tancada.	136
Taula 23. Inconvenients descrits pels pacients mitjançant una pregunta oberta.	137
Taula 24. Percepcions dels pacients sobre la seva participació en l'AC.	138
Taula 25. Percepcions dels pacients sobre la seva decisió de participar en l'AC i la informació rebuda.	139
Taula 26. Comparació de la comprensió referida pels pacients de la informació del FIP i de la informació global rebuda.	140
Taula 27. Motius per participar en l'AC segons els pacients en pregunta oberta.	141
Taula 28. Motiu principal per participar en l'AC segons els pacients en pregunta tancada.	142
Taula 29. Coneixement dels pacients segons l'edat del pacient.	144
Taula 30. Coneixement dels pacients segons el sexe.	145
Taula 31. Coneixement dels pacients segons el nivell educatiu.	145
Taula 32. Percentatge de qui signa el CI segons l'edat i anys d'escolarització del pacient.	147
Taula 33. Percentatge de a qui es fa l'entrevista segons edat i anys d'escolarització del pacient.	148

Taula 34. Coneixements dels pacients segons la urgència d'aplicació del tractament avaluat.	149
Taula 35. Coneixements dels pacients segons el risc vital en el moment del consentiment.	150
Taula 36. Coneixements dels pacients en AC no urgents segons el moment de la signatura del CI.	151
Taula 37. Coneixements dels pacients en AC no urgents segons la lectura del FIP.	152
Taula 38. Coneixement segons el interval de temps entre signatura del CI i entrevista.	153
Taula 39. Motius dels pacients per participar en un AC referits pels investigadors.	155
Taula 40. Conductes dels pacients durant el procés del CI en AC referides pels investigadors.	156
Taula 41. Preguntes formulades pels pacients inclosos en l'AC referides pels investigadors.	158
Taula 42. Valoració del FIP per part de l'investigador.	159
Taula 43. Aspectes millorables del FIP referits pels investigadors.	159
Taula 44. Importància relativa dels aspectes de l'AC en la informació verbal al pacient referida per l'investigador.	160
Taula 45. Comprensió dels pacients referida per l'investigador.	162
Taula 46. Sugeriments de millora del procés del CI referits pels Investigadors.	164

### 3 ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1. Tipus d'estudis en la recerca clínica.	18
Figura 2. Flux de pacients identificats en l'estudi.	100
Figura 3. Interval entre data inclusió del pacient en l'AC i data de l'entrevista.	122
Figura 4. Mètode d'assignació del tractament d'estudi segons les respostes dels pacients inclosos en AC aleatoritzats.	132
Figura 5 . Mediana i rang interquartílic del rang de la importància assignada a cada un dels 12 ítems pels investigadors en relació a la informació que es dona als pacients.	161



## 4 INTRODUCCIÓ

La recerca en el camp de les ciències de la salut o recerca biomèdica té com a objectiu generar nou coneixement que permeti millorar la salut de la població. El coneixement de la fisiopatologia de la malaltia, el descobriment de noves dianes terapèutiques, l'avaluació de nous mètodes diagnòstics, o l'avaluació d'estratègies profilàctiques o terapèutiques, són alguns dels elements que componen aquest gran i complex entramat de la recerca biomèdica. En aquest context, es fa difícil fer una classificació simple, útil e inequívoca de la recerca biomèdica: en general es parla de recerca bàsica o de laboratori, de recerca clínica i recerca epidemiològica quan ens referim a individus i a poblacions respectivament, i de recerca en serveis sanitaris o recerca avaluativa.

Malgrat la recerca biomèdica ha contribuït de manera clara a una millora dels resultats en salut, actualment hi ha preocupació per la dificultat en assolir de manera eficient aquesta translació del coneixement. El gran desenvolupament de disciplines bàsiques noves com la biologia molecular, la genòmica o la proteòmica, no s'ha traduït fins al moment en una modificació substancial de la pràctica clínica assistencial. Els Estats Units d'Amèrica (EEUU), el país que dedica més recursos a la recerca biomèdica, i Europa s'han fet ressò d'aquesta preocupació.(1) Alguns autors parlen del nomenat "cisma" entre la recerca bàsica i la recerca clínica. La introducció del terme *recerca translacional*, que fa referència a la necessitat de portar els coneixements generats en la recerca bàsica a prevenir i tractar els problemes que es detecten en la pràctica clínica, podria traduir aquesta necessitat.

La recerca biomèdica, pel fet de ser una recerca que afecta als éssers humans, té moltes dimensions i una complexitat tant pels que fa als aspectes metodològics, com pel que fa als aspectes legals i ètics. Malgrat les consideracions són diverses, totes estan molt relacionades i cal considerar-les de manera conjunta. A més, la possibilitat de fer recerca no només amb els pacients, sinó amb les seves dades clíniques personals o amb les seves

mostres biològiques, també contribueix a incrementar les possibilitats de fer recerca i els reptes que això comporta.

Una primera aproximació necessària, no sempre fàcil en la pràctica real, és preguntar-se què és la recerca? Entenem la recerca com un procés sistemàtic, organitzat i objectiu que té l'objectiu de respondre una pregunta. Es diu que és *sistemàtic* en tant que es tracta d'un procés en el que, aplicant el mètode científic, se segueixen sempre unes passes: s'identifica un problema, es revisa la informació prèvia sobre el mateix, es formula una hipòtesi i un objectiu, i es recull de manera sistemàtica una informació que, un cop analitzada e interpretada, permetrà arribar a unes conclusions que caldrà difondre a la comunitat científica. Es parla de procés organitzat en tant que els investigadors que porten a terme el projecte de recerca segueixen els procediments descrits en un protocol d'estudi. I finalment, es diu que és un procés objectiu en tant que les conclusions a les que s'arriba deriven de dades observades i recollides de manera objectivable, no sotmeses a valoracions subjectives (2)

En general entenem la recerca clínica, aquella en la que participen pacients o voluntaris sans, com una disciplina que té com a objectiu últim la generació de nou coneixement que permeti millorar la cura dels pacients ja sigui en la seva vessant de diagnòstic, de prevenció o de tractament. El que entenem avui per recerca clínica ha passat al llarg de la història de la humanitat de tenir una concepció negativa, no acceptada per la moral imperant, a ser considerada una disciplina necessària i molt valorada, tant en el si de la comunitat mèdica com en la població general. La tesi clàssica assumia que el metge estava obligat a buscar el major benefici del seu pacient i que aquesta era la única manera d'avançar en la millora del coneixement. No és fins a finals del segle XIX i principis del segle XX que s'introdueix la necessitat de la recerca clínica per avaluar les estratègies de tractament abans de ser incorporades en la pràctica clínica. (3)

A dia d'avui, el plantejament d'un projecte de recerca clínica ha de respondre a exigències metodològiques, legals i ètiques, entre altres. Per una banda, es

considera que la recerca ha de complir amb els requisits del mètode científic, que es traduiran en l'obtenció de dades objectives de manera reproduïble, la interpretació dels resultats segons una lògica adequada, i la formació i verificació d'hipòtesis. Per altra banda, la implicació de persones en la recerca clínica i la importància de la mateixa en el desenvolupament de noves estratègies diagnòstiques o terapèutiques (medicaments o productes sanitaris) han condicionat el desenvolupament d'una legislació que busca donar garanties tant a les persones que participen en la recerca com a les persones que es beneficiaran en el futur del nou coneixement. I per últim, el plantejament dels aspectes ètics de la recerca amb l'objectiu principal de protegir les persones que participen en la mateixa: vetllar pel compliment dels principis ètics de la recerca biomèdica postulats en diversos documents reconeguts internacionalment, un d'ells la Declaració de Hèlsinki.(4)

És fruit dels excessos del passat que s'ha arribat a establir de manera clara, principalment a partir de la segona guerra mundial, la necessitat que tots els projectes de recerca, abans de ser portats a terme, hagin de ser avaluats per un Comitè d'Ètica de la Investigació Clínica (CEIC): un CEIC ha de donar garanties públiques que el projecte de recerca compleix amb els requisits metodològics, ètics i legals anteriorment esmentats. La Llei de Recerca Biomèdica de l'any 2007(5) introdueix el terme de Comitè d'Ètica de la Investigació (CEI), però atès que aquesta llei no està encara desenvolupada, en la present tesi ens referirem en endavant als CEIC.

Així doncs, la coexistència de la recerca clínica i la pràctica clínica no sempre ha estat clara i fàcil. I de ben segur, avui dia hi ha diversitat d'opinió al respecte: des dels autors que perceben la recerca clínica com a un imperatiu ètic dels professionals sanitaris fins als que posen en dubte la compatibilitat del paper de metge d'un pacient i d'investigador d'un estudi de recerca. En la mateixa Declaració de Hèlsinki, considerada un document de referència de la ètica en la pràctica de la recerca clínica, es fa palès aquest possible conflicte. El fet és que la incertesa, el motor de la generació de preguntes a resoldre en el camp de la ciència biomèdica, està present de manera molt clara en la

recerca clínica, però també, i de manera no tant explícita, en la pràctica diària de la tasca assistencial dels metges, malgrat les implicacions ètiques són diferents en els dos escenaris.

Les possibilitats obertes en la recerca clínica a dia d'avui venen marcades pels avenços científics en el coneixement i els avenços tecnològics com a eines de recerca. No obstant, totes aquestes possibilitats suposen reptes metodològics, ètics i legals que la comunitat científica, entre altres, haurà de saber resoldre.

#### 4.1 Els assaigs clínics en la recerca clínica

El gran desenvolupament de la recerca clínica, entesa com els estudis de recerca que es fan en els éssers humans (tant en voluntaris sans com en pacients), ha tingut lloc al llarg del segle XX. La generació de nou coneixement en el camp de la recerca clínica requereix definir bé en primer lloc el tipus de pregunta que es vol respondre, i valorar quin tipus de recerca és la més adient per a poder-la respondre. La pregunta de recerca hauria de complir algunes característiques (2):

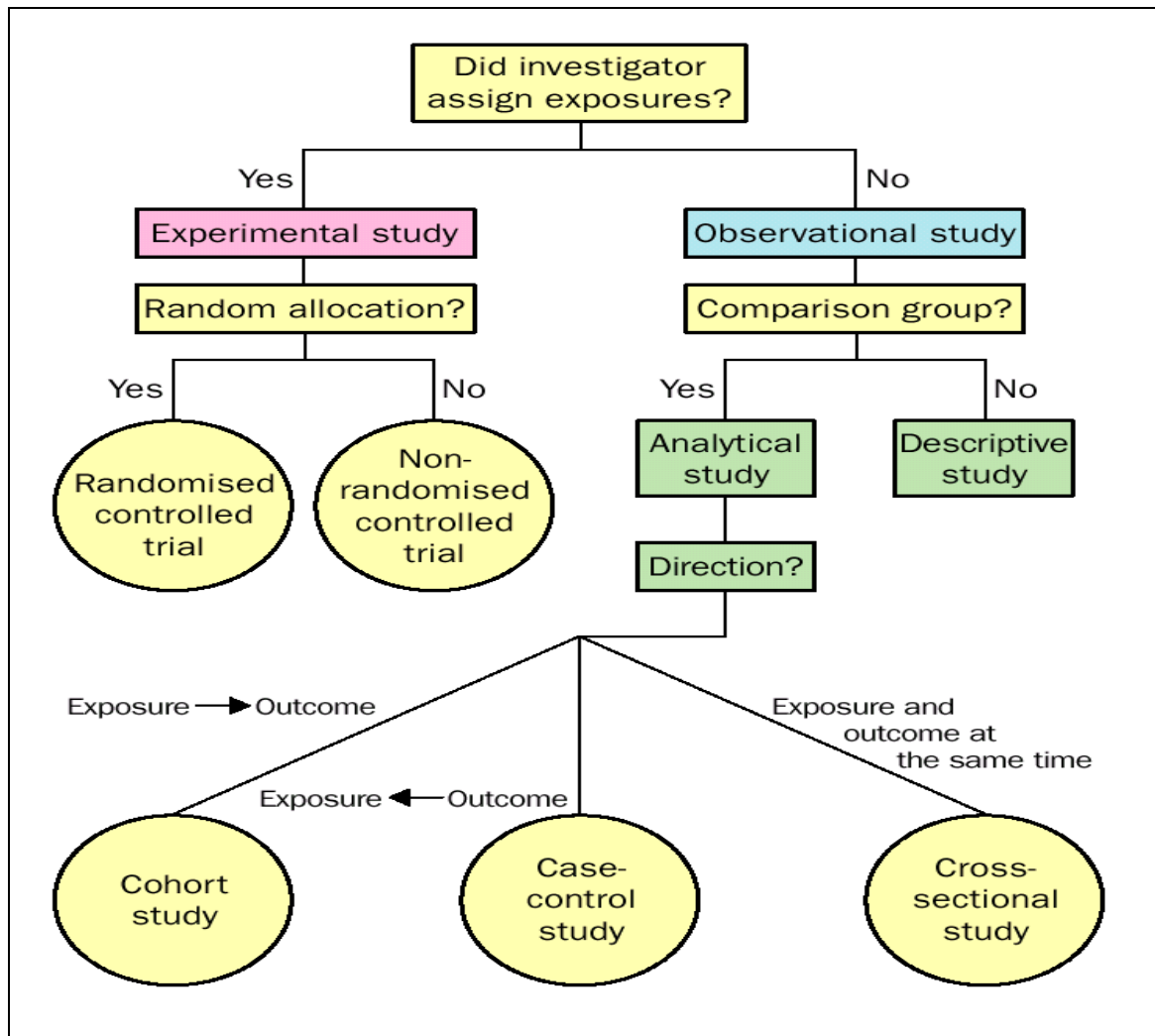
- **Rellevància:** el coneixement generat per la recerca ha de ser en benefici dels pacients, la comunitat o la societat, i d'importància teòrica o amb una aplicació pràctica.
- **Factibilitat o viabilitat:** cal valorar la factibilitat de portar a terme l'estudi de recerca en termes de disponibilitat de temps, disponibilitat de les persones que hi participarien, disponibilitat de l'equip e instal·lacions necessàries, experiència de l'equip investigador, o costos.
- **Ètica:** la realització de la recerca ha de ser coherent amb els principis bàsics de la bioètica.

Així com en la biologia es diu que l'anatomia marca la funció, en la recerca el disseny dels estudis marca les seves capacitats de respondre les preguntes plantejades. Disposem de diversos tipus de disseny i els investigadors han

d'escollir el més adient en base a la pregunta a resoldre i als medis disponibles (Vegeu la figura 1). (6)

En general, es fa una primera classificació de la recerca clínica segons el grau de control de l'investigador respecte l'element objecte d'avaluació, és a dir, segons si la investigació condiona o no el tractament del pacient o participant en l'estudi. Per una banda, hi ha els estudis anomenats observacionals, que són aquells en els que l'investigador no fa cap intervenció al pacient pel fet de participar en l'estudi de recerca, sinó que només observa i recull informació d'interès del pacient en el context de la pràctica clínica habitual. Per altra banda, hi ha els estudis d'intervenció, que són aquells en els que l'investigador exerceix un control en l'assignació de la intervenció avaluada, és a dir, modifica d'alguna manera la cura del pacient pel fet d'estar en un estudi de recerca.

Figura. 1 Tipus d'estudis en la recerca clínica (referència bibliogràfica núm. 6)



Malgrat la classificació de la recerca té moltes limitacions, per exemple el possible solapament, els dos tipus de recerca i els seus diversos dissenys tenen les seves fortaleeses i limitacions. Cal escollir quin és el tipus de recerca més eficient per respondre la pregunta i el que dóna més garanties de no equivocar-nos.

#### 4.1.1 Estudis observacionals i estudis d'intervenció. Medicina basada en proves

Dins la recerca clínica observacional, es classifiquen els tipus d'estudi segons alguns elements clau del seu disseny. Un d'ells és l'existència o no d'un grup control, és a dir, segons l'estudi plantegi o no una comparació formal que permeti buscar i confirmar associacions entre dos o més paràmetres avaluats. Són els estudis analítics. Per contra, parlem d'estudis descriptius quan els estudis no tenen un grup control, i per tant no es pot anar més enllà de la pura descripció de la informació sense confirmar possibles associacions.

Entre els estudis observacionals analítics, aquells que inclouen un grup control, diferenciem dos tipus d'estudis segons la relació temporal entre els factors avaluats: el factor d'exposició i el resultat o malaltia (5). Parlem d'estudi transversal quan s'obtenen totes les dades dels subjectes de l'estudi de manera simultània en un únic moment temporal, sense que hi hagi una seqüència temporal entre elles; és per aquest motiu que els estudis transversals no permeten avaluar una possible relació de causalitat. Per contra, parlem d'estudis longitudinals quan les dades dels subjectes d'estudi es registren en diferents moments temporals, permetent així l'avaluació d'una possible associació o relació de causalitat. Entre els estudis longitudinals, tenim estudis amb una direcció temporal que va de la causa o factor d'exposició avaluat cap al desenllaç o resultat (serien els anomenats estudis de cohorts), i estudis que parteixen del desenllaç o resultat i van cap al factor d'exposició (com els estudis de casos i controls). Els estudis de cohorts poden ser estudis prospectius, quan la identificació dels subjectes d'estudi i l'avaluació de la informació d'exposició és posterior al inici de l'estudi de recerca, o bé estudis retrospectius, quan l'exposició i el resultat ja han passat en el moment d'iniciar l'estudi. En canvi, els estudis de casos i controls són estudis retrospectius on a partir dels subjectes d'estudi identificats com a casos i controls, s'obté i s'avalua informació de manera retrospectiva sobre els factors d'exposició avaluats.

Els estudis descriptius, aquells que no tenen un grup control, no preveuen una comparació formal, sinó que s'exposa amb finalitat purament descriptiva una informació d'una sèrie de variables en una població d'estudi (7). Generalment són estudis inicials en un nou camp de recerca, que aporten informació que permetrà elaborar hipòtesis a valorar en estudis posteriors més rigorosos. Malgrat la seva simplicitat a priori, cal ser curosos en la descripció del seu objecte d'estudi: cal definir bé la població d'estudi, el període temporal, el lloc, així com el motiu de l'estudi i el què aportarà l'estudi en l'estat del coneixement. Els estudis descriptius inclouen la descripció de casos individuals (*case report*), les sèries de casos quan s'agreguen dades de diversos individus, les tasques de vigilància epidemiològica (que han permès per exemple eradicar la verola), i els estudis de correlació ecològica, on es busca la relació d'associació entre factors d'exposició i resultats no en individus sinó en poblacions. Així doncs, el seu ús i valor és sobretot en el camp de l'estudi de tendències poblacionals, com per exemple les epidèmies, la planificació dels serveis sanitaris, o en la generació d'hipòtesis de causalitat que hauran de ser contrastades amb altres dissenys.

Entre els estudis d'intervenció, es diferencia els tipus d'estudi segons el mètode d'assignació de les intervencions que reben les persones que participen en l'estudi. Parlem d'assaig clínic (AC) aleatoritzat quan la intervenció que rep un pacient concret ve determinada per l'assignació aleatòria o l'atzar. L'aleatorització ens permet minimitzar el biaix de selecció ja que ens garanteix, amb bastanta certesa, la comparació de grups de pacients molt similars i que només es diferencien en la intervenció rebuda motiu d'estudi. Per aquest motiu, els AC aleatoritzats es consideren una de les eines en el camp de la recerca clínic amb més potencial per a avaluar l'eficàcia de les intervencions terapèutiques o preventives que s'utilitzen en la pràctica clínic assistencial.

En la resta d'estudis d'intervenció, el protocol d'estudi marca com ha de ser el tractament de les persones que participen en l'estudi de recerca, però el mètode d'assignació del tractament no és l'aleatorització sinó, per exemple, un mètode d'assignació seqüencial. Aquest fet condiciona que les possibilitats



d'error a l'hora d'avaluar e interpretar els resultats d'aquests tipus d'estudi són majors: la manca d'aleatorització dels tractaments avaluats amplia la possibilitat de biaixos i fa més difícil poder establir una relació causa/efecte entre la intervenció avaluada i els resultats observats.

Tant els estudis observacionals com els estudis d'intervenció, inclosos els AC aleatoritzats, formen part de la recerca clínica que treballa amb dades primàries. Existeix un altre tipus de recerca que treballa amb les dades generades a partir d'altres estudis, per exemple les revisions sistemàtiques o les metanàlisis. Uns i altres tipus de recerca, amb els seus avantatges i les seves limitacions, aporten unes proves (evidència) complementàries útils per a la presa de decisions en la cura dels pacients.

Hi ha hagut diferents iniciatives per elaborar una gradació de l'evidència en base als diferents tipus de recerca. La medicina basada en la proves (*evidence based medicine*) és la pràctica de la medicina basada en la integració de l'experiència del metge amb la millor de les proves disponibles aportades per la recerca clínica sistemàtica. El terme s'ha desenvolupat durant la segona meitat del segle XX en el context de la presa de decisions en la cura del malalt concret, però també amb una vessant més poblacional i en el context de la formació (8). Diversos autors han treballat per definir una gradació de la qualitat de l'evidència que sigui útil per definir la fortalesa de les recomanacions que se'n derivin. Exemples en són la classificació de la *US Preventive Service Task Force* (9) i la del *Center for Evidence-based Medicine d'Oxford* (8). Més recentment, altres grups com el *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) Working Group* (10) han desenvolupat una nova metodologia per a l'avaluació de la qualitat de la evidència i l'elaboració de recomanacions per als clínics: els autors defineixen alguns factors que limiten la qualitat de l'evidència derivada d'estudis aleatoritzats (com aspectes de disseny dels estudis, la inconsistència dels resultats, la evidència indirecta, la imprecisió, o el biaix de publicació) i alguns factors que poden augmentar-la en el context dels estudis observacionals (gran magnitud de l'efecte o el gradient dosi/resposta).

## 4.1.2 Els assaigs clínics

### 4.1.2.1 Situació en el context

L'AC és el mètode considerat "patró or" ("*gold standard*") en la generació del coneixement per a la presa de decisions sobre intervencions terapèutiques o preventives. En el context de la medicina basada en proves, la definició d'AC fa referència a la seva definició metodològica, i es parla d'AC com a sinònim d'AC aleatoritzat. Concretament es defineix l'AC com "un experiment epidemiològic en el que els subjectes en una població són assignats aleatòriament a diferents grups, habitualment denominats grup experimental (o d'estudi) i grup control, per rebre o no rebre un procediment, maniobra o intervenció amb finalitat preventiva o terapèutica. Els resultats són avaluats per la comparació rigorosa de freqüència de malaltia, mort, recuperació u altres resultats en el grup experimental i en el grup control."(11)

D'altra banda, els AC són els estudis més importants en el camp del desenvolupament dels nous medicaments i altres tecnologies sanitàries com poden ser els productes sanitaris. En aquest sentit, cal esmentar que existeix una definició legal de l'AC amb medicaments que va més enllà de la purament metodològica ja esmentada: el Real Decret 223/04 d'AC (12), la legislació espanyola vigent a dia d'avui en aquesta matèria, defineix l'AC com a tota investigació efectuada en éssers humans dirigida a determinar o confirmar els efectes clínics, farmacològics i/o altres efectes farmacodinàmics, i/o estudiar l'absorció, distribució y excreció d'un o diversos medicaments en investigació amb la finalitat de determinar la seva seguretat i/o eficàcia(12). No obstant, actualment la legislació espanyola d'AC està en procés de revisió i es preveu la publicació d'un nou Real Decret que incorpori les principals novetats introduïdes pel Reglament Europeu d'AC publicat durant l'any 2014(13).

El desenvolupament dels AC i la seva difusió ha tingut un creixement molt rellevant al llarg de la segona meitat del segle XX i el seu nombre ha anat

augmentant en el nostre entorn de manera progressiva. Les dades procedents de les agències reguladores, amb responsabilitats en el desenvolupament de medicaments i dels AC, així ho indiquen: el nombre de sol·licituds d'avaluació d'AC a l'*Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) durant el 2013 va ser de 795, de les quals 759 van ser autoritzades (14). Durant el període 2007-2012 s'ha documentat a Europa una disminució del 18% el nombre d'AC autoritzats, mentre que a Espanya, s'ha documentat un augment del 3% anual, principalment degut a un increment dels AC de promoció independent amb finançament de fons públic (15).

L'Agència Europea del Medicament (EMA, *European Medicines Agency*), en la seva tasca d'avaluació i registre de nous medicaments ha rebut 551 sol·licitud d'assessorament científic i suport en l'elaboració de protocols d'AC de nous medicaments (el que representa un augment del 13% respecte l'activitat d'assessorament en l'any previ) (16). Malgrat l'elevat nombre d'AC realitzats, s'ha documentat una lleugera reducció en els darrers anys, atribuïda en part per alguns a l'aplicació de la Directiva Europea d'assaigs clínics de l'any 2001. (17)

A dia d'avui, els AC també representen una proporció molt important dels estudis de recerca biomèdica publicats en els revistes científiques biomèdiques. El primer AC publicat va ser un estudi aleatoritzat que avaluava l'eficàcia de l'estreptomina en el tractament de la tuberculosi dut a terme per AB Hill. (18).

Els registres públics d'AC també mostren un nombre molt elevat d'estudis: el registre públic Eudra-CT (19), registre dels estudis d'intervenció amb medicaments a Europa i en actiu des del 2004, disposa en aquest moment de dades de més de 24.000 AC. El registre més important des del punt de vista quantitatiu però és el registre d'estudis clínics del *National Institutes of Health* (NIH) d'EEUU ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)), el qual inclou actualment 203.118 estudis clínics a més de 191 països. Dels estudis registrats al [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), a data

de novembre de 2015, un 80% són estudis d'intervenció, essent 103.035 AC amb medicaments.(20)

La major part dels AC amb medicaments són desenvolupats per la indústria farmacèutica: dels AC autoritzats per l'AEMPS l'any 2013, aproximadament un 80% van ser promoguts per la indústria farmacèutica. (14) La proporció d'AC de promoció independent s'ha mantingut constant entre 2007-2012 en el registre europeu Eudra-CT,(15) al voltant del 20%, mentre que a Espanya la proporció dels AC de promoció independent va anar en augment durant uns anys (del 23% al 2007 al 27% al 2012) amb una disminució al 21% durant el 2013. (14)

El desenvolupament de medicaments és un procés llarg que té com a objectiu final disposar d'una informació sobre l'eficàcia i seguretat del medicament que permeti establir una relació benefici/risc favorable. A part de valorar aspectes del medicament com la qualitat, la identificació i el subministrament de la informació necessària per al pacient, les agències reguladores responsables de l'autorització dels medicaments han de valorar els resultats dels diversos AC fets en les diverses fases del desenvolupament del medicament. (21)

Habitualment es parla de 4 fases del desenvolupament del medicament: les fases I, II i III fan referència al desenvolupament abans de la comercialització del medicament, i la fase IV un cop el medicament ja està comercialitzat. Cada fase té uns objectius diferents, i en conseqüència els dissenys dels estudis també poden variar en les diferents fases.

Els AC de fase I tenen com a objectiu principal avaluar la seguretat i les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques del medicament. Habitualment es fan en un nombre reduït de voluntaris sans, o a vegades en pacients (principalment en algunes disciplines com l'Oncologia). Aquesta primera fase és especialment crítica ja que, es basen en la informació de la fase pre-clínica de desenvolupament, cal definir quines seran les dosis que podran ser avaluades en els primers estudis en humans, els anomenats estudis *First in human*, pels quals les agències reguladores com l'EMA han elaborat

unes guies científiques específiques. (22) Els AC de fase II tenen l'objectiu d'obtenir una primera informació preliminar sobre l'eficàcia del medicament, establir les dosis adequades per ser avaluades en les fases posteriors del desenvolupament i obtenir més dades de seguretat. Els assaigs de fase III tenen com a objectiu principal avaluar de manera confirmatòria l'eficàcia i seguretat del medicament, amb un número més elevat de pacients i generalment sempre amb AC controlats i aleatoritzats. Els AC de fase IV són aquells que es fan amb els medicaments ja comercialitzats. Malgrat no hi ha un consens clar en la definició de les fases dels AC, els objectius dels estudis de fase IV poden ser, entre altres, avaluar el medicament en la indicació ja autoritzada (considerat un AC fase IV per la AEMPS) o bé en una indicació diferent en la autoritzada (considerat AC fase III per la AEMPS). Dels AC autoritzats per l'AEMPS l'any 2013 només un 11% van ser considerats AC de fase IV (14)

Una altra consideració sobre els AC és el seu grau d'aproximació a les condicions de pràctica clínica, és a dir, el seu caràcter més explicatiu o bé més pragmàtic. Ja s'ha comentat que els AC són considerats el patró or per avaluar l'eficàcia de les intervencions, i que en el desenvolupament de medicaments per exemple, les diferents fases tenen diferents objectius. Parlem d'AC explicatius quan aquests tenen uns criteris de selecció molt exigents o tancats, amb una població d'estudi molt homogènia, i unes condicions molt estrictes de realització de l'estudi (per exemple amb uns criteris de tractament prohibits molt estrictes i uns criteris de seguiment molt acurats): són els AC que tenen per objectiu avaluar l'eficàcia en condicions "ideals" d'AC, més habituals clàssicament en les fases més inicials del desenvolupament dels medicaments. Per altra banda, hi ha els AC de caire més pragmàtics, que són aquells amb unes condicions més flexibles, més pròximes a les condicions reals de la pràctica clínica habitual, i que tenen l'objectiu d'avaluar l'efectivitat de les intervencions, més habitual en fases més tardanes del desenvolupament dels medicaments.

Així doncs, en el context dels AC i la valoració dels resultats de les intervencions, distingim tres conceptes que difereixen entre si però són complementaris. En primer lloc, quan parlem d'eficàcia d'una intervenció ens referim al grau en que una intervenció produeix un resultat beneficiós en unes condicions ideals, com pot ser en el marc d'un AC. Quan parlem d'efectivitat ens referim al grau en que una intervenció produeix un resultat beneficiós en les condicions de la pràctica clínica habitual. I per últim, entenem per eficiència el grau en que una intervenció produeix un efecte beneficiós en relació a l'esforç utilitzat per aplicar-la, en termes de recursos humans, materials o costos.(23)

El fet que una intervenció sigui eficaç en el context d'un AC no garanteix que la seva aplicació en els pacients en la pràctica clínica assistencial sigui igualment beneficiosa: les característiques dels AC que fan, per una banda, que siguin considerats el patró or en l'avaluació de les intervencions en el camp de la salut, representen, al mateix temps, algunes de les seves principals limitacions. És per aquest motiu que cada vegada s'insisteix més en la conveniència de realitzar AC que avaluin l'efectivitat de les intervencions abans ser incorporades en la pràctica clínica. Una major aproximació dels AC a les característiques reals dels pacients i les condicions de la pràctica clínica és un dels elements considerats importants per poder assolir unes guies de pràctica clínica amb més possibilitats d'èxit en la seva implementació i seguiment. (24)

Un altre aspecte rellevant dels AC és la creixent implicació i participació dels pacients i el públic general en les seves diverses fases. Des de diferents instàncies implicades en la recerca clínica, i en especial els AC, es fa èmfasi en la necessitat de millorar la implicació dels pacients en processos que van des de la prioritització de la recerca, la seva planificació, execució, disseminació de resultats i implementació (1) (25). Algunes agències reguladores com la pròpia EMA (26) en el seu procés d'avaluació dels medicaments, institucions com el NICE (27) en l'elaboració de recomanacions sobre la incorporació d'intervencions en els serveis de salut britànic, o iniciatives com AGREE (28) en l'elaboració de guies de pràctica clínica o recomanacions, disposen de

circuits i processos que incorporen les valoracions dels pacients en les seves tasques respectives.

Hi ha també diversos exemples d'iniciatives que tenen com a objectiu el desenvolupament d'AC més orientats als pacients, amb preguntes a resoldre i amb utilització de variables més rellevants per a ells. Alguns exemples són la iniciativa PCORI (*Patient centered outcome research*) (29), o la *James Lind Alliance*(30), una iniciativa establerta al Regne Unit que des de l'any 2004 treballa de manera conjunta amb pacients, cuidadors i clínics per establir les prioritats de la recerca que més interessin als pacients.

#### *4.1.2.2 Aspectes metodològics dels assaigs clínics. Fortaleses i debilitats potencials*

Com ja s'ha comentat anteriorment, els AC tenen per la seva condició d'estudis d'intervenció en humans uns aspectes metodològics que no es poden considerar de manera aïllada a altres consideracions de tipus ètic o legal. No obstant, hi ha aspectes metodològics dels AC que li són propis respecte a altres tipus de recerca com per exemple, l'aleatorització o l'emascament.

Abans d'entrar més en profunditat en els elements metodològics més rellevants dels AC, cal considerar dues qualitats o atributs que són clau tant en el plantejament com en l'avaluació dels AC: la validesa interna i la validesa externa.

- La validesa interna d'un AC és el grau en que els resultats obtinguts proporcionen una resposta correcta a la pregunta plantejada en l'objectiu de l'estudi, en la població que ha estat estudiada, i en absència de biaixos en els processos de disseny, execució i anàlisi. (31)

- Per altra banda, la validesa externa d'un AC és el grau en que els resultats de l'estudi poden ser generalitzats a altres subjectes diferents als inclosos en l'estudi. (32)

La definició de la pregunta principal d'un AC és un pas inicial i essencial en l'elecció del disseny i els elements metodològics de l'estudi. En general es considera que la pregunta de recerca ha de ser coherent amb la descripció de l'objectiu principal, i hauria d'incloure, sempre que apliqui, els elements descrits com la població d'estudi, les intervencions comparades, i els termes en que es mesurarà l'efecte de les intervencions. Una metodologia o sistema que s'ha desenvolupat per definir de manera correcta la pregunta principal d'un estudi de recerca és la coneguda amb el nom *PICO (Population-Intervention-Comparison-Outcome)*: la població d'estudi, la intervenció d'estudi, la comparació, i els resultats o *outcomes*. (33) L'objectiu principal d'un AC depèn, entre altres factors, de la informació sobre la intervenció avaluada, la població de l'estudi, i en el context de desenvolupament de medicaments, de la fase de desenvolupament del mateix.

Una vegada definida la pregunta i objectiu principals de l'AC, es defineix quines característiques ha de complir l'AC per tal d'obtenir uns resultats vàlids amb les màximes garanties d'evitar errors. Hi ha dos tipus d'error importants a considerar: en primer lloc l'error aleatori, aquell error degut a l'atzar que s'associa al fet de treballar amb una mostra d'individus i no amb tota la població sencera i a la variabilitat de les mesures. En segons lloc, l'error sistemàtic o biaix, aquell derivat del propi disseny de l'estudi, que porta a una avaluació incorrecta o no vàlida del resultat ja que afecta a la validesa interna de l'AC.

Existeixen diverses guies o recomanacions sobre els elements que cal considerar en la planificació, execució i anàlisi d'un AC. Algunes deriven de la necessitat d'harmonitzar a nivell internacional els procediments dels AC en el context del desenvolupament de medicaments, com són les guies de les ICH (*International Council for Harmonization*) (34). Altres són recomanacions generals sobre els AC: la guia SPIRIT 2013 és una guia per a l'elaboració de protocols d'AC (35), i la guia CONSORT és una guia de com publicar AC aleatoritzats (36), que s'ha anat actualitzant i ampliant per cobrir diferents tipus d'AC, per exemple AC amb intervencions no farmacològiques.(37)



Els aspectes metodològics més importants dels AC que condicionen la seva validesa interna són l'aleatorització, l'emascament, i les pèrdues de pacients en el seguiment de l'estudi, que són els primers aspectes metodològics que seguidament es comenten.

#### 4.1.2.2.1 Aleatorització

Una característica metodològica clau en l'AC és l'assignació aleatòria dels subjectes en els grups d'estudi. Es tracta d'un procediment sistemàtic i reproduïble pel qual els subjectes que participen en l'estudi es distribueixen a l'atzar en els grups de tractament. L'objectiu és assolir grups de comparació amb una distribució equilibrada de les característiques dels subjectes, tant les conegudes com les desconegudes. És necessari que siguin grups molt semblants i que la única diferència sigui la intervenció d'estudi. Això s'ha de poder demostrar en l'anàlisi dels resultats, habitualment en la Taula I dels resultats de l'AC on es descriuen les característiques basals dels grups de comparació. Hi ha diferents mètodes de generar la llista d'aleatorització, generalment per programes informàtics. Alguns mètodes d'aleatorització més sofisticats permeten assegurar un equilibri entre els grups de comparació dels factors pronòstics dels pacients considerats rellevants (aleatorització estratificada) o bé mantenir equilibri en el número de pacients entre els grups de comparació al llarg del període d'estudi (aleatorització per blocs).

Un aspecte important a tenir en compte és l'ocultació de la seqüència de la llista d'aleatorització: cal evitar que l'investigador que proposi la participació del participant en l'AC conegui el tractament que li seria assignat, i evitar així la possible influència sobre la seva inclusió final en l'estudi (evita el biaix de selecció). L'aleatorització es fa un cop s'ha valorat l'elegibilitat del pacient, s'ha obtingut el seu consentiment informat (CI), i, de manera òptima, es fa de manera centralitzada.

#### 4.1.2.2.2 Emmascarament

L'emascarament o cec és una sèrie de mesures o precaucions que es prenen amb l'objectiu que, al llarg de l'estudi, bé el pacient, el metge o ambdós, i aquells que avaluen d'alguna manera la resposta desconexen el tractament administrat. L'objectiu és evitar que les creences dels subjectes de l'estudi i els investigadors no influeixin en les decisions preses durant l'estudi i en les avaluacions dels resultats.

La necessitat d'emascarament en un AC depèn principalment del tipus de variable que s'avalua en l'estudi: l'emascarament és especialment important quan el criteri de valoració és subjectiu, és a dir, quan la variable principal de l'estudi depèn de la interpretació de l'investigador o avaluador (per exemple el dolor). Al contrari, en el cas de variables més dures (per exemple una variable clínica objectiva com la mort), la necessitat de l'emascarament és menor.

Existeixen diferents tipus d'emascarament:

- Simple cec: només el pacient no coneix quina branca de tractament se li assigna. És interessant quan l'equip cuidador necessita conèixer el tractament.
- Doble cec: ni el pacient ni l'investigador coneixen la branca de tractament.
- Triple cec: quan també l'anàlisi i l'avaluació de les dades es fa sense conèixer la intervenció dels grups.
- Avaluador cec o avaluació cega a tercers: el pacient i l'investigador coneixen el tractament assignat, però la persona encarregada d'avaluar la variable principal desconex el tractament del pacient que avalua.

#### 4.1.2.2.3 Pèrdues

El temps de seguiment, les pautes de monitorització dels participants (visites i exploracions complementàries) i la mesura de les variables d'un AC han de ser els adequats per a respondre les preguntes de l'AC i han de ser iguals en els grups de comparació. El fet que durant el seguiment de l'estudi es perdin pacients i/o la seva informació, compromet el grau de comparabilitat dels grups d'estudi que es va aconseguir a través de l'assignació aleatòria.

És important recollir el número de pacients que són pèrdues durant el seguiment, així com els motius de les mateixes: els motius de les pèrdues poden tenir relació amb la intervenció avaluada (molt sovint per efectes adversos o falta d'eficàcia), i per tant, aquest aspecte cal tenir-lo en compte de cara a l'anàlisi. El biaix que es pot derivar de les pèrdues es deu al fet que la resposta a la intervenció de l'estudi pot ser diferent en els subjectes que són pèrdues respecte als que completen l'estudi. Aquest aspecte limita la validesa interna de l'estudi.

La guia CONSORT per a la publicació dels AC insisteix en la importància de les pèrdues: recomana definir en una figura el flux de pacients de l'estudi, així com identificar clarament el número de pacients que va començar l'AC, i amb quants pacients i que informació es compta al final de l'estudi per al seu anàlisi de resultats. En aquest sentit, les recomanacions per tal de limitar els efectes de las pèrdues durant el seguiment van dirigides a: 1) intentar evitar en la mesura del possible que es produeixin, i 2) si es donen, obtenir informació suplementària que permeti avaluar les característiques d'aquests subjectes i comparar-los amb els pacients que finalitzen l'estudi.

Es consideren com a pèrdues tant les que es produeixen abans de l'aleatorització (per exemple per retirar el CI) com les que es produeixen després (abandonaments o retirades de l'assaig). Les primeres podrien tenir un efecte sobre la validesa externa de l'AC, mentre que les pèrdues posteriors a l'aleatorització podrien tenir també un efecte sobre la validesa interna de

l'estudi atès que modifiquen o alteren les condicions que aportava l'aleatorització.

Un cop comentat els aspectes que condicionen la validesa interna, es els següents apartats es comenten els aspectes més importants en relació a la validesa externa dels AC (els criteris d'elegibilitat, les condicions de seguiment de l'estudi i períodes de pre-inclusió de l'estudi) i altres aspectes metodològics rellevants.

#### 4.1.2.2.4 Població d'estudi

La població d'estudi ve determinada en primer lloc per l'àmbit de realització de l'AC: aquest aspecte pot determinar el perfil de professionals i equip investigador, el tipus de pacient, o el tipus de seguiment que es fa als pacients. El fet que l'abordatge d'una patologia es faci en un entorn hospitalari o bé en un entorn ambulatori a l'atenció primària pot condicionar la gravetat dels pacients, el tipus de tractament que reben els pacients, o els circuits i el tipus de seguiment.

Un altre aspecte important en la capacitat de generalitzar els resultats de l'AC són els criteris d'elegibilitat (criteris d'inclusió o exclusió). La definició de la malaltia, així com criteris com l'edat, les comorbiditats dels pacients permeses, o els tractaments concomitants permesos i prohibits són aspectes dels protocols que sovint defineixen uns pacients que s'allunyen del perfil dels pacients més habituals en la pràctica assistencial, sovint amb diverses patologies concomitants i amb diversos tractaments. El tipus de patologia també té relació amb la gravetat de la malaltia, el risc vital del pacient, l'evolució de la malaltia amb un curs més agut o bé més crònic, o la urgència en el inici del tractament de l'estudi.

Un altre aspecte dels AC que pot contribuir a definir una població molt seleccionada són els anomenats períodes de pre-inclusió (*run-in*), període previ a la inclusió i assignació dels tractaments d'estudi, i que tenen com a objectiu seleccionar uns pacients que compleixin uns criteris abans de l'aleatorització,

per exemple, uns pacients més complidors amb el tractament o uns pacients que no presentin toxicitat.

#### 4.1.2.2.5 Mètode de diagnòstic i de seguiment de l'assaig clínic

Un altre aspecte que podria limitar l'aplicabilitat dels resultats d'un AC a una altra població diferent a la de l'estudi fa referència als mètodes diagnòstics o de seguiment dels pacients que defineix el protocol i que poden diferir molt dels de la pràctica clínica assistencial.

#### 4.1.2.2.6 Elecció d'un grup control

Un aspecte molt important en el plantejament d'un AC és la valoració de si cal o no definir un grup control. Ja s'ha comentat que en el camp del desenvolupament dels medicaments hi ha diferents fases on els objectius principals dels AC són diferents i, per tant, les necessitats del grup control poden variar.

En un AC on l'objectiu és avaluar l'eficàcia d'una intervenció, es considera necessari un grup control no exposat que ens permeti atribuir l'efecte observat en l'estudi a la intervenció avaluada. L'efecte *Hawthorne* (modificació dels hàbits pel fet d'estar en un estudi), l'evolució natural de la malaltia, l'efecte de regressió a la mitjana, o el mateix efecte placebo, són efectes que poden dificultar aquesta atribució de l'efecte a la intervenció avaluada en absència de grup control.

En el cas dels AC amb un grup control, són diverses les consideracions a fer a l'hora d'escollir el grup control més adequat, i totes elles estan relacionades: consideracions metodològiques, reguladores, ètiques, i logístiques.

En relació a les consideracions metodològiques, l'elecció del grup control està molt condicionada, entre altres, per l'objectiu principal de l'AC i la hipòtesi plantejada, i cal valorar quina és la millor opció entre les diverses alternatives:

a) Control amb placebo

El placebo és un medicament sense principi actiu, per tant sense activitat farmacològica específica, que es dona al pacient per a complaure'l. En el context de l'AC, aquesta substància ha de tenir el mateix aspecte que el tractament del grup experimental. Degut a l'existència de l'efecte placebo, aquell produït per les expectatives del pacient al rebre un placebo però que no és degut pròpiament al medicament experimental, la comparació amb un grup control placebo permet separar l'efecte placebo de l'efecte pròpiament derivat de la intervenció d'estudi. Altres avantatges de tenir un grup control amb placebo és que permet mesurar en valor absolut tant l'eficàcia com la seguretat de la intervenció, diferenciant els efectes que poguessin derivar-se, per exemple, de la pròpia malaltia estudiada, avaluar l'eficàcia amb un menor número de pacients, o minimitzar l'efecte de les expectatives de pacient i investigador quan es realitza un emmascarament dels tractaments. Algunes dificultats en relació al control amb placebo poden ser de tipus ètic, que es desenvoluparan més endavant, de tipus pragmàtic (dificultats en el reclutament o l'elaboració del propi placebo), o la manca d'informació sobre eficàcia relativa per falta d'una comparació amb grup actiu.

Altres vegades, l'ús de placebo en els AC pot respondre a un disseny *add-on*, on s'avalua l'eficàcia d'afegir un tractament addicional al tractament de base que reben tots els pacients d'estudi, a un disseny de retirada, on s'avalua l'efecte de retirar un tractament en pacients on no està clar la relació benefici/risc de mantenir-lo, o respondre a la necessitat d'utilitzar un placebo només per emmascarar un tractament.

## b) Control amb tractament actiu

El control amb un tractament actiu permet avaluar la relació benefici/risc comparant el tractament experimental amb un tractament acceptat o de referència, el millor tractament disponible. En aquests dissenys, cal posar èmfasi en diversos aspectes del grup control que tenen implicacions tant metodològiques com ètiques.

En primer lloc, cal valorar que l'elecció del grup control sigui justificada i adequada pels pacients de l'estudi: cal valorar d'entrada si hi ha un dubte raonable entre els efectes de les intervencions que es comparen que justifiqui l'aleatorització (*clinical equipoise*), i si està o no justificat no administrar altres possibles tractaments alternatius disponibles quan sigui el cas.(38)

Un segon aspecte a valorar és que el tractament escollit com a control es faci de manera òptima, amb la pauta d'administració acceptada tant pel que fa a la durada o la dosificació; cal evitar l'infractament en un dels dos grups de comparació per tal de disposar d'una comparació equilibrada en la que no s'afavoreixi cap dels grups de comparació.

L'adequació de l'elecció del grup control també cal valorar-la tenint en compte el tipus de hipòtesi de l'AC (és a dir, serà diferent si es vol demostrar la superioritat del grup experimental o bé tant sols la seva equivalència o no inferioritat respecte al control). En aquest sentit, és important definir i justificar quin és l'efecte de la intervenció experimental que es voldria documentar: cal definir la diferència respecte el grup control que es pretén documentar en termes de la variable principal de l'estudi en el cas d'un AC de superioritat, o del marge de no inferioritat i d'equivalència en els AC de no inferioritat o equivalència. La rellevància clínica d'aquest efecte que es busca documentar no necessàriament ha d'anar lligat a la significació estadística del mateix. Generalment aquest tipus d'estudis amb control actiu requereix un major número de pacients.

### c) Control sense cap tractament

El grup control sense cap tractament és en certa manera semblant al grup control placebo, i per tant apliquen moltes les consideracions ja especificades. No obstant, la impossibilitat d'emascarar és una diferència bàsica i important ja que condiona la possibilitat de biaix tant pel pacient com per l'investigador, per exemple, amb la manera de incloure, tractar o seguir els pacients. Aquest tipus de control es pot utilitzar en certes situacions: quan és difícil emascarar el tractament per el motiu que sigui, o quan les variables d'avaluació són objectives o es poden valorar per part d'un avaluador cec.

Les consideracions reguladores de l'elecció del grup control fan referència principalment a les exigències de les agències reguladores per autoritzar el registre d'un nou medicament o la modificació de les condicions d'ús d'un medicament ja autoritzat.(39,40)

Les consideracions de caire més ètic sobre l'ús del placebo en els AC han estat objecte de molt debat i sovint pot ser un factor que acabi determinant el disseny dels AC. Els aspectes que s'han apuntat com a fonamentals en la valoració dels protocols d'AC controlats amb placebo són: la possibilitat d'un dany irreversible als pacients, la durada del tractament, el tipus de monitorització dels pacients, la definició del tractament de rescat o els criteris de retirada de l'estudi, entre altres.

Finalment les consideracions dels aspectes més logístics o pragmàtics són també importants a l'hora de plantejar la realització d'un AC: la impossibilitat o dificultat en la fabricació d'un placebo o en l'emascarament d'un tractament de l'AC poden condicionar en gran mesura la factibilitat de portar a terme l'AC.



#### 4.1.2.2.7 Tipus de disseny

El disseny de l'AC és el procediment, mètode i tècnica mitjançant les quals els investigadors seleccionen els pacients, recullen les dades, les analitzen i interpreten els resultats. El disseny de l'AC ha de ser l'adequat per a respondre a l'objectiu principal de l'estudi, i per tant hi ha diversos dissenys, cada un d'ells amb les seves avantatges e inconvenients:

- Disseny de grups paral·lels: Els AC de disseny paral·lel són els més freqüents per avaluar l'eficàcia de les intervencions. En ells els pacients s'assignen de manera aleatòria a rebre un dels tractaments avaluats, i els grups de comparació el formen pacients de grups independents que es tracten i se segueixen de manera concurrent en el temps. Les possibles limitacions són la variabilitat interindividual i la possible falta de comparabilitat de les poblacions al moment de fer l'anàlisi.

- Disseny encreuat: Els AC encreuats són aquells en els que tots els pacients de l'estudi reben totes les intervencions avaluades de manera consecutiva en diferents períodes; el que s'assigna de manera aleatòria és la seqüència en la que cada pacient rep els tractaments. Són dissenys poc freqüents i tenen moltes limitacions com és el fet que són només adequats en patologies de curs estable, i amb intervencions que tenen un efecte reversible i amb una ràpida desaparició de l'efecte.

Altres dissenys són els AC seqüencials, en els quals no hi ha predeterminada la mida de la mostra i requereix de la realització d'anàlisi interins, els AC factorials, que són aquells on l'objectiu és avaluar més de dues intervencions en un mateix estudi, o els AC per conglomerats o *clúster*, en els que no s'aleatoritza individus sinó a grups o poblacions.

Cal fer esment també als AC d'extensió, que són aquells que preveuen la inclusió de pacients que han participat en un altre AC previ i que, complint algunes condicions com per exemple la obtenció d'un benefici clínic havent

acabat el període d'estudi, poden seguir rebent el tractament d'estudi durant un període addicional al previst inicialment en el protocol de l'AC original. Sovint l'objectiu d'aquests estudis és la obtenció de dades addicionals de seguretat o eficàcia.

#### 4.1.2.2.8 Tipus de hipòtesi

En els AC aleatoritzats, es planteja l'avaluació dels efectes de diverses intervencions, i en base a una observació dels resultats en una comparació, es pretén treure unes conclusions sobre la seva eficàcia. No obstant, atès que hi ha la probabilitat que les diferències observades es deguin a l'atzar, és necessari fer un exercici estadístic basat en un contrast d'hipòtesi o prova de significació estadística, on es planteja la hipòtesi que es vol descartar (hipòtesi nul·la) i la hipòtesi que es vol demostrar (hipòtesi alternativa). Segons el tipus de hipòtesi que vol demostrar l'AC, es parla de:

- a) Assaig de superioritat: AC dissenyat per a demostrar la superioritat d'un dels tractaments respecte els altres de referència en base a una variable determinada.
- b) Assaig d'equivalència: AC dissenyat per a demostrar l'equivalència de dos o més tractaments en base a una variable determinada que mostra una diferència entre grups que es considera clínicament no rellevant.
- c) Assaig de no inferioritat. AC dissenyat per a demostrar si l'efecte d'un tractament no és pitjor que un altre de referència en termes d'una variable determinada i mesura de l'efecte predefinida (el nomenat marge de no inferioritat). Ve a ser una variant unilateral de l'AC d'equivalència.

Finalment, anomenar els AC pilots o exploratoris, que són aquells que tenen com a objectiu analitzar la factibilitat de portar a terme l'estudi, explorar les dades per avaluar la variabilitat de la resposta i obtenir dades que et permetin plantejar més endavant un estudi confirmatori posterior. Atès que els AC pilot

no tenen un objectiu de contrastar hipòtesis sinó més aviat de generar-les, no és indispensable fer un càlcul estadístic formal de la mida de la mostra.

#### 4.1.2.2.9 Síntesi de principals fortaleeses i debilitats dels assaigs clínics

L'AC controlat i aleatoritzat es considera el mètode "patró or" en el camp de la medicina basada en proves quan es vol generar coneixement de cara a la presa de decisions referides a intervencions terapèutiques o preventives. Les proves disponibles (evidència) se solen classificar en nivells en funció del seu valor en la presa de decisions; la majoria de les classificacions situa en el nivell més alt l'AC controlat i aleatoritzat o la metaanàlisi d'AC controlats i aleatoritzats. En un segon nivell se solen ubicar els estudis controlats de tipus observacional (estudis de cohorts i de casos i controls), i en nivells inferiors els estudis observacionals no controlats i altres tipus de proves (incloent la opinió d'experts).

El motiu pel qual es considera l'AC controlat aleatoritzat en aquesta màxima consideració és precisament l'assignació dels subjectes que participen als diferents grup de comparació es fa a l'atzar. Això minimitza el risc de biaixos relacionats amb la selecció de pacients, dotant a l'estudi de major validesa interna respecte els estudis observacionals amb un grup control. L'assignació aleatòria s'aconsegueix una major garantia que les possibles diferències observades entre els grups es deuen únicament a la intervenció assignada a cada un d'ells, i no a diferències en els factors pronòstics de les poblacions incloses a cada grup.

La prioritització de la validesa interna, minimitzant el risc de biaix, és una característica pròpia de l'AC controlat i aleatoritzat. En el cas dels AC amb medicaments, a més de l'assignació a l'atzar, l'emascament de les intervencions i la mesura del compliment (o adherència) són mètodes addicionals que es poden aplicar per a minimitzar o avaluar possibles biaixos.

Altres fortaleeses de l'AC aleatoritzat tenen a veure amb la necessitat de planificació pel fet de ser un experiment que implica la definició prèvia d'uns objectius i hipòtesis a avaluar, de la mida de la mostra necessària, així com els criteris de selecció dels pacients, la definició acurada del seguiment, i la definició i mètode de mesura de les variables d'estudi.

No obstant, els AC controlats i aleatoritzats tenen també les seves limitacions. Diversos aspectes del disseny dels AC poden ser rellevants de cara a poder obtenir una informació vàlida i concloent de l'estudi. Disposem de guies en forma de recomanacions, llistes guia o *check-list* o publicacions que són d'ajuda en la consideració d'aquests aspectes (35,41–43).

Entre els aspectes que clàssicament s'han considerat limitacions dels AC s'inclouen en primer lloc les condicions experimentals restringides i allunyades de la pràctica clínica habitual: uns criteris d'elegibilitat estrictes que defineixen un perfil concret de pacients segons la seva patologia i els tractaments concomitants permesos, unes condicions de d'avaluació i seguiment estretes, que poden contribuir a limitar la validesa externa dels seus resultats. En segon lloc, les dificultats en l'avaluació de la seguretat dels medicaments de l'AC és també una de les limitacions dels AC: el nombre reduït de pacients, les característiques dels pacients inclosos, les condicions molt controlades en les que els pacients reben els tractaments, o les limitacions en els mètodes de documentació dels efectes adversos poden ser alguns dels factors que hi intervenen(44).

Així doncs, tant els estudis de recerca observacionals com els estudis experimentals, entre ells els AC aleatoritzats, tenen les seves fortaleeses i les seves possibles limitacions. En el context de la medicina basada en proves, cal tenir present que un bon estudi observacional pot aportar una informació més rellevant que un AC mal realitzat.

### *4.1.2.3 Implicacions ètiques dels assaigs clínics*

La realització dels AC requereix d'una reflexió i implementació de mesures dirigides principalment a la protecció de les persones que hi participen. Moltes de les consideracions metodològiques dels AC que s'han descrit van lligades a consideracions ètiques en tant que poden implicar certs riscos, sobretot pels participants en l'AC, i també pels futurs pacients que es podrien beneficiar del nou coneixement obtingut amb l'estudi.

Un primer aspecte molt rellevant és la valoració de la relació benefici/risc per als pacients que participen en un AC, la qual requereix d'una revisió acurada de la justificació de l'estudi, la informació prèvia de les intervencions, l'adequació dels criteris d'elegibilitat de l'estudi, l'elecció del grup control, o els tractaments concomitants permesos durant l'estudi, conjuntament amb les alternatives de tractament disponibles per als pacients fora de l'AC. Al mateix temps és necessària la revisió de les mesures de minimització de riscos i garanties de protecció dels pacients previstes i descrites al protocol.

Una consideració que ha estat i és objecte de molt debat és l'ús del placebo com a grup control en els AC. La discussió requereix d'una reflexió sobre l'equilibri entre el que aporta el placebo des del punt de vista metodològic, i el que pot comportar als pacients que participen en l'estudi, a saber, les possibles incomoditats de l'administració o els possibles inconvenients de no rebre un tractament disponible si és el cas. La consideració individualitzada de cada protocol és necessària, i ja s'ha comentat anteriorment que hi ha diversos aspectes especialment crítics en aquesta valoració, com són la possibilitat d'un dany irreversible als pacients, la definició d'un tractament de rescat o d'uns criteris de retirada de l'estudi, entre altres.(45,46)

Un altre aspecte clau en les consideracions de la ètica dels AC és el respecte per la persona o l'autonomia del pacient, i un element central és el procés d'obtenció del CI. El procés de CI ha de ser descrit en el protocol de l'AC, i ha d'incloure la informació escrita prevista per entregar als possibles participants.

La decisió de participar o no en un AC requereix la comprensió d'una informació que serà necessària per prendre una decisió raonada i d'acord als valors de la persona. El CI es comenta detalladament en un apartat posterior.

Altres aspectes de protecció dels pacients que participen en un AC són les mesures de protecció de la privacitat i confidencialitat de les seves dades, o les mesures previstes de cobertura en cas de lesió durant la participació en l'AC.

Finalment, tant la correcció metodològica de l'AC, com la correcció en el seu desenvolupament, són elements indispensables per a considerar la ètica d'un AC. Plantejar la participació de persones en un AC amb deficiències metodològiques o portat a terme per un equip investigador que no segueix unes pràctiques científiques adequades planteja dubtes ètics ja que pot voler dir sotmetre als pacients a certs riscos que no serviran per aportar una informació vàlida.

#### *4.1.2.4 Aspectes legals dels assaigs clínics. Paper dels diferents actors*

La posada en marxa de tot projecte de recerca biomèdica requereix conèixer i valorar quina és la legislació que li aplica. Amb aquest objectiu, són diverses les consideracions a fer, però algunes de les més rellevants són tenir clar la naturalesa de l'estudi (observacional o d'intervenció) i tenir clar l'objecte que és motiu d'estudi (medicaments, productes sanitaris o altres tractaments invasius).  
(47)

Pel que fa als AC amb medicaments la definició legal en el nostre entorn ve condicionada per la definició que consta en el Real Decret d'AC 223/04 (12), d'àmbit espanyol i actualment en procés de revisió, i en la legislació europea, la Directiva Europea de l'any 2001 (17) que també ha estat revisada i serà vigent fins a l'entrada en vigor del nou Reglament Europeu d'AC aprovat el 2014 (13).

La legislació de l'AC amb medicaments estableix que per portar a terme un AC amb medicaments a Espanya, cal l'autorització de l'AEMPS i el Dictamen favorable del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC). La legislació també defineix les responsabilitats de tots els actors que estan implicats en el seu desenvolupament. De fet, des de l'any 1997 la legislació europea incorpora el compliment de les Normes de Bona Pràctica Clínica (BPC)(48) que formen part dels acords de la ICH (49) assolits per les autoritats reguladores d'Europa, Japó i EEUU, la indústria farmacèutica, i l'Organització Mundial de la Salut (OMS). Les BPC són normes internacionals sobre la qualitat científica i ètica dirigida al disseny, realització, registre i publicació dels resultats dels AC que impliquen la participació de persones. L'objectiu de les BPC va ser facilitar l'acceptació mútua dels resultats clínics dels AC per part de les diferents agències reguladores dels àmbits esmentats.

Seguidament es comenten el paper dels diferents actors segons la legislació actualment vigent.

#### 4.1.2.4.1 El promotor

El promotor de l'AC és l'individu, empresa, institució u organització que té la responsabilitat de iniciar, dirigir i/o finançar un AC. Les responsabilitats del promotor inclouen :

- Signar la sol·licitud de dictamen i autorització del protocol i les posteriors esmenes al CEIC i l'AEMPS.
- Seleccionar els centres participants i els investigadors principals (IP) de l'estudi.
- Establir un sistema de garantia i control de qualitat seguint uns Procediments Normalitzats de Treball (PNT).
- Proporcionar la informació bàsica del medicament en investigació (MI) abans i durant la realització de l'AC, assegurar la seva adequació segons les Normes de Correcta Fabricació (NCF), i la seva gestió en el centre.

- Aportar de manera gratuïta el MI.
- Signar un contracte amb el centre de l'IP.
- Assegurar la indemnització dels pacients i investigadors en cas de dany per la participació en l'estudi.
- Establir els mecanismes de monitorització i auditoria de l'AC.
- Documentar la informació de seguretat i elaborar els informes de seguiment i de seguretat per presentar als investigadors, CEIC i l'AEMPS.
- Acordar amb els investigadors les seves obligacions pel que fa a la recollida de dades i les publicacions.
- Establir un punt de contacte per als participants que poden recaure en els IP del centres.

Com ja s'ha comentat anteriorment, una minoria dels AC realitzats a Espanya són de promotor independent de la indústria farmacèutica (IF). Existeixen algunes xarxes de recerca independent, tant a nivell europeu com estatal, que tenen com a objectiu principal donar suport a la realització dels AC, i en especial, al compliment de les responsabilitats del promotor en el cas dels AC promoguts per investigadors o societats científiques. Alguns exemples són la xarxa europea ECRIN(50), o a nivell de l'estat espanyol, algunes plataformes dependents de l'*Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII) com el CAIBER, en el passat (51) o la actual *Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayo Clínico* (SCReN).(52)

#### 4.1.2.4.2 L'investigador principal

L'investigador és el metge o persona que exerceix una professió reconeguda per a portar a terme estudis de recerca en base a una formació científica i una experiència en l'atenció sanitària requerida. Es la persona responsable de portar a terme l'estudi en el centre, i és responsable de l'equip investigador en el cas que hi sigui, podent denominar-se IP del centre.



Les responsabilitats de l'IP inclouen:

- Estar d'acord i signar juntament al promotor el protocol de l'AC.
- Conèixer les propietats del medicament en investigació (MI).
- Garantir que el CI es fa segons el compliment de la legislació.
- Recollir, registrar i notificat les dades de manera correcta i veraç.
- Notificar de manera immediata les reaccions adverses greus al promotor.
- Garantir que les persones implicades en l'AC protegeixen les dades de caràcter personal i la confidencialitat de les dades recollides.
- Informar de la marxa de l'AC al CEIC.
- Elaborar i signar l'informe final de l'AC juntament al promotor.

#### 4.1.2.4.3 El monitor

El monitor de l'AC és un professional capacitat amb la necessària competència clínica, designat pel promotor, que s'encarrega del seguiment directe de la realització de l'AC segons l'aplicació de les BPC. Serveix de vincle entre el promotor i l'IP quan aquests no són la mateixa persona.

Les responsabilitats del monitor inclouen la visita als centres abans, durant i després de la finalització de l'estudi per comprovar que l'equip investigador compleix amb les procediments del protocol, comprovar que les dades de l'estudi es recullen de manera correcta, que es fa una correcta gestió del MI en el centre, i que se sol·licita el CI dels pacients que participen en l'AC. El monitor treballa seguint els PNT definits pel promotor, elabora uns informes de monitorització que presenta al promotor, essent el punt de contacte entre el promotor i els investigadors principals dels centres participants.

#### 4.1.2.4.4 El Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC)

La legislació que regeix la recerca clínica, i en especial els AC amb medicaments, defineix amb claredat les funcions i responsabilitats dels CEIC

en l'avaluació i seguiment dels AC. Tant el RD 223/04 com la Llei de garanties i ús racional del medicament (12,21) defineixen els CEIC com un organisme independent format per professionals sanitaris i no sanitaris que tenen la responsabilitat d'assegurar i donar garantia pública de la protecció dels drets, seguretat i benestar de les persones que participen en els AC. La seva tasca es basa en l'avaluació del protocol de l'estudi, així com de l'equip investigador, les instal·lacions dels centres i els materials i procediments previstos per sol·licitar el CI dels participants. Addicionalment, a banda de l'avaluació inicial dels aspectes metodològics, ètics i legals del projecte, el CEIC té també la responsabilitat de fer una avaluació de les esmenes de l'AC, i un seguiment de l'AC fins a la recepció de l'informe final de l'estudi. La legislació catalana sobre els CEIC també estableix les seves funcions, a banda dels requisits per a la composició o la seva acreditació, de la qual la Comunitat Autònoma és responsable. (53)

#### 4.1.2.4.5 L 'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

L'agència reguladora a Espanya responsable de l'autorització dels AC amb medicaments, així com de la recerca clínica amb productes sanitaris, és l'AEMPS. Tant el RD 223/04(12) com la Llei de Garanties i Ús Racional del Medicament(21) estableixen per l'AEMPS, a l'igual que per als CEIC, els procediments d'autorització dels AC amb medicaments i les seves responsabilitats.

En el context actual de revisió de la legislació europea en matèria d'AC, i en concret després de l'aprovació del Reglament Europeu d'AC (13) aprovat el darrer any, l'AEMPS juntament a les altres agències reguladores europees, està treballant en la construcció d'un sistema únic europeu que permeti simplificar el procediment d'autorització dels AC multicèntrics internacionals que es desenvolupen a Europa. En paral·lel, i a l'espera que s'aprovi en breu el nou Real Decret espanyol d'AC, un grup de treball està elaborant un memorandum que definirà com ha de ser la interacció entre l'AEMPS i els CEIC en l'avaluació dels AC amb medicaments en el futur.

A part de les responsabilitats en matèria de recerca clínica amb medicaments, l'AEMPS treballa de manera coordinada amb l'EMA en altres matèries en les quals té responsabilitats, com són el registre de nous medicaments o la farmacovigilància.

## 4.2 El consentiment informat en els assaigs clínics

El CI en el context de la salut de les persones és un procés de comunicació i presa de decisió que fa la persona implicada de manera informada, lliure i d'acord a les seves preferències o valors. El procés del CI està immers en un context canviant, on cada cop és més important la participació dels ciutadans en la presa de decisions que els afecten a ells directament, i per tant, també en la seva salut.

En l'àmbit de la recerca clínica, aquestes consideracions apliquen també al CI per participar en un projecte de recerca, inclosos els AC. El CI és un dels aspectes més importants pel que fa a les consideracions de la ètica en el recerca clínica, i ha estat de manera rellevant objecte de reflexió i avaluació. En aquest sentit, tant els codis ètics internacionals com la legislació que regula la recerca clínica han fet un èmfasi important en els aspectes del CI, i els requisits s'han anat modificant amb els anys per integrar nous elements a considerar i nous reptes.

No obstant, tal com planteja *Emmanuel EJ et al.* (54) en un article de referència sobre les consideracions de la ètica en la recerca clínica, la sol·licitud del CI del pacient en un projecte de recerca clínica és un element clau però no és un element suficient per poder fer una avaluació de la ètica del projecte: els autors plantegen un algorisme que inclou la necessitat de valorar-ne 7 elements bàsics: el valor social o científic del projecte, la validesa científica, la selecció justa dels pacients de l'estudi, la relació benefici/risc favorable, la revisió

independent del projecte, el respecte pels pacients potencials i inclosos en l'estudi, i el CI.

#### **4.2.1 Codis ètics internacionals. Els principis de la Bioètica**

La recerca biomèdica, aquella que involucra a persones humanes, hauria de ser portada a terme segons uns principis ètics que són universalment reconeguts i que es recullen en diversos documents que han esdevingut referents en la bioètica i en diferents documents legals. Aquests principis se sustenten en la necessitat de respectar i protegir la dignitat humana i en el principi de la supremacia de l'ésser humà: els interessos i el benestar de l'ésser humà que participa en un projecte de recerca sempre han de prevaldre per sobre els interessos de la ciència i la societat.(55)

Des d'una perspectiva històrica, el primer document de referència internacional sobre la ètica de la recerca clínica és el Codi de Nuremberg (1947), el qual va ser redactat després del judici contra metges que van portar a terme experiments en humans en els camps de concentració nazis durant la Segona Guerra Mundial i que van ser acusats de crims de guerra i crims contra la humanitat. En ell es recullen unes conclusions del judici, que inclouen la necessitat de justificar la recerca en base als resultats que s'esperen, en els resultats d'estudis previs en animals, i el coneixement de la història natural de la malaltia; no obstant, el primer principi anunciat en el document és la necessitat d'obtenir el CI de les persones que participen en la recerca, i concretament diu "El consentiment informat voluntari del subjecte és absolutament essencial". (56)

Més tard, l'any 1964, l'Assemblea Mèdica Mundial va elaborar la primera versió de la Declaració de Hèlsinki, un document de referència en el camp de la Bioètica que va néixer amb la intenció d'orientar als investigadors clínics i que ha estat revisat en diverses ocasions, essent la darrera versió la de 2013 (Brasil).

La primera versió de la Declaració ja plantejava la diferenciació de dos tipus de recerca: la realitzada en un pacient (*Clinical Research*) i la que es feia amb finalitat no terapèutica (*Non-Clinical Research*). Els principals aspectes introduïts per aquesta Declaració respecte el Codi de Nuremberg van ser inicialment:

- La recerca biomèdica en éssers humans s'ha de realitzar d'acord a uns principis ètics universalment acceptats i basats en resultats de l'experimentació animal i de laboratori.
- Es necessari elaborar un protocol de recerca on es descriguin els objectius i els mètodes d'estudi, i que haurà de ser avaluat per un Comitè independent.
- La recerca es portarà a terme per persones amb una preparació científica i sota la supervisió d'un metge competent.
- Els interessos individuals han de prevaldre per sobre els interessos de la societat.
- Cal sol·licitar el CI a les persones que participen. El CI ha de ser voluntari i informat, i el participant pot retirar-lo en qualsevol moment. En el cas de persones incapacitades el CI l'haurà de donar un tutor legal.

En les següents revisions de la Declaració, es va anar modificant l'estructura i classificació del tipus de recerca, i no és fins a la revisió d' Edimburg l'any 2000 que s'abandona la diferenciació de la recerca clínica o terapèutica i la recerca no terapèutica. Va ser també en aquesta mateixa revisió en la que es va introduir alguns nous elements sotmesos a consideració:

- Cal proporcionar sempre als participants en el projecte de recerca el millor tractament disponible, encara que de manera excepcional es podria utilitzar el placebo. Aquesta declaració va motivar la publicació

posterior d'una Nota Aclaratòria on es matisava en quines condicions es podria acceptar utilitzar un grup control amb placebo quan es disposava d'un tractament alternatiu per a la patologia avaluada.

- Un cop finalitzat l'estudi, cal proporcionar als participants el tractament que hagi demostrat ser el més eficaç.
- Cal publicar els resultats de l'estudi, siguin els que siguin aquests resultats
- Cal que el pacient tingui coneixement dels interessos financers que tingui l'investigador, cosa que obliga a informar-lo en el moment de sol·licitar el CI.

Alguns d'aquests elements nous, principalment el referent a l'ús del placebo i al del tractament del pacient un cop finalitzada la participació en l'AC, van ser motiu de molta controvèrsia i fins i tot de rebuig per part de les agències reguladores com la *Food an Drug Administration (FDA)* als EEUU.

Les revisions posteriors de la Declaració de Hèlsinki van també introduir nous elements, entre altres, la necessitat de registrar els AC en un registre públic (Seul, 2008) o la necessitat de definir i explicar als participants la provisió de cura del pacient posterior a la finalització de l'AC (Fortaleza, 2013).

Un altre document de referència és l'Informe Belmont, resultat del treball d'una Comissió del Congrés Nord-americà que l'any 1978 va elaborar unes recomanacions sobre la protecció dels drets de les persones en la participació en projectes de recerca biomèdica i del comportament. L'informe Belmont, a part de ser un document que va servir de base en l'elaboració de la legislació federal de recerca als EEUU, va aparèixer amb la vocació de diferenciar el camp de la recerca de la pràctica mèdica assistencial, i definir els tres Principis Bàsics de la Bioètica, tres principis amplis, que servissin de marc analític per guiar en la resolució de problemes ètics en el camp de la recerca

amb humans. Els tres principis són el principi de Beneficència, el d'Autonomia, i el de Justícia.

1. Beneficència: Es el principi de protecció de les persones, basat en l'obligació de maximitzar els possibles beneficis i minimitzar els riscos per les persones que participen en la recerca. A la pràctica es tradueix en una valoració ponderada dels balanç benefici/risc del projecte.

L'Informe Belmont fa referència a la màxima hipocràtica "primun non nocere" dins del principi de Beneficència; aquest terme va ser anomenat més tard com a principi de no maleficència, també universalment acceptat.

2. Autonomia o respecte per les persones: Es el principi pel qual es reconeix la capacitat de les persones per prendre decisions personals, la autonomia individual. A la pràctica es tradueix en la valoració del procediment de sol·licitud del CI, la protecció de persones vulnerables, i la protecció de la confidencialitat de les dades del pacient.
3. Justícia: Es el principi que fa referència a la justícia distributiva de les càrregues o riscos i els beneficis entre les persones que participen en la recerca i les persones que podrien beneficiar-se dels seus resultats. A la pràctica es tradueix principalment en la valoració de la població que participa en l'estudi i la seva protecció.

L'elaboració de l'Informe Belmont va venir motivat en part pels escàndols que, durant la dècada dels seixanta - setanta del segle XX, van sortir a la llum en relació a diversos projectes de recerca que vulneraven els principis ètics bàsics. Probablement el més conegut és el nomenat estudi Tuskegee (Alabama, EEUU), un estudi observacional que tenia l'objectiu d'avaluar la història natural de la sífilis i el qual preveia fer el seguiment de 400 pacients afro-americans amb la malaltia, molt d'ells analfabets, i 200 persones sanes: a aquestes persones se les va privar de possibles tractaments disponibles per a la seva malaltia, de la informació sobre el risc de contagi a les parelles, i se'ls

va prometre una atenció mèdica y una assegurança per a la inhumació més digna.

El propi Informe Belmont conté un apartat específic sobre les aplicacions pràctiques dels Principis de la Bioètica descrits, concretament: el CI, la valoració del balanç benefici/risc, i la selecció dels subjectes en el projecte de recerca. En general, s'accepta que a l'hora d'avaluar els aspectes ètics d'un projecte de recerca, l'aplicació de cada un dels principis de la Bioètica descrits es tradueix en la valoració d'aspectes més pràctics i concrets que sovint són valoracions metodològiques. A la Taula 1 es presenten els diversos aspectes metodològics que es valoren en els AC i la seva relació amb els Principis de la Bioètica.

Taula 1. Aspectes dels projectes de recerca valorats i relacionats amb els diferents Principis de la Bioètica.

<b>PRINCIPI DE LA BIOETICA</b>	<b>ASPECTES METODOLÒGICS VALORATS EN L'AC</b>
<b>BENEFICIÈNCIA / NO MALEFICIÈNCIA</b>	Relació benefici/risc Risc no superior al mínim Validesa científica del projecte
<b>AUTONOMIA</b>	Consentiment informat Confidencialitat
<b>JUSTICIA</b>	Criteris d'elegibilitat Població vulnerable Compensació per danys



El CI és un dels aspectes més desenvolupats en l'Informe Belmont com a l'aplicació pràctica més important del principi d'autonomia o respecte per les persones. El document fa referència a tres aspectes concrets considerats rellevants a l'hora d'analitzar el procés del CI:

- La informació a donar a la persona que participa.

Es planteja quina és la quantitat i la naturalesa de la informació que cal donar als subjectes que participen en recerca i, especificant que una simple llista de ítems no és suficient, s'estableix que hauria de ser aquella informació que permeti a la persona poder decidir si vol participar en la millora del coneixement, sabent que el procediment de l'estudi no és necessari per la seva cura i que potser la seva comprensió és incompleta.

La proposta de l'Informe Belmont en aquest sentit es desmarca d'altres propostes existents i que indiquen o bé que la informació a donar hauria de ser la que dóna el metge en la seva pràctica assistencial (ja que l'Informe Belmont entén que en la recerca hi ha més incerteses, que són les que justifiquen la recerca pròpiament), o bé que la informació a donar hauria de ser aquella que en el context de la cura del pacient aquest hauria de comprendre i l'ajudaria a prendre una decisió (ja que l'Informe Belmont entén que el subjecte podria voler conèixer més els riscos inherents a un estudi en el qual ell participa de manera voluntària sense ser estrictament necessari en la seva cura).

- La comprensió de les persones.

Es planteja, més enllà de la pròpia informació en si, la importància de la manera com es dóna la informació als participants: aspectes com el temps per a la consideració del participant, la presentació de la informació de manera organitzada, o l'oferiment de poder resoldre dubtes. Es fa esment a la necessitat d'adaptar la manera d'informar als participants a les seves capacitats, així com de la necessitat de comprovar la comprensió de la informació per part del participant.

- La voluntarietat.

Es considera que el CI és vàlid si es dóna de manera voluntària, i com a tal, és necessari que el CI estigui lliure de coerció o influència indeguda. La coerció esdevé quan de manera intencionada es presenta el perill o risc a una persona per tal d'obtenir la seva conformitat. La influència indeguda, per contra, esdevé quan s'ofereix al possible participant una recompensa excessiva o inapropiada per tal d'obtenir la seva conformitat. La inducció es pot considerar també una influència indeguda quan el possible participant és una persona vulnerable.

#### **4.2.2 La legislació i normatives del consentiment informat en els assaigs clínics.**

Les lleis que regulen els AC amb medicaments en les seves diverses vessants inclouen la regulació del CI com un element central a considerar cara a la protecció dels participants. En general, aquesta regulació fa referència tant als aspectes formals del procés d'obtenció del CI (com per exemple, l'entrega d'un FIP al pacient, l'entrevista amb l'equip investigador i la signatura del document del CI), com a la pròpia informació a transmetre, definint en major o menor grau, com s'ha de donar la informació i quin ha de ser el contingut. Val a dir però, que malgrat en general s'utilitzen els mateixos termes en les diverses legislacions (sovint referint-se a la informació a donar al pacient com la informació "rellevant" o "pertinent"), aquests són termes que donen lloc a diverses possibles interpretacions.

##### *4.2.2.1 Real Decret 561/1993*

El Real Decret 561/1993 és la legislació d'àmbit espanyol que regulava la realització dels AC amb medicaments a Espanya en el moment de realització d'aquest estudi de recerca sobre el CI en el que es basa la present tesi. Es tracta d'un text legal molt explicatiu que inclou la definició dels diferents tipus d'AC, la seva tramitació, les responsabilitats dels diferents actors implicats en el

seu desenvolupament (promotor, investigador, monitor), i el compliment dels postulats ètics. En aquest sentit, el text especifica que abans de realitzar un AC caldrà que aquest sigui avaluat per un CEIC, i que ha de ser portat a terme seguint els postulats de la Declaració de Hèlsinki i les seves successives actualitzacions.

En relació al CI, el RD 561/93 especifica la necessitat d'obtenir i documentar el CI, lliurement expressat, de cada un dels subjectes de l'AC abans de la seva inclusió, i que les persones implicades en l'AC evitin qualsevol influència sobre el subjecte participant en l'AC. El document defineix el CI com un procediment que garanteix que el subjecte ha expressat voluntàriament la seva intenció de participar en l'AC després d'haver comprès la informació sobre els objectius de l'estudi, els beneficis, incomoditats i riscos, alternatives de tractament possibles, drets i responsabilitats, tal com es recull en l'Annex 6 del mateix document legal.

En la Taula 2 es presenta el contingut que ha de tenir el full d'informació per al possible participant (FIP) segons l'Annex 6, apartat 1, del RD 561/93.

Taula 2. Contingut del FIP segons l'Annex 6 del RD 561/93.

- Objectius.
- Metodologia.
- Tractament que li pot ésser administrat, fent esment al placebo si existeix.
- Possibles beneficis per al pacient i per la societat.
- Incomoditats i riscos derivats de l'estudi (proves, visites).
- Possibles esdeveniments adversos.
- Tractaments alternatius disponibles.
- Voluntarietat i possibilitat de retirada en qualsevol moment sense afectar la relació metge-pacient i sense cap perjudici per al seu tractament.
- Persones que tindran accés a les dades del pacient i maneres de protegir la confidencialitat.
- Compensació econòmica i tractament en cas de dany o lesió per la seva participació en l'estudi tal com consta en la Llei del Medicament
- Investigador responsable de l'assaig, d'informar al pacient i resoldre els seus dubtes, i manera de contactar en cas de urgència.

El participant expressarà el seu CI preferiblement per escrit, o en el seu defecte, de forma oral davant testimonis independents de l'equip investigador que ho declararan per escrit; en el cas d'AC sense interès terapèutic particular per al participant el CI s'atorgarà sempre per escrit.

En el cas de persones menors d'edat o incapacitades serà sempre el representant legal el responsable d'atorgar per escrit el CI. Quan les condicions del pacient ho permetin, i en tot cas quan el menor té 12 anys o més, haurà d'atorgar el CI per participar en l'AC després d'haver rebut la informació adequada al seu nivell d'enteniment.

El mateix RD 561/93 també preveu la possibilitat que, en casos excepcionals i per la urgència en l'administració del tractament, es pugui incloure un pacient en un AC sense disposar del seu CI o del representant legal. Aquesta circumstància, que ha de ser explicada per l'investigador al CEIC i al promotor, ha d'estar prevista d'entrada en el protocol que ha de ser aprovat per un CEIC. Aquesta possibilitat és aplicable només quan hi ha un interès terapèutic específic per al pacient, i en tot cas sempre, el pacient o el seu representant legal han de ser informats quan sigui possible i han d'atorgar el CI per continuar, si procedeix.

El document de CI és el document que acredita que aquest consentiment ha estat atorgat, i en el mateix Annex del RD 561/93 hi ha un model per al document del CI per al participant, per al representant legal, i l'oral davant de testimonis.

La persona que participa en un AC o el seu representant legal podran revocar el seu CI en qualsevol moment, sense haver d'expressar la causa i sense que això pugui suposar per a ell cap responsabilitat o perjudici.

#### *4.2.2.2 Real Decreto 223/2004*

Malgrat està en procés de revisió, la legislació espanyola que regula els AC amb medicaments vigent a dia d'avui és el Real Decreto 223/2004. Aquest Real Decret, que va substituir el RD 561/93, va ser producte de la transposició

de la Directiva Europea 2001/20/CE del Parlament Europeu, la qual pretenia harmonitzar la legislació sobre els AC amb medicaments en humans als diferents estats membres. A més de seguir tenint en compte els postulats de la Declaració de Hèlsinki, el RD 223/2004 incorpora també com a noves les consideracions del Conveni d'Oviedo sobre els drets humans i la biomedicina, la Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal (LOPD 15/99)(57), i la Llei 41/2002 bàsica reguladora de l'autonomia del pacient, i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica(21).

Pel que fa al CI, el RD 223/04, en el seu apartat de definicions, defineix el CI com la decisió que ha de figurar per escrit i amb data, de participar en un AC adoptada de manera voluntària per una persona capacitada per donar el CI després d'haver estat degudament informada i documentada sobre la seva naturalesa, importància, implicacions i riscos. En el cas que la persona tingui impediments per escriure, el CI podrà atorgar-se de manera excepcional de forma oral davant almenys un testimoni; en el cas del CI d'una persona incapacitada, la decisió l'haurà d'adoptar el representant legal.

L'article 7 del RD 223/04 tracta específicament el CI, i estableix entre altres coses que:

- La persona que participa en un AC ha d'atorgar el seu CI després d'haver entès, mitjançant una entrevista prèvia amb l'investigador o un membre de l'equip investigador, els objectius de l'AC, els riscos i inconvenients, les condicions en les que es portarà a terme l'AC, i el dret de retirada en qualsevol moment sense perjudici per al pacient.
- El CI es documentarà mitjançant un FIP i un document de CI, i que el FIP ha de contenir només la informació rellevant, expressada en termes clars i comprensible per al pacient, i redactat amb la seva llengua pròpia. A diferència de l'anterior RD 561/1993, el RD 223/2004 no especifica de manera tant concreta quin ha de ser el contingut del FIP.

- En cas que la persona que participa en un AC sigui incapaç de donar el CI o no estigui en condicions de fer-ho, la decisió s'haurà de prendre tenint en compte que:
  - En els menors, s'obtindrà el CI dels pares o del representant legal, havent rebut informació sobre riscos i beneficis adaptada a la seva capacitat d'enteniment; l'investigador acceptarà el desig explícit del menor de negar-se o de retirar-se de l'AC quan aquest sigui capaç de formar-se un opinió en funció de la informació rebuda.
  - En el cas d'adults amb discapacitat per atorgar el CI, caldrà obtenir el CI del representant legal havent estat informat dels possibles riscos, incomoditats i beneficis, reflectint la presumpta voluntat del participant. Quan les condicions ho permetin, el participant haurà de donar el seu CI un cop informat.
- El RD 223/04 també preveu la possibilitat d'incloure una persona en un AC sense el seu CI en els estudis amb condicions especials d'administració del tractament i hi ha un interès especial per a la població d'estudi en els següents casos: absència de representant legal o bé quan el risc immediat és greu, no hi ha una alternativa terapèutica apropiada en la pràctica clínica i no és possible obtenir el CI del participant o del representant legal.

En aquests casos es farà la consulta prèviament a les persones vinculades al participant per raons de família o de fet. Aquestes circumstàncies han d'estar previstes en el protocol d'estudi que ha de ser aprovat pel CEIC, i en tot cas, el participant o el representant legal seran informats en el moment que sigui possible i hauran de donar el CI per continuar en l'AC.

- Igualment, el participant o el seu representant legal poden revocar el CI en qualsevol moment, sense manifestar la causa i sense cap perjudici per al pacient.

#### *4.2.2.3 Nou Reglament Europeu d'Assaigs Clínics*

La implantació de la Directiva Europea de l'any 2001, que entre altres coses va suposar la introducció del Dictamen Únic en l'aprovació dels AC amb medicaments, ha estat valorada com un fre a la realització d'AC a Europa, tant des de la indústria farmacèutica com des de l'acadèmia i la recerca independent. La pròpia Comissió Europea, que reconeixia la reducció d'un 25% del nombre d'AC a Europa durant el període 2007-2011, va obrir un període de revisió pública de la Directiva i l'abril de l'any 2014 es va aprovar el nou Reglament Europeu d'AC.(13) Aquest Reglament, que serà d'aplicació directa quan entri en vigor sense necessitat de ser transposat a les diverses legislacions nacionals, preveu la introducció de diverses novetats en la realització dels AC a Europa:

- Procediment d'autorització centralitzat dels AC multinacionals, on un estat membre faci l'avaluació tècnica o científica, i deixant als diferents estats membres l'avaluació dels aspectes ètics.
- Simplificació dels requisits per als AC considerats de baix nivell d'intervenció, que serien aquells on el medicament en investigació està autoritzat i s'utilitza segons les condicions de la fitxa tècnica o bé s'usa en condicions diferents en base a evidència publicada de la seva eficàcia i seguretat.
- Incrementa la garantia d'accés a les dades dels AC, tant a la comunitat científica com a la resta de ciutadans o públic en general.

- Pel que fa al CI, el nou Reglament en regula diversos aspectes amb novetats respecte a la Directiva europea anterior: (58)
  - Es permet incloure pacients en un AC que avalua una intervenció en el context d'una emergència mèdica sense la necessitat que el pacient o el seu representant legal atorguin el CI.
  - Es permet la utilització de la informació del pacient recollida prèviament en el cas que el pacient retiri el CI. En els AC en situacions d'emergència mèdica, el Reglament també preveu la possibilitat d'utilitzar les dades recollides prèviament en el cas que el pacient s'hagi inclòs sense el CI seu o del representant legal i més tard aquests rebutgin la participació en l'AC.
  - Es preveu la possibilitat de procediments simplificats de CI en els AC per conglomerats o *clusters*, aportant la informació adequada als pacients i donant-los la opció de no participació.

El Reglament també especifica alguns aspectes del procés d'obtenció del CI i de la informació que cal donar a la persona que es proposa la participació en l'AC:

- Cal donar un termini de temps adequat al pacient o al seu representant legal per reflexionar sobre la seva decisió de participar en l'AC.
- Cal donar la informació que permeti entendre:
  - la naturalesa de l'estudi, els objectius, els beneficis, les implicacions, els riscos i els inconvenients de l'AC
  - els drets i garanties del subjecte pel que fa a la seva protecció, en concret el dret a negar-se a participar, a retirar-se sense haver de donar cap justificació i sense tenir-ne cap perjudici



- les condicions en les que es desenvoluparà l'AC, per exemple, la durada de la seva participació en l'AC
- les possibles alternatives de tractament, incloses les mesures de seguiment del subjecte si l'assaig s'interromp
- La informació ha de ser complerta, succinta, clara, pertinent i comprensible per a una persona legal. La informació ha d'incloure els mecanismes d'indemnització per danys i perjudicis, així com el número UE de l'assaig i la informació disponible dels resultats.
- Es farà una entrevista amb un membre de l'equip investigador degudament qualificat, en la que es prestarà especial atenció a les necessitats informatives dels col·lectius de pacients específics i de cada subjecte a títol individual, així com als mètodes utilitzats per a donar la informació.
- Cal que durant l'entrevista es faci una comprovació que el pacient ha entès la informació donada.

#### *4.2.2.4 Altres normatives: Les Normes de Bona Pràctica Clínica (BPC) i les CIOMS*

##### *4.2.2.4.1 Les Normes de Bona Pràctica Clínica (BPC)*

Les BPC són unes directrius sobre recerca i desenvolupament de fàrmacs per al registre de nous medicaments que formen part de les directrius desenvolupades per la ICH. El seu obligat compliment està especificat en les diverses lleis que regulen els AC amb medicaments en el nostre entorn.

Les BPC estableixen la necessitat d'obtenir el CI del pacient o el representant legal abans de la inclusió en l'AC, i defineixen aspectes del procés del CI com de la informació que cal donar als possibles participants en AC.

Pel que fa al procés del CI, l'investigador, o la persona designada per ell, ha d'informar de manera exhaustiva de la informació pertinent de l'AC mitjançant una entrevista i una informació escrita (FIP) que caldrà entregar al pacient. A més, el document de CI, que ha de ser signat i datat personalment pel participant/representant legal i per la persona que va portar la discussió del CI, també ha de ser entregat al pacient. El llenguatge ha de ser pràctic i comprensible per al subjecte que participa, evitant els tecnicismes.

El document especifica que cal donar temps suficient i donar la oportunitat de fer preguntes sobre els detalls de l'estudi per decidir sobre la participació o no en l'estudi. Les BPC també estableixen que durant l'AC cal actualitzar la informació al participant quan es consideri que la nova informació és rellevant per a la decisió de continuar o no en l'estudi. En aquest sentit, cal documentar el CI del pacient en la seva història clínica, tant en el moment inicial de l'AC com en el moment que s'aporta nova informació i el pacient torna a consentir si procedeix.

Pel que fa a la informació a donar als possibles participants, en la Taula 3 es descriu els elements que segons les BPC s'han d'incloure en la informació que es dóna en la discussió verbal, el FIP o qualsevol informació escrita que es facilita al pacient.

Taula 3. Requisits de les Normes de Bona Pràctica Clínica sobre la informació en el procés de consentiment informat

Concepte d'investigació
Objectiu de l'assaig clínic
La descripció dels tractaments i la probabilitat de rebre un o altre tractament segons l'aleatorització
Aspectes de l'assaig que són experimentals
Riscs esperables
Beneficis esperables
Els tractaments alternatius, amb els seus riscos i beneficis potencials
Compensacions previstes en cas de dany
Pagament als subjectes si procedeix
Despeses previstes per al pacient si procedeix
Voluntarietat i possibilitat de retirada sense pèrdua de beneficis
Persones que tindran accés al seu historial mèdic mantenint la protecció de la confidencialitat de les dades
Manteniment de la confidencialitat de les dades i de la identitat del pacient en cas de publicació dels resultats
Aportació de la nova informació que pugui ser rellevant per a la seva decisió de continuar en l'assaig
Dades de la persona de contacte en cas de dany i la persona para demanar informació addicional sobre l'assaig i els seus drets
Situacions que podrien portar a parar la seva participació en l'assaig
Durada prevista de l'assaig
Número aproximat de pacients que participen en l'assaig

#### 4.2.2.4.2 *International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving human subjects (CIOMS)*

Aquestes recomanacions, elaborades pel *Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)* en col·laboració amb la OMS l'any 1982 (revisades per últim cop l'any 2002), tenen per objectiu ser d'utilitat per als països en l'elaboració de polítiques nacionals en recerca biomèdica que implica a éssers humans, en l'aplicació dels estàndards ètics en les circumstàncies a nivell local, i en l'establiment o millora dels procediments d'avaluació ètica. La guia té un especial interès en reflectir les circumstàncies i necessitats dels països de renda baixa, i les implicacions de la seva participació en recerca transnacional.(59,60)

Les recomanacions CIOMS consisteixen en 12 subguies, cada una d'elles acompanyada de comentaris: 4 de les 12 guies fan referència explícita al CI (obtenció del CI individual, informació essencial per als participants, obligacions dels investigadors i promotors, i inducció a la participació). També es planteja en altres subguies les dificultats relacionades amb el CI quan es tracta de participants amb incapacitat per consentir, o quan es tracta de recerca en països de renda baixa. En aquest darrer cas, la guia insisteix en la necessitat de respectar les diferències culturals locals, de plantejar el procés del CI com un procés no puntual, i que malgrat cal la implicació sovint d'un líder en la comunitat, aquesta no hauria de substituir el CI de la persona afectada. També les guies fan un esment especial a la necessitat que els promotor desenvolupin mecanismes i eines que permetin informar de manera adequada als possibles participants, fent especial esment als conceptes de placebo i aleatorització.

#### **4.2.3 El consentiment informat en les guies per elaborar un protocol d'assaig clínic: la guia *SPIRIT***

La guia SPIRIT(35) és una guia o recomanació per a l'elaboració de protocols d'AC publicada l'any 2013 i en la que han participat diversos actors implicats en

el desenvolupament i avaluació d'AC: investigadors, membres d'agències reguladores i de CEIC, editors de revistes mèdiques, i metodòlegs i estadístics, entre altres.

La guia consta d'una llista guia, i d'un document explicatiu dels diferents ítems que inclou exemples i la justificació de les recomanacions basades en una revisió sistemàtica de l'evidència.

Dels 33 ítems que componen la llista guia, n'hi ha 8 que fan referència als aspectes ètics del protocol, englobats tots ells a la secció Ètica i Disseminació:

- Aprovació per un CEIC.
- Esmenes o modificacions del protocol.
- Consentiment informat o acord.
- Confidencialitat .
- Declaració d'interessos.
- Accés a les dades.
- Tractament o cura posterior a estudi i estudis auxiliars.
- Política de difusió de resultats.

En relació als aspectes concrets del CI, la guia recomana que el protocol especifiqui diversos aspectes:

1. Qui serà la persona/es que sol·licita el CI al pacient o el representant legal, i de quina manera.
  - Han de constar en el protocol els detalls del procés d'obtenció del CI, així com l'experiència o entrenament, si cal, de l'equip investigador responsable de fer-ho.
  - Ha de constar també com es donarà la informació pertinent al possible participant, i com s'avaluarà la seva comprensió i acord.

- En el cas que es tracti de pacients sense capacitat per consentir i es preveu la possibilitat del CI del representant legal, el protocol ha d'especificar qui serà el responsable d'avaluar la capacitat del pacient, si s'utilitzarà algun instrument i com es preveu obtenir el CI o acord de la persona que participa un cop recuperi la seva capacitat de decisió.
2. Consentiment o acord addicionals per a estudis auxiliars com són la recollida i utilització de dades dels participants i de mostres biològiques, si aplica. En aquest cas, cal especificar en el protocol quins usos i destins tindran les mostres biològiques dels participants en l'AC, les possibilitats de retirar el seu CI i la informació que rebrà el participant dels estudis.

La guia SPIRIT 2013 no fa unes recomanacions sobre quin és el contingut de la informació que cal donar al pacient, la qual només descriu com a "pertinent". No obstant, si recomana que s'adjunti en els Annex del protocol el FIP i el document de CI.

#### **4.2.4 La recerca sobre el consentiment informat en els assaigs clínics**

La teoria del CI en el camp de la bioètica es construeix a partir dels anys 80 per Beauchamp i Faden, els quals defineixen que per que el CI sigui vàlid, cal que es compleixin 5 elements centrals: voluntarietat, capacitat, revelació de la informació, comprensió, i decisió o competència. (61–63)

També a la dècada dels anys 80 Appelbaum introdueix el concepte de l'equivocació terapèutica o falsa concepció terapèutica (traducció del terme anglès *Therapeutic misconception*), per la qual les persones que participen en un projecte de recerca tenen una dificultat en diferenciar el que és l'objectiu de la recerca (la generació de nou coneixement) de l'objectiu de la pràctica clínica (la cura del pacient). Un estudi publicat l'any 1987 per l'autor posa de manifest les dificultats de pacients psiquiàtrics que participen en recerca de reconèixer el

significat de l'aleatorització, l'ús del placebo, l'emascament, o el tractament no individualitzat en la recerca. Els autors conclouen que els pacients que participen en recerca fan una interpretació errònia de la relació benefici/risc de la seva participació atès que tenen dificultats en la comprensió de la metodologia científica. (64) L'equivocació terapèutica doncs és una possible limitació a la validesa del CI, i és un aspecte present en l'àmbit de la recerca del CI.

La recerca sobre el CI s'inicia sobretot en la dècada dels 80, i ha estat centrada principalment en el grau de coneixement dels participants, més que en els aspectes relacionats amb la voluntarietat o la capacitat dels participants. Per altra banda, ha estat una recerca portada a terme en el món anglosaxó principalment, disposant de poca informació al respecte en el nostre entorn més immediat.

Un aspecte limitant de la recerca sobre el CI ha estat la manca d'instruments validats que permetin valorar de manera adequada les diverses dimensions i resultats del CI en recerca. En el moment d'iniciar el present estudi, no es disposava de cap instrument de mesura que permetés valorar de manera fiable i vàlida la qualitat del procés del CI, el grau de coneixement dels participants o la seva competència per decidir. Un dels instruments de mesura del que es disposava era el l'índex *Deaconess Informed Consent Comprehension Test* (65), però no estava validat. Poc a poc, al llarg dels darrers anys, s'han anat elaborant i validant alguns qüestionaris que permeten avaluar diferents aspectes de la qualitat del CI en recerca.

#### *4.2.4.1 Estudis seleccionats de recerca sobre el consentiment informat en els assaigs clínics*

Coincidint temporalment amb el moment d'iniciar del present estudi, un grup d'investigadors de Boston (EEUU) havia desenvolupat un projecte amb l'objectiu de validar un qüestionari que avaluava els coneixements dels

pacients sobre l'assaig clínic (preguntes objectives) i la percepció dels pacients sobre la informació rebuda (preguntes subjectives). El *National Cancer Institute* havia desenvolupat l'any 1998 un model per simplificar i estandarditzar els FIP en els AC, però no es disposava de cap eina acceptada per mesurar els resultats del CI. L'any 2001 Joffe et al. van elaborar i validar el qüestionari QuIC, que consta de dues parts: una d'avaluació del coneixement objectiu dels participants i aspectes del procés d'obtenció del CI (part A) i una d'avaluació del coneixement subjectiu (part B)(66). Al mateix any es va publicar un estudi que avaluava la qualitat del CI utilitzant el qüestionari QuIC enviat per correu a pacients amb càncer (Part A i B) i als investigadors dels AC (Part A) en els que participaven els pacients. (67) L'enquesta als pacients va ser contestada per un 72% dels pacients en els 14 dies posteriors a la inclusió en l'AC i sense permís de l'investigador, i l'enquesta als investigadors per un 67%.

Els coneixements objectius sobre aspectes bàsics del CI en recerca (segons la regulació dels EEUU) s'avaluava mitjançant el grau d'acord (acord, incert o desacord) amb diverses afirmacions proposades i referents a diferents aspectes dels AC, tant dels pacients com dels investigadors, als quals se'ls sol·licitava que contestessin pensant el que diria un pacient ben informat.

Els resultats principals de l'estudi són els següents:

a) Aspectes del procés del CI segons els pacients:

- Un 1% dels pacients no és conscient de la seva participació en un AC.
- Un 28% dels pacients signa el CI en el mateix moment de rebre la informació de l'estudi, i la resta ho fa una mitjana de 6 dies després de ser informat.
- Un 84% estan acompanyats d'un familiar o amic en el moment de la discussió amb l'investigador, i en un 39% del personal d'infermeria.



- La durada de l'entrevista amb l'investigador dura més d'una hora en més de la meitat dels pacients.
- Un 95% dóna el CI com a pacient ambulatori.
- Un 14 % dels pacients havia participat en una altre AC previ.
- Un 84% llegeix bé el FIP, però la majoria no ho considera important per la seva decisió.
- Un 93% pot fer preguntes, i un 92% en fa.
- Un 86% considera que el FIP es fàcil d'entendre.
- Un 90% està satisfet amb el procés d'obtenció del CI.
- Un 44% consulta a altres metges.

b) Aspectes del coneixement objectiu segons valoració dels pacients i investigadors.

*“L'objectiu principal en els AC en Oncologia és millorar el tractament dels futurs pacients”*

Pacients: un 75% acord, un 10% dubte, i un 15% desacord

Investigador: un 46% acord, un 30% dubte, i un 25% desacord

*“Tots els tractaments i procediments en el meu AC són estàndards per al meu càncer”*

Pacients: un 48% acord, un 27% dubte, i un 26% desacord

Investigador: un 2% acord, un 18% dubte, i un 80% desacord

“El tractament que s’investiga en el meu AC s’ha demostrat que és el millor tractament per al meu tipus de càncer”

Pacients: un 29% acord, un 40% dubte, i un 30% desacord

Investigador: un 2% acord, un 16% dubte, i un 82% desacord

“Pot no haver-hi un benefici directe per a mi per la meva participació en l’AC”

Pacients: un 71% acord, un 12% dubte, i un 16% desacord

Investigador: un 95% acord, un 3% dubte, i un 2% desacord

“Comparat amb el tractament estàndard per al meu tipus de càncer, el meu AC no comporta cap risc o discomfort addicional”

Pacients: un 38% acord, un 26% dubte, i un 37% desacord

Investigador: un 2% acord, un 28% dubte, i un 71% desacord

L’estudi avaluava els factors que poden estar associats amb el grau de coneixement dels pacients (entre altres, les característiques demogràfiques dels pacients com edat i anys d’escolarització, o aspectes del procés com el moment signatura del CI o la lectura del FIP). Els resultats apunten a una associació independent entre un major coneixement dels pacients amb un nivell educatiu més elevat, l’ús de l’anglès a casa, l’ús del formulari proposat pel NCI com a FIP, signar el CI en una visita posterior a la visita inicial on s’informa al pacient de l’estudi, la lectura acurada del FIP, i la presència de la infermeria en el moment de l’entrevista o discussió entre pacient i investigador. No es documenta una relació del grau de coneixement amb altres factors com l’edat, la gravetat de la malaltia, la llegibilitat del FIP, la fase de l’AC, o resultats de salut com la recaiguda.

Els autors conclouen en base als resultats de l’estudi que hi ha limitacions en el grau de coneixement dels pacients en els AC, i que tant els pacients com els

investigadors comparteixen l'equivocació terapèutica. Per aquest motiu plantegen la necessitat d'aplicar mesures d'educació als professionals sanitaris, i la necessitat de monitoritzar el procés del CI en si i valorar com la seva variabilitat pot modificar la comprensió dels pacients. També s'inclouen en les seves recomanacions que intervencions simples com utilitzar un model de CI simple, estimular la seva lectura, afavorir la presència d'un professional independent a l'equip investigador com el personal de infermeria, o afavorir la signatura diferida del document de CI poden suportar millores rellevants al procés del CI en els AC.

El QuIC ha estat posteriorment validat a altres llengües i s'ha utilitzat com a mètode per avaluar el coneixement dels pacients en els AC, així com per avaluar l'efecte d'estratègies per millorar els resultats del procés d'obtenció del CI. Una de les llengües és el francès, a la qual es va inicialment validar (68), i posteriorment s'ha utilitzat en un estudi aleatoritzat, realitzat a França i recentment publicat, que avalua l'efecte de modificar el FIP (llegibilitat i estructura del FIP) sobre el coneixement objectiu dels pacients inclosos en diversos AC: (69)

#### *4.2.4.2 Revisions sistemàtiques d'estudis de recerca sobre el consentiment informat en els assaigs clínics*

El grau de coneixement de les persones que participen en un AC és un dels aspectes més avaluats en els estudis de recerca del CI en els AC. En els darrers anys s'han publicat diverses revisions sistemàtiques que identifiquen i analitzen els resultats dels estudis que s'han portat a terme. Seguidament es comenten els aspectes més rellevants de dues d'elles de manera més detallada, i una tercera de manera més resumida.

La primera, publicada per Falagas M et al. l'any 2009, és una revisió sistemàtica que cobria el període 1961-2006, i que tenia dos objectius: el primer, avaluar el grau de coneixement dels diversos aspectes del CI en

pacients que eren sotmesos a cirurgia, i el segon, el mateix en pacients que participaven en un AC.(70) Pel que fa a la revisió dels estudis del CI en el context dels AC, es van identificar 30 estudis realitzats a diferents països del món (França, Holanda, Regne Unit i Suècia a Europa). 11 dels 30 avaluaven el CI en pacients amb càncer, i el nombre de pacients de cada estudi variava entre 8 i 1789 pacients. En 21 dels 30 estudis s'obtenia la informació a partir d'un qüestionari, essent amb una entrevista en 8 dels estudis. En més d'una tercera part dels estudis (11 de 30) la persona que feia l'avaluació del coneixement dels pacients era una persona de l'equip investigador, en 2 estudis era una persona independent, i en els 17 restants no s'especificava.

L'avaluació del coneixement dels diferents aspectes de l'AC en la revisió sistemàtica de Falagas et al. es basa en la proporció de pacients que tenen un nivell de coneixement classificat en la màxima categoria de l'estudi per a cada un dels aspectes avaluats; per a cada un d'ells, es considera que el nivell de comprensió de l'estudi és adequat quan més d'un 80% dels pacients presenta un coneixement classificat en la màxima categoria de l'estudi, moderat quan la proporció és entre el 50%-80%, i inadequat quan la proporció és menor al 50%.

Els principals resultats d'aquesta revisió sistemàtica indiquen que la proporció d'estudis amb un coneixement adequat (>80% dels pacients tenen un coneixement màxim segons les categories de cada estudi) en els diferents aspectes avaluats són els següents:

- Avaluació de la informació aportada 50%
- Objectiu de l'AC 54%
- Aleatorització 50%
- Voluntarietat 47%
- Possibilitat de retirada 44%
- Riscs del tractament 50%
- Beneficis del tractament 57%
- Equivocació terapèutica 7%
- Alternatives de tractament 29%

A destacar el fet que només 8 dels 30 estudis avaluen la comprensió del concepte d'aleatorització, i en 4 d'aquests estudis es va documentar que més del 90% dels pacients comprenia el concepte d'aleatorització. Per altra banda, també es documenta que entre un 82% i 100% dels pacients que participen en un AC consideren que la informació que van rebre és satisfactòria.

Els autors conclouen que malgrat els pacients tenen la percepció que la informació rebuda és suficient, la comprensió dels diferents conceptes al voltant del CI pot no ser satisfactòria, i apunten a la necessitat que l'investigador doni la informació rellevant de manera comprensible per als pacients.

La segona revisió sistemàtica, s'ha publicat recentment al Butlletí de la OMS i incorpora una metanàlisi dels estudis que han avaluat la comprensió del CI pels participants en els AC al llarg dels anys fins al 2013. (71) La revisió ha identificat 103 estudis, un d'ells el del present projecte, que avaluen 135 cohorts diferents de participants. Es tracta d'estudis publicats des de 1982 al 2013, que inclouen entre 8 i 1789 entrevistats, i amb un índex de resposta als qüestionaris entre 9,3% i 100%. Els estudis són realitzats en diversos països del món (106 (79%) en països de renda mitja o alta ), i en els que s'inclouen principalment a adults (95 de les 135 cohorts) o pares o representants legals (34 de les 135 cohorts), entre altres. Les especialitats mèdiques o àrees d'interès a les que fan referència les cohorts de participants són principalment l'Oncologia (44, 33%), seguit de les Malalties Infeccioses (19, 14%) i les vacunes (13, 10%).

Els criteris de selecció dels estudis van ser estudis que avaluessin la comprensió del CI dels participants en un AC o els seus responsables, i almenys un dels següents components del procés del CI: l'equivocació terapèutica, la capacitat d'anomenar almenys un risc, el coneixement que els tractament eren comparats, i la comprensió de diversos aspectes de l'AC. Es van excloure els estudis que incloguessin només voluntaris sans o bé pacients amb dèficits cognitius, i els que avaluessin diferents mètodes en el CI o

estratègies de millora del coneixement dels participants. L'aspecte dels AC més avaluat pels estudis va ser la possibilitat de retirada de l'AC (en 79 estudis) i el menys avaluat el placebo (en 19).

Pel que als resultats es documenta una variabilitat de la proporció de pacients que coneixen els diferents aspectes de l'AC, i els resultats indiquen el següent:

- Aspectes amb un grau de coneixement dels participants més elevat:
  - la possibilitat de retirada (76%)
  - la naturalesa de l'estudi (75%)
  - la voluntarietat (75%)
  - els beneficis potencials (74%)
  
- Aspectes amb un grau de coneixement mig:
  - l'objectiu de l'AC (70%)
  - riscos potencials i efectes adversos (67%)
  - confidencialitat (66%)
  - disponibilitat de tractaments alternatius si retirada de l'estudi (64%)
  - comparació dels tractaments (63%)
  
- Aspectes amb un grau de coneixements dels participant més baix:
  - possibilitat de nomenar almenys un risc (54%)
  - el placebo (53%)
  - l'aleatorització (52%)

Altres aspectes a destacar dels resultats de la revisió són els següents:

- Els resultats del grau de coneixement dels participants no s'ha modificat al llarg de les tres dècades durant les quals s'han realitzat els estudis identificats en la revisió i per a cap dels aspectes de l'AC avaluats.

- S'han identificat alguns factors que s'associen a un major o menor grau de coneixement d'alguns aspectes de l'AC.
  - Edat: els pacients de més edat tenen un millor coneixement sobre la naturalesa de l'estudi, i la possibilitat de retirada.
  - Sexe: no es documenta una relació del sexe amb el grau de coneixement.
  - Educació: els pacients amb un nivell educatiu més baix tenen un pitjor coneixement de la naturalesa de l'estudi, el placebo i l'aleatorització.
  - Estat crític dels pacients: els pacients en estat crític presenten un menor grau de coneixement de la naturalesa de l'estudi, els possibles beneficis, la possibilitat de nomenar un risc com a mínim, i la confidencialitat de les dades.
  - Fase de l'AC: els pacients que participen en AC de fase I tenen un menor coneixement de l'objectiu principal de l'estudi i una major possibilitat de tenir equivocació terapèutica. No obstant, també tenen un major coneixement dels possibles risc i efectes adversos, i la possibilitat de retirada.
  - Renta del país on es fa l'estudi: els participants de països de renda baixa tenen un menor coneixement respecte els dels països més desenvolupats de la voluntarietat, la possibilitat de retirada i l'aleatorització.
  - Altres aspectes fan referència a la metodologia emprada en el estudis:

- Interval de temps entre la inclusió en l'AC i l'avaluació del coneixement: no es documenta cap associació amb el grau de coneixement de la majoria dels aspectes avaluats; només es documenta un pitjor grau de coneixement de la confidencialitat i de la possibilitat de nomenar un risc com a mínim quan més tardana és l'avaluació del coneixement.
- Tipus de pregunta: es documenta un pitjor grau de coneixement de la voluntarietat, l'objectiu de l'estudi, la possibilitat de retirada o la possibilitat de nomenar com a mínim un risc quan s'utilitzen preguntes obertes respecte les preguntes tancades.
- Qualitat dels estudis: No es documenta cap associació entre la qualitat dels estudis i el grau de coneixement.

Finalment remarcar que la cada vegada més important globalització de la recerca clínica, juntament a les diferències culturals i les condicions deprimides en els països de renda baixa, fa més necessària la realització de la recerca sobre el CI en aquests països. Hi ha diversos estudis que han avaluat el procés del CI en els països menys desenvolupats. Una revisió sistemàtica que analitza la qualitat del CI en recerca en termes de coneixement i voluntarietat dels participants documenta una elevada variabilitat en el coneixement dels diferents aspectes dels AC en ambdós contextos, amb dificultats majors en conceptes metodològics, com el placebo i l'aleatorització, respecte a altres aspectes més ben coneguts com l'objectiu de l'estudi o la naturalesa experimental de la recerca; per altra banda també es documenta que en els països de renda baixa hi ha un major desconeixement de la possibilitat de retirada de l'AC i una major preocupació per les possibles conseqüències, per exemple, la pèrdua d'assistència sanitària. Els autors posen de manifest la diferència entre el que el pacient pot conèixer, un coneixement més factual del



que pot passar, i la seva percepció de com aquesta informació el pot afectar a ell.(72)

#### *4.2.4.3 Principals estudis sobre el consentiment informat en els assaigs clínics en el nostre entorn*

La major part dels estudis que han avaluat el procés d'obtenció del CI en la recerca i els AC s'han portat a terme en el context de països anglosaxons, i especialment als EEUU. Atès que les diferències culturals i dels sistemes sanitaris poden ser rellevants en els anàlisis del CI en els AC, és important disposar d'informació local amb estudis que hagin estat realitzats en el nostre entorn sanitari de manera específica.

Un estudi realitzat a Navarra l'any 2002 va analitzar, mitjançant una metodologia qualitativa, les percepcions que tenien les persones que participaven en un AC: a partir de l'entrevista a 7 pacients, els resultats suggereixen que els participants estaven satisfets amb la informació rebuda oral i escrita, estaven globalment satisfets amb el procés d'obtenció del CI, i vivien la seva participació en l'AC com una realitat inevitable pel fet de percebre no tenir més opcions; es va documentar també una baixa percepció de les incomoditats, i que malgrat els pacients estaven informats dels risc, minimitzaven la possibilitat i el seu abast, essent la confiança amb el metge i el sistema sanitari un element important en aquesta minimització. (73)

Un altre estudi publicat l'any 2008 per Ordovás i el Grup d'estudi ECONSEC, realitzat en 3 hospitals de tercer nivell a Espanya va avaluar el procés d'obtenció del CI en els AC per valorar el grau de coneixement dels pacients i les seves percepcions sobre la seva participació en l'AC.(74) Es va elaborar un qüestionari de 16 preguntes de resposta múltiple específic per a l'estudi, en el qual es van incloure 85 pacients que participaven en 48 AC diferents i que completaven el qüestionari en el mes posterior a la seva inclusió en l'AC. Els

resultats principals de l'estudi indiquen les següents apreciacions subjectives dels pacients:

### Aspectes conceptuals

- Un 82% considera que el tractament de l'AC els podia resultar beneficiós
- Un 74% considerava que l'estudi no tenia un caràcter experimental
- Un 87% considerava que el tractament d'estudi no es podia considerar un tractament especial
- Només un 16% considerava que l'objectiu de l'AC era resoldre un dubte científic.

### Motivacions

- Els motius més freqüents descrits pels pacients van ser la obtenció d'un tractament que el pogués beneficiar (68%) i la obtenció d'un millor control mèdic (34%). L'ajuda a altres pacients (64%) i la col·laboració amb la societat (24%) van ser també motius descrits pels pacients.
- Un 76% dels pacients creu que el motiu de l'investigador per participar en un AC és oferir un millor tractament als seus pacients, i un 30% fer avançar la medicina

### Percepcions dels pacients

- Un 59% dels pacients considera que ha entès tota o gairebé tota la informació rebuda (escrita i verbal)
- Un 98% considera que ha entès de manera suficient el FIP
- Un 93% dels pacients està satisfet amb la informació rebuda.

- Un 42% dels pacients comentaven la seva decisió de participar o no en l'AC amb els familiars (42%).
- Un 58% dels pacients és conscient que el tractament de l'estudi pot no aportar-li un benefici i inclús podria tenir efectes indesitjats; un 9% dels pacients reconeixia desconèixer aquesta qüestió.

Els autors posen de manifest que el seus resultats indiquen que els pacients inclosos en AC en el nostre entorn tenen una concepció errònia de l'AC per no apreciar la vessant experimental de l'estudi. Un altre aspecte rellevant és que es documenta també una sobrevaloració dels beneficis i una minimització dels riscos i possibles inconvenients de participar en l'AC.

Un aspecte rellevant en la obtenció del CI és el FIP mitjançant el qual s'aporta la informació escrita de l'AC al possible participant. Hi ha diversos estudis que han avaluat el FIP com a una de les tasques importants que fan els CEIC. Un d'aquests és l'estudi realitzat pel CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí que ha avaluat les observacions o modificacions que ha sol·licitat el CEIC en l'avaluació dels 245 FIP avaluats entre 2008 i 2010: els resultats indiquen que, a criteri del CEIC, els FIP són molt millorables ja que van ser motiu de sol·licitud d'aclariments en un 90% dels casos, essent un 28% referents a la forma del FIP i un 72% al seu contingut (principalment referits a la informació general de l'AC, els beneficis i riscos, i la metodologia). (75) Un dels resultats que destaca és el fet que la proporció de FIP en les que es va sol·licitar aclariments va ser bastant similar en els AC on el promotor és la indústria farmacèutica (90%) respecte als AC amb un promotor independent (95%).(75)

## 5 JUSTIFICACIÓ

En el moment de plantejar el present projecte de recerca, la legislació espanyola que regulava els AC amb medicaments era el RD 561/1993. Entre les funcions dels CEIC descrites en aquest Decret en consten dues que són especialment importants per a la justificació del present estudi:

- En primer lloc, el CEIC ha d'avaluar la informació escrita sobre l'AC que es dona als possibles participants (o representant legal en el seu defecte), la manera com aquesta informació és proporcionada, i el tipus de CI que es preveu obtenir.
- En segon lloc, el CEIC ha de fer un seguiment de l'AC des del moment de la seva autorització inicial fins al moment de rebre l'informe final que ha d'enviar el promotor com a una de les seves responsabilitats.

Des del Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (), i en el context de la tasca habitual i creixent de revisió dels protocols d'AC i els FIP per al CEIC, es van identificar limitacions en la informació escrita destinada als possibles participants que van posar de relleu la conveniència de conèixer com era la realitat del procés d'obtenció del CI en els AC de l'hospital. Malgrat a l'hospital es feien AC amb diversos tipus d'estratègies terapèutiques, el projecte es va centrar en els AC amb medicaments perquè eren els més freqüents i els que estan més regulats.

Un altre consideració important és el fet que en la revisió de la Declaració de Hèlsinki més recent en el moment de plantejar el projecte (Edimburg, 2000) es va incorporar la necessitat que l'investigador, abans d'obtenir el CI voluntari i preferiblement per escrit de la persona, s'assegurés que l'individu havia comprès la informació. I la comprensió dels pacients és un dels elements principals objecte d'avaluació del present projecte.

Per altra banda, el CI també havia estat objecte de recerca i en la última dècada s'havien publicat diversos estudis en relació a diferents aspectes del CI en els AC.

Concretament a Espanya s'havien realitzat diferents enquestes en les quals la majoria de professionals espanyols relacionats amb la salut (membres de comitès d'AC i del Ministeri de Sanitat, i investigadors facultatius hospitalaris) havien manifestat, entre altres aspectes, que l'investigador tenia la responsabilitat d'obtenir el CI abans d'incloure al pacient en l'AC, que aquest s'hauria d'obtenir per escrit i que aquest document hauria de ser avaluat prèviament pel comitè d'ètica (76,77). Un aspecte rellevant d'un d'aquests estudis basat en una enquesta a 302 investigadors espanyols és que més d'un 80% d'aquests considerava que sempre havia de constar en el FIP els següents aspectes: invitació a participar en l'AC, l'objectiu de l'AC, beneficis i riscos, voluntarietat, possibilitat de retirada sense pèrdua del benefici del tractament habitual, i l'aprovació de l'AC per part del Comitè d'AC; només un 29% considerava que calia incloure els aspectes del disseny de l'estudi, i un 53% la confidencialitat de les dades. (78)

Per altra banda, també havien estat motiu d'investigació a Espanya l'avaluació dels FIP per a l'obtenció del CI en AC, pel que fa referència a la informació inclosa i a la complexitat de la seva lectura. (79) Els resultats d'aquesta revisió feta per Ordovás et al. l'any 1999 sobre el FIP de 101 AC aprovats a hospitals universitaris espanyols indicava que hi havia un elevat grau d'incompliment de la legislació en relació a la informació donada dels diferents aspectes de l'AC (relació benefici/risc, tractaments alternatius, compensacions en cas de lesions, i manera de contactar amb l'investigador de l'estudi). Per altra banda l'estudi també va posar de manifest que els FIP, que tenien una extensió de 2 pàgines de mitjana i un rang entre 1-6 pàgines, presentaven un elevat grau de dificultat per a la lectura (llegibilitat mesurada amb l'índex de Flesh) de manera que un 97% dels FIP requerien un nivell d'estudis mitjans o superiors per a la seva comprensió.

Pel que fa a estudis que avaluaven la obtenció del CI en altres entorns diferents al nostre, n'hi havia diversos però molts d'ells feien referència a un únic AC. Seguidament se'n comenten alguns de especialment rellevants.

Un estudi dut a terme a Suècia l'any 1991 va avaluar la comprensió de la informació rebuda en dones que havien participat en els 18 mesos previs en un AC multicèntric que avaluava diferents fàrmacs per al tractament de la salpingitis aguda; es va passar un qüestionari que incloïa preguntes sobre alguns aspectes de la recepció de la informació, els coneixements sobre l'estudi en el que havien participat, i el motiu pel qual van decidir participar i la percepció sobre la informació rebuda (80). Els resultats indiquen que van respondre el qüestionari 43 de les 53 dones incloses en l'AC, que totes les dones menys una era conscient que havia participat en un estudi de recerca, 5 dones no eren conscients que havien estat sotmeses a una laparoscòpia extra pel fet d'estar en l'AC, i 17 referien no haver rebut informació sobre la possibilitat de retirada. 22 dones de les 43 van referir que la informació que havien rebut era bona o molt bona. Es va documentar una variabilitat important entre els diferents centres, i els autors ho atribueixen més a la variabilitat de la informació que va donar el metge més que a la diferència entre les pacients.

Un altre estudi publicat l'any 1998 avaluava la comprensió de l'aleatorització en 20 pacients que participaven en un AC que comparava dues tècniques de cirurgia per la pròstata.(81) La metodologia era qualitativa i basada en entrevistes personals. Els resultats indiquen que malgrat la majoria de pacients entén que la sort intervé en l'assignació del tractament en l'AC, un 30% no sap que l'atzar intervé en l'aleatorització. Els autors indiquen que als pacients els costa acceptar el fet de l'aleatorització perquè creuen que és el metge que els assigna el tractament segons les seves característiques. També especulen que hi ha termes com "assaig" que en el llenguatge col·loquial té un altre sentit i això pot contribuir a la confusió en els pacients.

Un tercer estudi és l'estudi Euricon, publicat l'any 2000.(82) Es tracta d'un estudi europeu internacional que tenia l'objectiu analitzar el procés d'obtenció del CI amb una entrevista a 200 pares de nounats que se'ls havia sol·licitat el CI per participar en un AC (haguessin acceptat o no), i a 107 investigadors dels AC durant el període 1997-98. L'entrevista semiestructurada avalua la validesa del CI segons la competència (segons l'estat mental), la informació donada (suficient per poder fer una elecció), la comprensió (per poder fer una decisió raonada) i la voluntarietat. Es va documentar que un 6,5% dels pares no van consentir per participar en l'AC; 13 pares i 4 investigadors van rebutjar fer l'entrevista del projecte Euricon. Els resultats indiquen que un 70% dels pares tenen algun problema amb alguns dels 4 elements considerats, essent els problemes la poca claredat de la informació, la manca d'informació sobre els riscos i la possibilitat de retirada, i que no se'ls dona el FIP. Una dada rellevant és que els pares consideren important la informació verbal que se'ls hi dóna per part de l'investigador: 94 del 200 pares ( 47%) basa la seva decisió exclusivament en l'explicació del metge, 41 en la combinació de l'explicació verbal i el FIP, i 18 exclusivament la basen en el FIP. Es documenta també que la proporció de pares amb dificultats en la presa de la decisió de participar o no en l'AC és major en els AC amb urgència en el inici del tractament i també quan hi ha un risc elevat respecte la pràctica clínica habitual.

Pel que fa als investigadors, un 44% considera que els pares no han de rebre tota la informació: els riscos són els aspectes que els investigadors més limiten per no preocupar als pares. Per altra banda, manifesten que els motius pels quals el pares accepten participar en l'estudi són principalment els possibles benefici pel fill, essent els riscos els motius més importants per a rebutjar l'AC.

Un quart estudi publicat l'any 2000 és un estudi realitzat a Israel basat en una enquesta realitzada per correu electrònic a pacients que havien participat en un AC en infart agut de miocardi (ISIS-4) va avaluar el procés d'obtenció del CI i la comprensió de l'estudi (83). Van respondre 150 dels 350 pacients que havien rebut l'enquesta, feta entre 1-3 mesos des del dia de l'esdeveniment. Els resultats indiquen que la persona que dóna la informació als pacients és

majoritàriament un metge (65% dels casos), i que un 59% dels pacients refereixen que van poder fer preguntes. Les motivacions per participar en l'AC van ser obtenir un millor tractament (31% dels pacients), un millor seguiment (12%), col·laborar a millorar el coneixement (35%), la por a dir no (8%), i no tenir-ho clar (14%).

Pel que fa a la comprensió de la informació rebuda, un 20% dels pacients referia no haver entès res, un 50% haver entès parcialment la informació i un 30% haver-ho entès tot. No es va documentar cap relació entre la comprensió i la persona que li va donar la informació, o si va ser oral o escrita. No obstant, si es va documentar una relació positiva amb la durada de l'explicació (més llarga) i la possibilitat de fer preguntes en el moment de l'explicació. Un 24% dels pacients considera que pel fet de participar en l'AC rebran un millor tractament, i un 50% tornaria a participar en un AC.

Finalment un cinquè estudi publicat l'any 2001 i realitzat en pacients amb insuficiència cardíaca que participaven en diversos AC va avaluar, mitjançant un qüestionari anònim als 1-6 mesos de la seva participació en l'AC, les percepcions dels pacients en relació als seus motius per participar en l'AC i la percepció sobre la comprensió de la informació rebuda. Els resultats indiquen que les motivacions per participar van ser obtenir un millor seguiment (60%), un millor tractament (20%) i contribuir a la recerca (17%). La percepció del pacient de la seva comprensió de l'estudi va ser completa pel 27%, parcial pel 56% i poca o nul·la pel 18%. Es va suggerir una associació positiva entre la comprensió i la percepció de la durada de la explicació verbal del metge més llarga, però no amb el nivell educatiu o amb l'experiència prèvia en un estudi de recerca.(84)

Es clar, doncs, que en el moment de plantejar el present projecte de recerca, hi havia alguns estudis que indicaven certes dificultats i limitacions en la obtenció del CI en els AC: es documentava limitacions en aspectes del procés d'obtenció del CI, en la informació verbal i escrita (FIP) que es donava per part dels investigadors, i en el coneixement i percepcions dels participants.



La rellevància d'aquestes limitacions documentades en els estudis de recerca, en contrast a la cada vegada més important regulació en la recerca clínica, es feia palesa en les editorials de diverses revistes mèdiques, que en aquell moment, convidaven a realitzar estudis de recerca que aportessin nou coneixement útil per millorar un aspecte central en la ètica de la recerca clínica.  
(79)(80)(81)(82)

Aquest fet, juntament a la poca informació del CI en recerca en el nostre entorn més immediat i la tasca del Servei de Farmacologia Clínica d'avaluació de projectes de recerca en el CEIC, van portar a plantejar la realització d'aquest projecte de recerca.

El protocol de l'estudi va ser avaluat i aprovat pel CEIC de l', el qual va fer seu el projecte en la mesura que es va acordar l'elaboració d'un informe final específic per al CEIC i la presentació dels seus resultats en una sessió a l'hospital amb la intenció de generar una reflexió que el CEIC va considerar molt rellevant.

Per a la seva realització es va sol·licitar una beca competitiva de recerca en bioètica a la Fundació Víctor Grífols l'any 2001-2002 que va ser concedida.

Un cop finalitzat el projecte es va elaborar un informe dels resultats per al CEIC. També es va elaborar una memòria per a la Fundació Víctor Grífols, i es va fer la publicació dels resultats en una revista especialitzada en AC (Vegeu Annex 1).

## 6 OBJECTIUS

1. Descriure el **procés d'obtenció** del consentiment informat en pacients inclosos en AC a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.
2. Descriure els **coneixements** que expressen el pacients inclosos en els assaigs clínics sobre aspectes clau dels mateixos.
3. Descriure les **percepcions** dels pacients sobre el procés d'obtenció del consentiment informat i la informació rebuda sobre aspectes clau dels mateixos.
4. Descriure la **percepció dels investigadors** sobre diversos aspectes del procés d'obtenció del consentiment informat en els assaigs clínics.
5. Avaluar la variabilitat i els **factors associats** als coneixements dels pacients inclosos en assaigs clínics

## 7 MATERIAL I MÈTODE

### 7.1 Disseny

Estudi prospectiu en el qual s'obté la informació a partir d'una entrevista personal als pacients inclosos en AC, i d'una enquesta als investigadors dels AC en els que participen els pacients.

Es va portar a terme una fase pilot prèvia amb els objectius de descriure i avaluar el procés d'obtenció del CI en pacients inclosos en AC, així com d'establir la factibilitat i validesa del disseny d'un projecte més ampli amb la vocació de ser representatiu dels AC fets al l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH)

### 7.2 Àmbit

Hospital Universitari Vall d'Hebron (Hospital General, Hospital Materno-Infantil i Hospital de Traumatologia)

### 7.3 Període d'estudi

Període de 8 mesos entre novembre de 2001 i juny de 2002.

### 7.4 Criteris d'inclusió i exclusió

Pacients. La població d'estudi és tots els pacients inclosos en AC durant el període d'estudi a l'. S'exclouen els pacients inclosos en AC d'extensió d'un estudi previ.

Investigadors.- S'inclouen tots els investigadors que consten com a investigadors principals de l'AC en els que participen els pacients identificats, i els investigadors col·laboradors que participen en la inclusió de pacients en els AC i per tant en el procés de sol·licitud del CI.

## **7.5 Identificació dels pacients i dels investigadors**

La identificació dels pacients inclosos en AC durant tot el període d'estudi es fa de manera successiva a partir de la llista de dispensació de medicació d'AC al Servei de Farmàcia, que inclou el nombre de pacients i les dates d'inclusió del pacient en l'AC; aquesta informació es complementa amb la llista de pacients inclosos que tenen els investigadors principals dels AC.

Un cop identificat un pacient inclòs en un AC, s'identifica l'IP del mateix. En el moment en que s'identifica el primer pacient inclòs en un AC, es contacta amb l'IP per tal de presentar els objectius i metodologia del present estudi, i sol·licitar el seu permís per poder contactar i procedir a l'entrevista dels pacients inclosos en el seu AC.

## **5.6 Càlcul mostral**

La població d'estudi la constitueixen tots els pacients inclosos en AC durant el període d'estudi. No es fa un càlcul formal estadístic de la mida de la mostra. No obstant, es fa una aproximació estadística al càlcul mostral en base a una precisió del 6-8% en l'estimador de la proporció de pacients que han signat el CI després d'haver llegit el FIP (s'espera que sigui d'un 70% en base als resultats de l'estudi pilot fet amb 32 pacients entrevistats).

## **5.7 Recollida de dades**

### **5.7.1 Qüestionari i plantejament de l'entrevista als pacients**

L'entrevista als pacients identificats és una entrevista personal basada en un qüestionari estructurat que recull informació sistemàtica a través de preguntes predeterminades. S'elabora un qüestionari especialment dissenyat per al present estudi per part de persones amb experiència en entrevistes a pacients.

El disseny del qüestionari s'ajusta als objectius de l'estudi, i és fruit d'una revisió del qüestionari utilitzat en la fase pilot prèvia de l'estudi (que tenia com a objectiu l'avaluació del procés del CI en AC). Abans de donar per definitiu el qüestionari es va fer una revisió del mateix per part de terceres persones no relacionades amb el present estudi, i una última revisió després de l'entrevista dels 5 primers pacients inclosos en l'estudi (considerat com una fase pilot dins del present projecte) per tal de detectar possibles problemes i ajudar a modificar el contingut i/o el format de les preguntes.

Les preguntes del qüestionari són majoritàriament tancades, amb diverses opcions de resposta i amb camps oberts per incloure observacions, i algunes són preguntes obertes. El qüestionari s'estructura en tres parts: una primera sobre el procés d'obtenció del CI, una segona sobre el grau de coneixement del pacient sobre l'estudi, i la tercera sobre la percepció en relació a la participació en l'AC i a la informació rebuda.

L'entrevista es porta a terme durant el període de 3 mesos des del moment de la inclusió del pacient en l'AC, i sempre aprofitant de localitzar el pacient quan acudeix a una visita a l'hospital. L'entrevista es realitza simultàniament per dues monitores no relacionades amb els serveis clínics on es porten a terme els AC ni amb els seus IP, i es porta a terme seguint un manual de realització de l'entrevista tancat abans del inici de l'estudi. Abans d'iniciar l'entrevista es preveu una presentació personal, una petita explicació del projecte, i se sol·licita el consentiment verbal per a l'entrevista. Si el pacient accepta es procedeix a iniciar l'entrevista; en el cas que la monitora, en la primera pregunta de l'entrevista al pacient, considera que hi ha un dubte raonable que el pacient conegui la seva participació en l'AC, estava establert aturar l'entrevista.

S'adjunta la documentació relativa a les entrevistes en l'Annex 2 (Full de recollida de dades de l'entrevista al pacient).

## 5.7.2 Qüestionari i plantejament enquesta als investigadors

Es fa una enquesta anònima als IP i investigadors col·laboradors dels AC en fase de reclutament obert durant el període d'estudi i que col·laboren amb el present projecte permetent l'entrevista als pacients inclosos en els seus AC. L'enquesta es basa en un qüestionari anònim i auto administrat que consta de 13 preguntes obertes i tancades. Es fa entrega personalment del qüestionari als investigadors, i per tal de mantenir l'anonimat, se sol·licita que en un període màxim d'un mes es retorni el qüestionari completat per correu intern al Servei de Farmacologia Clínica de l'.

S'adjunta la documentació relativa a l'enquesta als investigadors en l'Annex 3 (Full de presentació de l'enquesta i el Full de recollida de dades de l'enquesta).

## 5.8 Variables de l'estudi

### 5.8.1 Dades dels pacients

Les dades del pacient recollides en l'estudi inclouen edat, sexe, anys d'escolarització, si sap llegir i escriure, el idioma amb el qual la persona entrevistada prefereix fer l'entrevista, i la localització del pacient en l'hospital (si està ingressat o bé en àrees de l'hospital com consultes externes). També es recull la font d'informació que ha permès identificar el pacient (Farmàcia, el registre de l'IP, o ambdós), i es tracta de manera que hi ha dues categories: pacients identificats per la llista del Servei de Farmàcia i pacients identificats només per l'IP quan no constava el pacient en la llista de Farmàcia.

Es preveu recollir de manera sistemàtica el motiu d'exclusió en el cas dels pacients identificats durant el període d'estudi que finalment no poder ser entrevistats.

S'adjunta el full de recollida de dades del pacient en l'Annex 4.

### 5.8.2 Dades dels assaigs clínics

Es preveu una avaluació de les característiques dels AC en els que participen els pacients identificats a partir de la revisió dels protocols presentats al CEIC de l'HVH. L'objectiu és poder contrastar les respostes dels pacients en l'entrevista amb la informació dels AC que consta als protocols.

Les variables de l'AC que es recullen són dades del promotor (nom del promotor, tipus de promotor [laboratori farmacèutic o altres], i si es tracta d'un AC de promoció interna de l'hospital o no), àmbit de realització de l'assaig (multicèntric nacional, multicèntric internacional o unicèntric), fase (I, II, III, IV mateixa indicació i IV una altra indicació), servei on es porta a terme l'assaig, centre (Hospital General, Hospital Materno-Infantil o Hospital de Traumatologia), dades del tractament avaluat (nom, àmbit d'aplicació del tractament de l'estudi [ambulatori, hospitalari, o ambdós], i si hi ha o no urgència en l'inici del tractament d'estudi), dades del disseny de l'AC (presència o no de grup control, tipus de control [placebo, tractament farmacològic, tractament no farmacològic o no tractament], aleatorització i tipus d'emascarament), i objectiu principal de l'AC (eficàcia, seguretat i altres).

També es recull la patologia o situació clínica avaluada, el tipus d'evolució de la patologia (aguda, crònica o altres situacions clíniques com ara la reagudització d'una patologia crònica), i el risc vital de la patologia en el moment de l'obtenció del CI (entenent per risc vital el risc de mort o de seqüeles greus irreversibles en aquell moment).

Respecte a l'equip investigador de l'AC, es recull el nom de l'IP, si aquest participa o no en el procés d'inclusió de pacients, el nombre d'investigadors que poden incloure pacients en l'assaig, la data d'informació del present estudi a l'IP de l'AC i la data d'inclusió del primer pacient en l'AC.

S'adjunta el full de recollida de dades del protocol de l'AC en l'Annex 5.

### **5.8.3 Dades dels Fulls d'Informació als Pacients**

Es preveu una avaluació de les característiques dels FIP dels AC en els que participen els pacients identificats. Les dades s'obtenen a partir de la revisió dels FIP presentats per avaluació al CEIC. L'objectiu és conèixer algunes característiques dels FIP que poden ajudar en la interpretació dels resultats de l'entrevista als pacients.

Les dades recollides sobre el FIP fan referència a aspectes de forma (nombre de pàgines, i si el contingut està o no estructurat en apartats ben diferenciats) i aspectes de contingut (si s'ofereix la possibilitat de fer preguntes a la persona que l'informa, si es descriu l'objectiu principal de l'AC, si s'explica l'aleatorització o el placebo quan procedeix, si es parla dels tractaments alternatius, de la urgència en el inici del tractament, de la possibilitat de retirada de l'estudi, de la pòlissa d'assegurança, i dels efectes indesitjats del fàrmac avaluat).

S'adjunta el Full de recollida de dades del FIP de l'AC en un Annex 6

### **5.8.4 Dades de l'entrevista als pacients**

#### *5.8.4.1 Informació genèrica de l'entrevista*

Es recull de manera sistemàtica unes dades sobre l'entrevista als pacients com la durada de l'entrevista, el lloc on es fa, a qui es fa l'entrevista (pacient sol, pacient amb ajuda de familiars, familiars sols, o altres), i l'entrevistadora que la realitza. També es fa una avaluació subjectiva per part de l'entrevistadora de la fiabilitat de l'entrevista tenint en compte tres aspectes de la persona entrevistada: la capacitat de memòria, l'actitud de col·laboració durant l'entrevista i la capacitat de comunicació. Es recull el interval de temps entre la inclusió del pacient en l'AC i l'entrevista de l'estudi, el interval de temps entre la data d'inici del reclutament en l'AC i la data de l'entrevista al pacient, i si



l'entrevista del pacient té lloc després de la visita d'informació del present estudi a l'investigador.

En el cas que els pacients identificats no acceptin fer l'entrevista, es recull els motius de la no acceptació.

#### *5.8.4.2 Variables sobre el procés del consentiment informat, el coneixement i percepcions dels pacients*

La primera dada de l'entrevista al pacient recull si el pacient és conscient o no de la seva participació en un projecte de recerca o AC. Si la seva resposta, a criteri de la monitora, no confirma que el pacient n'és conscient, l'entrevista es dona per finalitzada.

##### *5.8.4.2.1 Variables del Procés del consentiment informat*

Les dades de l'entrevista al pacient recullen diversos aspectes del procés d'obtenció del CI: la signatura del CI (qui el va signar, lloc on va signar el CI, quan el va signar), l'entrega, conservació i lectura del FIP, la informació verbal rebuda (qui li va donar la informació, la possibilitat de fer preguntes a la persona que va informar al pacient i quines preguntes es fan), la possibilitat de consultar a altres persones independents de l'equip investigador (a qui les va fer i la seva contribució en la presa de la decisió del pacient sobre la participació).

##### *5.8.4.2.2 Variables del Coneixement dels pacients*

Les dades de l'entrevista recullen informació sobre el grau de coneixement o comprensió del pacient sobre diversos aspectes de l'AC. En primer lloc sobre els objectius de l'AC (mitjançant pregunta oberta i preguntes tancades), la possibilitat d'efectes adversos (freqüència d'aparició i gravetat), la possibilitat de proves extraordinàries fetes al pacient només pel fet de participar en un AC,

l'assegurança de l'AC i la possibilitat de retirada de l'estudi. També es recull informació sobre el tractament avaluat en l'estudi (tractament avaluat en l'AC, com s'assigna el tractament de cada pacient en l'AC, els tractaments alternatius fora de l'estudi (quins i quins resultats tindrien respecte el tractament d'estudi), i sobre aspectes de disseny de l'AC (l'aleatorització i el placebo).

#### **5.8.4.2.3 Variables de les percepcions sobre el procés del consentiment informat**

Les dades de l'entrevista al pacient que recullen les seves percepcions sobre el procés d'obtenció del CI inclouen dades sobre els motius per participar en l'estudi, la percepció sobre possible beneficis o inconvenients de la seva participació en l'AC, la valoració del pacient sobre la informació rebuda tant escrita en el FIP com la verbal per part de l'equip investigador, els aspectes que considera millorables del FIP, la valoració del seu nivell de comprensió de la informació, la valoració que fa sobre el temps per decidir que ha tingut, com ha estat la presa de la decisió, o la seva satisfacció global del procés del CI.

#### **5.8.5 Dades de l'enquesta als investigadors**

Els qüestionari que s'utilitza per fer l'enquesta als investigadors dels AC consta d'una presentació inicial breu de l'enquesta i unes preguntes per avaluar la percepció dels investigadors sobre diversos aspectes del CI en els AC, centrades principalment en el procés de sol·licitud del CI, el coneixement dels pacients, i les percepcions referides tant a ell com a investigador com als participants.

Les preguntes van dirigides a conèixer la seva opinió sobre quins creu que són els motius principals dels pacients per participar en un AC, si els pacients fan preguntes o no a la persona que els informa i quines preguntes fan, si abans de signar el CI els pacients llegeixen o no el FIP, si abans de signar el CI consulten a altres persones, si creu que el pacient comprèn la informació

escrita del FIP i la informació verbal que se li dóna, i en relació a la decisió de participar o no en l'AC, si creu que el pacient decideix ell sol i si creu que té suficient coneixement per decidir.

També se sol·licita a l'investigador que digui quins aspectes dels FIP considera millorables, i que faci una valoració de 4 trets dels FIP (l'extensió, la llegibilitat, l'objectivitat, i la comprensibilitat) en una escala de 1 a 10 (essent 1=gens adequada i 10=molt adequada).

En relació al procés de informació verbal, se sol·licita a l'investigador que valori la importància relativa (ordenant de major a menor importància, donant el valor 1 al més important) que ell dóna a diferents aspectes de l'AC quan informa a un pacient sobre la possibilitat de participar-hi. Els aspectes de l'AC que han de valorar els investigadors són:

- Objectiu de l'AC
- Voluntarietat
- Possibilitat de retirada
- Alternatives de tractaments
- Possibles beneficis per al pacient
- Riscs per al pacient
- Mètode d'assignació del tractament (aleatorització)
- Possibilitat de rebre un placebo
- Seguiment i controls del pacient
- Possibilitat d'efectes adversos dels medicaments d'estudi
- Confidencialitat de les dades
- Compensació per participar en l'estudi
- Assegurança
- Altres

I finalment es fa una pregunta oberta per sol·licitar suggeriments de millora del procés del CI en els AC.

### 5.8.6 Anàlisi de les dades

Gestió de dades.- Les dades s'introdueixen en una base de dades del programa informàtic Epidata 2.1. L'anàlisi estadística es fa mitjançant el programa estadístic SPSS per a Windows i Epiinfo 6.04.

Anàlisi estadística.- Es fa una anàlisi descriptiva de les característiques dels pacients identificats en l'estudi, dels AC en els que participen els pacients, i dels FIP dels AC.

L'anàlisi descriptiva dels resultats de l'entrevista als pacients inclou les dades d'informació genèrica de l'entrevista, i les dades dels resultats de l'entrevista segons l'estructura general del qüestionari utilitzat: una primera part centrada en l'avaluació del procés del CI, una segona part centrada en el grau de coneixement dels pacients sobre l'estudi en el que participen, i una darrera part centrada en les percepcions dels pacients sobre el procés de CI i la seva participació en l'AC.

En l'anàlisi dels resultats de l'entrevista als pacients es té en compte que els pacients s'agrupen en *clusters* (els diferents AC), ja que hi pot haver una correlació de les característiques dels pacients que participen en un mateix AC. Per tal de tenir en compte la representativitat dels pacients inclosos en cada AC s'ha fet una ponderació dels pacients segons el nombre real de pacients inclosos en l'assaig. Per aquest motiu, els resultats de l'entrevista es donaran en forma de percentatge ponderat de pacients (i no en nombres absoluts).

Es fa una anàlisi de possibles factors associats als resultats de l'entrevista, principalment les característiques dels pacients, les característiques dels protocols dels AC i aspectes del procés del CI que podrien condicionar el grau de coneixement i les percepcions dels pacients inclosos. Amb aquest objectiu es procedeix a l'anàlisi de l'associació entre variables mitjançant l'estimació del risc relatiu (RR) amb el seu interval de confiança al 95% (IC<sub>95</sub>).

L'anàlisi descriptiva dels resultats, incloent les de l'enquesta anònima als investigadors dels AC, es fa seguint l'estructura dels qüestionaris i mitjançant descriptors de tendència central. S'utilitza el rang interquartílic com a mesura de dispersió per descriure les variables que ho requereixin.

## 6. RESULTATS

### 6.1 Descripció de la població d'estudi. Pacients i investigadors

La població de l'estudi són els pacients que s'inclouen en un AC durant el període d'estudi a l', i els investigadors dels AC en els quals participaven els pacients identificats.

#### 6.1.1 Pacients de l'estudi

Durant el període d'estudi s'han identificat 457 pacients inclosos en AC a l'. No obstant, el nombre de pacients que finalment va poder ser entrevistat va ser de 140. Els motius de les pèrdues són diversos i es descriuen a continuació.

- Al inici del període de l'estudi, el Cap de Servei d'Oncologia va rebutjar col·laborar en el present projecte. Posteriorment, i un cop ja s'havia iniciat l'estudi, va canviar d'opinió i va mostrar la seva disponibilitat per permetre la inclusió dels pacients que participaven en els AC realitzats en el seu servei. No obstant, es va decidir no incloure'ls (n=121), perquè atès que l'estudi ja havia començat feia temps, aquests pacients no tindrien la mateixa possibilitat de ser entrevistats que la resta.
- De la resta de pacients identificats (336), se'n van excloure 28 per no complir els criteris d'inclusió/exclusió de l'estudi: 14 perquè es va constatar que no havien estat inclosos en cap AC, 8 perquè hi havien estat inclosos fora del període d'estudi, i 6 perquè havien estat inclosos en AC d'extensió.
- Dels que complien els criteris d'inclusió de l'estudi (308), i per tant eren candidats a poder ser entrevistats (anomenats aquí els pacients potencials), no se'n van poder entrevistar de manera completa a 168 (54%). Els motius d'exclusió més freqüents van ser la impossibilitat de

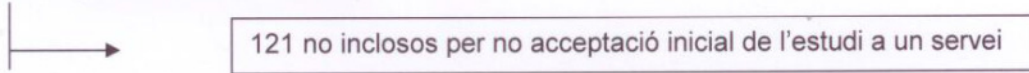
fer l'entrevista abans del tercer mes des de la inclusió en l'estudi per dificultats en la localització del pacient (94, 31%), la impossibilitat de fer l'entrevista a temps per retard en el contacte inicial amb l'IP (20, 6,4%), la impossibilitat d'entrevistar el pacient o un acompanyant perquè l'IP no ho va permetre (12, 3,8%), el rebuig del propi pacient (9, 2,9%), o bé dificultats de comunicació (2, 0,6%).

Dels 153 pacients en els que es va poder iniciar l'entrevista, 13 (8%) van ser exclosos perquè no es va fer l'entrevista completa ja que a la primera pregunta van contestar que no eren conscients que participaven en un AC, o bé responien de manera no suficientment clara per poder-ho confirmar.

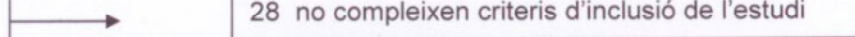
A la **figura 2** es mostra el flux de pacients i s'hi especifiquen els motius d'exclusió.

**Fig 2. Flux de pacients identificats en l'estudi**

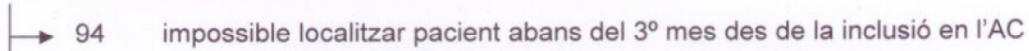
**457 pacients inclosos en AC**



**336**



**308 Pacients que compleixen criteris d'inclusió**



- |    |                                                                                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | retirats de l'AC i no tornen a l'hospital                                      |
| 20 | no passen fase de screening i no tornen a l'hospital                           |
| 16 | alta de l'hospital i no han de tornar                                          |
| 16 | no acudeixen a la visita de seguiment de l'AC                                  |
| 20 | visites de seguiment sense cita prèvia                                         |
| 12 | impossible fer entrevista en ingrés/visita 1 i la següent visita era > 3 mesos |

- 12 no s'obté permís de l'IP per a realitzar l'entrevista als pacients
- 5 pacients notificats passats 3 mesos des de la seva inclusió en l'AC
- 5 el programa de visites de l'AC no preveu visita en els primers 3 mesos
- 20 impossible fer l'entrevista per retard en contactar amb l'IP
- 4 pacients greus i impossible contactar amb persona que ha firmat el CI
- 3 mort del pacient abans de fer l'entrevista
- 9 rebuig del pacient a ser entrevistat
- 2 dificultat de comunicació amb el pacient en el moment de fer l'entrevista
- 1 entrevista no ètica segons la monitora per l'estat emocional del pacient
- 13 refereixen no participar en un AC o la resposta del pacient no és concloent per poder continuar l'entrevista

**140 pacients entrevistats**



**139 pacients entrevistats inclosos en l'anàlisi**



### 6.1.1.1 Pacients potencials

Anomenarem pacients potencials als pacients identificats durant el període d'estudi com a pacients inclosos en AC a l'HUVH, que complien els criteris d'elegibilitat del nostre estudi i els quals eren tributaris de poder ser entrevistats. Es van identificar 308 pacients potencials, dels quals 168 van ser exclosos i finalment només van ser entrevistats 140.

El sistema d'identificació dels pacients potencials va ser a partir del llistat de Farmàcia en un 66,8% (206) i la notificació de la inclusió del pacient en un AC per part del propi IP en el 33,2% restant (102).

Aquests pacients participaven en 54 AC, la majoria dels quals es portaven a terme a l'Hospital General (43, 79,6%), 6 a l'Hospital Materno-Infantil i 5 a l'àrea de Traumatologia.

A la Taula 4 s'hi mostren la distribució de pacients potencials identificats en el nostre estudi i els seus AC per servei i patologia avaluada.

Dels 24 serveis de l'hospital on es van identificar pacients, els serveis on més pacients es van incloure en AC van ser el Servei de Neurologia (54, 17,5%), el Servei d'Hepatologia (41, 13,3%) i el Servei de Pneumologia (36, 11,7%).

Els serveis on es feien un major nombre d'AC coincideix amb els serveis on es va identificar un major nombre de pacients: 8 AC al servei de Neurologia, 6 AC al servei d'Hepatologia i 5 AC al servei de Pneumologia. El nombre de pacients inclosos per AC va variar entre 1 i 33, amb una mitjana de 5,7 per assaig.

Les patologies més freqüents entre els pacients potencials són l'hepatitis crònica per VHC (37), l'accident vascular cerebral (34), l'asma bronquial (31),

l'artritis reumatoide (28), la cardiopatia isquèmica en forma d'angina (22), la prevenció de la toxicitat per nevirapina en pacients infectats pel virus VIH (17), i l'esclerosi múltiple (12).

**Taula 4 .** Nombre de pacients potencials i AC per servei i patologia

<b>Serveis on es realitza l'AC i patologia avaluada</b>	<b>Pacients potencials n (%)</b>	<b>AC potencials n (%)</b>
<b>Anestèsia i reanimació</b>	11 (3,6)	1 (1,8)
Prevenció de vòmits postcirurgia	11	1
<b>Cardiologia</b>	26 (8,5)	4 (7,4)
Insuficiència cardíaca	1	1
Infart agut de miocardi	3	1
Angina inestable o infart no Q	15	1
Angina sense estenosi coronària en Angiografia	7	1
<b>Cirurgia general</b>	10 (3,3)	1(1,8)
Miastènia gravis	10	1
<b>Digestiu</b>	2 (0,7)	1 (1,8)
Pancreatitis aguda greu	2	1
<b>Endocrinologia</b>	9 (2,9)	1 (1,8)
Diabetis Mellitus Tipus I	9	1
<b>Gastroenterologia pediàtrica</b>	1 (0,3)	1 (1,8)
Còlic del lactant	1	1
<b>Hematologia</b>	5 (1,6)	2 (3,7)
Leucèmia mieloide aguda refractària o recaiguda	3	1
Febre i neutropènia en pacients neoplàstics sota quimioteràpia	2	1
<b>Hepatologia</b>	41 (13,3)	6 (11,1)

Hepatitis crònica VHB	2	2
Hepatitis crònica VHC	37	2
Hepatitis crònica VHC en VIH+	1	1
Carcinoma hepatocel·lular	1	1
<b>Malalties infeccioses</b>	20 (6,5)	3 (5,5)
Prevençió d'exantema per nevirapina	17	1
Infecció per VIH	3	2
<b>Medicina interna</b>	3 (1)	2 (3,7)
Pneumònia per Legionel·la	1	1
Lupus eritematós sistèmic	2	1
<b>Nefrologia</b>	1 (0,3)	1 (1,8)
Anèmia en insuficiència renal crònica	1	1
<b>Neurocirurgia</b>	10 (3,3)	1 (1,8)
Traumatisme cranioencefàlic	10	1
<b>Neurofisiologia</b>	4 (1,3)	1 (1,8)
Síndrome de cames inquietes	4	1
<b>Neurologia</b>	54 (17,5)	8 (14,8)
Deteriorament cognitiu post ictus isquèmic	11	1
Accident vascular cerebral isquèmic	20	2
Accident vascular cerebral isquèmic: prevenció secundària	3	1
Malaltia de Parkinson	3	1
Síndrome pseudogripal per interferó beta1A en esclerosi múltiple	3	1
Espasticitat per esclerosi múltiple	9	1
Migranya	5	1
<b>Obstetrícia</b>	2 (0,7)	1 (1,8)
Amenaça de part prematur	2	1
<b>Otorrinolaringologia</b>	6 (1,9)	1 (1,8)
Pòlips nasals bilaterals	6	1
<b>Endocrinologia infantil</b>	5 (1,6)	1 (1,8)
Talla en nens amb antecedent de retard del creixement intrauterí	5	1

<b>Pneumologia</b>	36 (11,7)	5 (9,2)
Pneumònia extrahospitalària	6	2
Asma bronquial	26	2
Trasplantament cardiopulmonar:	4	1
Prevenió bronquiolitis obliterant		
<b>Pneumologia infantil</b>	5 (1,6)	2 (3,7)
Asma bronquial	5	2
<b>Rehabilitació</b>	18 (5,8)	2 (3,7)
Espasticitat post ictus	1	1
Artrosi/artritis reumatoide	17	1
<b>Reumatologia</b>	23 (7,5)	4 (7,4)
Osteoporosi postmenopàusica	10	1
Artritis psoriàsica	2	1
Artritis reumatoide	7	1
Artritis reumatoide activa	4	1
<b>Unitat de Cures Intensives</b>	12 (3,9)	3 (5,5)
Sèpsia greu	8	1
Infecció per Gram+ en pacients crítics	3	1
Infecció per cànida en pacients no neutropènics	1	1
<b>Unitat del dolor</b>	1 (0,3)	1 (1,8)
Dolor neuropàtic crònic	1	1
<b>Urologia</b>	3 (0,96)	1 (1,8)
Incontinència urinària d'urgència	3	1
<b>TOTAL</b>	<b>308 (100)</b>	<b>54 (100)</b>

### 6.1.1.2 Pacients entrevistats

Els 140 pacients entrevistats participaven en 40 AC diferents. A la Taula 5 es presenten les principals característiques demogràfiques dels pacients entrevistats.

Taula 5. Característiques demogràfiques dels pacients entrevistats

Característiques demogràfiques	n(%)
Sexe	
homes	69(49)
dones	71(51)
Edat	
<65 anys	100(71)
≥65 anys	40(29)
Anys d'escolarització*	
<8anys	35(26)
primària	52(38)
>8anys	50(36)

\*no es disposa de la dada de 3 pacients

Els pacients tenien entre 20 a 88 anys, amb una mitjana d'edat de 52,5 (SD 15,1). La proporció de dones i homes va ser similar. La mitjana d'anys d'escolarització va ser de 8,7 anys (SD 4.8, mínim 0 i màxim 26), i 4 pacients eren analfabets (2,9%).

La majoria dels pacients van ser inclosos en AC desenvolupats a l'Àrea de l'Hospital General (117), i amb molt menor proporció a l'Àrea de Traumatologia (19) i l'Àrea Materno-Infantil (4).

Els pacients entrevistats eren atesos en 19 serveis diferents de l'hospital. Els serveis en els quals es van entrevistar més pacients van ser el servei de Neurologia (29), Pneumologia (19), Reumatologia (16) i Unitat de Malalties Infeccioses (13).

A la Taula 6 es presenten les característiques dels pacients entrevistats en relació a la seva patologia, el tipus de tractament avaluat i el tipus d'AC en el que participen.

Taula 6. Característiques dels pacients entrevistats.

	<b>Pacients entrevistats n(%)</b>
<b>Tipus de patologia</b>	
Aguda	28 (20,0)
Crònica	94 (67,1)
Altres <sup>1</sup>	18 (12,9)
<b>Risc vital<sup>2</sup></b>	
Sí	22 (15,7)
No	118 (84,3)
<b>Font d'identificació dels pacients</b>	
Servei de Farmàcia	99 (70,7)
Investigador	41 (29,3)
<b>Hospital</b>	

General	117 (83,6)
Trauma	19 (13,5)
Materno-Infantil	4 (2,9)
<b>Tipus de tractament</b>	
Ambulatori	105 (75)
Hospitalari	19 (13,6)
Ambulatori i Hospital	15 (10,7)
Indiferent	1 (0,7)
<b>Urgència d'inici de tractament</b>	
Sí	24 (17,1)
No	116 (82,9)
<b>AC Aleatoritzats</b>	
Sí	122 (87,1)
No	18 (12,9)
<b>AC amb Placebo</b>	
Sí	65 (46,4)
No	75 (53,6)
<b>TOTAL</b>	<b>140 (100)</b>

<sup>1</sup>Altres: agudització de patologies cròniques.

<sup>2</sup>Risc vital: la patologia i context en què es realitza l'AC suposa un risc de mort imminent o de seqüeles en el moment del CI.

La patologia que va motivar la inclusió del pacient en l'AC era en la majoria de pacients una patologia crònica (67,1%) i un 15,7% dels pacients entrevistats presentaven una patologia que es considerava amb risc vital. El tractament avaluat era un tractament exclusivament ambulatori en la majoria dels pacients (75%), i només en un 17,1% el tractament requeria un inici de l'administració urgent.

Els pacients majoritàriament participaven en AC controlats amb assignació aleatòria (87,1%), amb un disseny de grups paral·lels (78,6%) i controlat amb

placebo en el 46,4% dels casos. Més de la meitat dels pacients participaven en AC d'àmbit multicèntric internacional (76, 54,3%), la majoria participaven en AC de fases avançades III- IV (92%) i promoguts per la indústria farmacèutica (IF) (83,6%). El nombre de pacients entrevistats per AC va ser entre 1 i 12, amb una mediana de 2 pacients per assaig.

A la Taula 7 es mostren algunes de les característiques de les poblacions esmentades de pacients: els pacients potencials (308), els pacients exclosos (168) i els pacients entrevistats (140).

Taula 7: Taula comparativa de les característiques dels pacients entrevistats, pacients exclosos i del total de pacients potencials.

	<b>Pacients entrevistats</b>	<b>Pacients exclosos</b>	<b>Pacients potencials</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>Sexe</b>			
Homes	69 (49,3)	68 (48,0) <sup>1</sup>	137 (48,6) <sup>1</sup>
Dones	71 (50,7)	74 (52,0) <sup>1</sup>	145 (51,4) <sup>1</sup>
<b>Tipus de patologia</b>			
Aguda	28 (20,0)	54 (32,1)	82 (26,7)
Crònica	94 (67,1)	106 (63,1)	200 (64,9)
Altres <sup>2</sup>	18 (12,9)	8 (4,8)	26 (8,4)
<b>Risc vital<sup>3</sup></b>			
Sí	22 (15,7)	41 (24,4)	63 (20,5)
No	118 (84,3)	127 (75,6)	245 (79,5)
<b>Font d'identificació dels pacients</b>			
Servei de Farmàcia	99 (70,7)	107 (63,6)	206 (66,8)
Investigador	41 (29,3)	61 (36,4)	102 (33,2)
<b>Hospital</b>			
General	117 (83,6)	128 (76,2)	245 (79,5)
Trauma	19 (13,5)	20 (11,9)	39 (12,7)
MaternoInfantil	4 (2,9)	20 (11,9)	24 (7,8)



<b>Tipus de tractament</b>			
Ambulatori	105 (75,0)	111 (66,1)	216 (70,1)
Hospitalari	19 (13,6)	40 (23,8)	59 (19,2)
Ambulatori i Hospital	15 (10,7)	15 (8,9)	30 (9,7)
Indiferent	1 (0,7)	2 (1,2)	3 (1,0)
<b>Urgència d'inici de tractament</b>			
Sí	24 (17,1)	43 (25,6)	67 (21,8)
No	116 (82,9)	125 (74,4)	241 (78,2)
<b>AC aleatoritzats</b>			
Sí	122 (87,1)	122 (72,6)	244 (79,2)
No	18 (12,9)	46 (27,4)	64 (20,8)
<b>AC amb placebo</b>			
Sí	65 (46,4)	51 (30,4)	116 (37,7)
No	75 (53,6)	117 (69,6)	192 (62,3)
<b>TOTAL</b>	<b>140 (100)</b>	<b>168 (100)</b>	<b>308 (100)</b>

<sup>1</sup> Es disposa informació del sexe de 142 pacients exclosos i de 282 potencials

<sup>2</sup> Altres: agudització de patologies cròniques.

<sup>3</sup>Risc vital: la patologia i context en què es realitza l'AC suposa un risc de mort imminent o de seqüeles en el moment del consentiment informat.

Les característiques dels pacients que finalment varen ser entrevistats globalment són similars a les característiques dels pacients exclosos. No obstant, hi ha algunes diferències en alguns aspectes que mereixen ser destacats: en la població de pacients exclosos es documenta una major proporció de pacients amb patologia aguda (32,1% vs 20%), amb patologia associada a un risc vital (24,4% vs 15,7%), amb un tractament d'estudi que s'administra de manera exclusiva a l'hospital (23,8% vs 13,6%) i que requereix un inici urgent del tractament (25,6 % vs 17,1%).

Un aspecte a destacar també és que la proporció de pacients de l'Hospital Materno-Infantil és major en la població d'exclosos respecte la població finalment entrevistada (11,9% vs 2,9%); del total de 24 pacients potencials identificats a l'Hospital Materno-Infantil, 20 van ser exclosos.

A la Taula 8 es mostra la proporció de pacients entrevistats i exclosos per les patologies i els serveis més freqüents entre els pacients potencials.

Taula 8. Proporció de pacients entrevistats/exclosos en les patologies i serveis més freqüents entre els pacients potencials\*

	<b>pacients entrevistats n (%)</b>	<b>pacients exclosos n (%)</b>	<b>TOTAL pacients potencials n (%)</b>
<b>Patologies més freqüents</b>			
Hepatitis crònica per VHC	6(16,2)	31(83,8)	37 (100)
Ictus	14(41)	20(59)	34(100)
fase aguda	10(50)	10(50)	20(100)
deteriorament cognitiu post-ictus	2(18)	9(82)	11(100)
prevenció secundària ictus	2 (67)	1(33)	3(100)
Asma bronquial	16(52)	15(48)	31(100)
Artritis reumatoide/artrosi	10(59)	7(41)	17 (100)
Prevenció exantema nevirapina en HIV	12(70)	5(30)	17(100)
Angina inestable/IAM no Q	6(40)	9(60)	15(100)
<b>Serveis més freqüents</b>			
Neurologia	29(53,7)	25(46,3)	54 (100)
Hepatologia	7(17,1)	34(82,9)	41(100)
Pneumologia	19(52,8)	17(47,2)	36(100)
Cardiologia	9(34,6)	17(65,4)	26 (100)
Reumatologia	16(69,6)	7(30,4)	23 (100)
Malalties Infeccioses	13(65,0)	7(35,0)	20 (100)

\*Referent a 140 (45%) pacients entrevistats, 168 (55%) pacients exclosos i un total de 308 (100%) pacients potencials.

### 6.1.2 Investigadors de l'estudi

Els pacients identificats com a inclosos en un AC durant el període d'estudi, que complien els criteris d'elegibilitat del present estudi i eren tributaris de poder ser entrevistats (pacients potencials) participaven en 54 AC. Tal com estava previst, es va contactar amb l'IP de cada un dels 54 AC. Atès que hi ha metges que són IP de més d'un AC de manera simultània (el nombre d'AC en els que participava l'IP era entre 1 i 4) en total es va contactar amb 41 metges del centre.

En 31 dels 54 AC (57%), l'IP participava en el procés d'obtenció del CI dels pacients, i els donava informació sobre l'estudi. El nombre de metges que podien incloure pacients en l'assaig, i per tant informar-los, podia variar entre 1 i 4, essent un únic metge en un 46 % dels AC i dos en un 35%.

Malgrat que la resposta dels IP davant la presentació del projecte va ser majoritàriament bona, 2 IP no van permetre la realització de l'entrevista als pacients inclosos en els assaigs, i un altre va retardar el permís per poder-les començar, fet que en alguns casos va impedir entrevistar en el període de 3 mesos des de la inclusió en l'AC. Un 39 % dels IP van sol·licitar veure el qüestionari de l'entrevista, i un 18% van manifestar espontàniament el seu interès en saber els resultats de l'estudi.

Atès que no tots els pacients potencials van poder ser finalment entrevistats, el nombre de serveis, AC i IP implicats va ser diferent en relació al total de pacients potencials i als pacients finalment entrevistats. En la Taula 9 es presenta el nombre de serveis, AC i IP implicats en les dues poblacions.

Taula 9. Descripció del nombre de serveis, AC i IP dels pacients potencials i pacients entrevistats

	<b>Pacients POTENCIALS (n=308)</b>	<b>Pacients ENTREVISTATS (n=140)</b>
<b>Serveis</b>	24	19
<b>Assaigs clínics</b>	54	40
<b>Investigadors principals</b>	41	32

Els IP dels 40 AC en els que participaven els 140 pacients entrevistats van ser 32 metges de l'hospital. Malgrat en la majoria dels AC l'IP només era IP d'un únic AC, hi ha un metge que constava com a IP de 4 AC, i 5 metges que constaven com a IP de 2 AC.

Per altra banda, en 23 dels 40 AC (57,5%) l'IP participava en el procés d'informació als pacients. Malgrat el nombre de metges (IP i investigadors col·laboradors) que participaven en el procés d'informació i sol·licitud del CI als pacients era entre 1 i 4, en la major part dels AC hi havia un (20 AC, 50%) o dos (14 AC, 35%) metges que informaven. En total hi ha 75 metges que participaven en el procés d'informació dels pacients.

## **6.2 Descripció dels protocols d'assaigs clínics, fulls d'informació als pacients, investigadors principals i dades genèriques de l'entrevista dels pacients entrevistats**

### **6.2.1 Descripció dels protocols d'assaigs clínics**

Els 140 pacients entrevistats participaven en 40 AC diferents, dels quals es va recollir informació tant sobre aspectes administratius i metodològics, com diversos aspectes del tractament avaluat i la patologia avaluada en l'AC.

Dels 40 AC, 34 (85%) eren promoguts per la IF. En els 6 AC de promoció independent consta com a promotor majoritàriament un metge d'un centre hospitalari (2 de HUVH, 1 de l'Hospital del Mar i 1 de la Corporació Sanitària Parc Taulí), una unitat d'un servei hospitalari (Unitat cerebrovascular del servei de Neurologia de l'HUVH) i una societat científica (el Programa Pethema, de la Sociedad Española de Hematologia y Hemoteràpia). Només 3 AC eren de promoció interna de l'hospital HUVH: dos al servei de Neurologia, i un al servei de Cirurgia General.

Es tracta d'AC majoritàriament multicèntrics internacionals (22, 55%), essent 12 (30%) multicèntrics nacionals i només 6 (15%) unicèntrics. 35 (85%) dels 40 AC es portaven a terme a l'Hospital General, mentre que 5 es desenvolupaven a l'Hospital de Traumatologia i un a l'Hospital Materno-Infantil. Els AC es portaven a terme en 19 serveis de l'hospital, essent els serveis de Neurologia (8), Reumatologia (4), Hepatologia (3) i Cardiologia (3) els que en més AC estaven implicats.

En la Taula 10 es presenten les característiques dels AC en els que participaven els 140 pacients entrevistats.

Taula 10. Característiques dels AC dels 140 pacients entrevistats

<b>Característiques AC</b>	<b>AC pacients entrevistats n (%)</b>
<b>Tipus de promotor</b>	
<b>Indústria Farmacèutica</b>	34(85,0)
<b>Independent</b>	6(15,0)
<b>Objectiu principal</b>	
<b>Eficàcia</b>	33(82,5)
<b>Seguretat</b>	3(7,5)
<b>Farmacodinàmica</b>	2(5,0)
<b>Altres</b>	2(5,0)
<b>Fase</b>	
<b>I-II</b>	4(10,0)
<b>III-IV</b>	36(90,0)
<b>Aleatoritzat</b>	
<b>Si</b>	35(87,5)
<b>No</b>	5(12,5)
<b>Control Placebo</b>	
<b>Si</b>	19(47,5)
<b>No</b>	21(52,5)
<b>Tipus de patologia</b>	
<b>Crònica</b>	27(67,5)
<b>Aguda</b>	9(22,5)
<b>Altres</b>	4(10,0)
<b>Risc vital</b>	
<b>Si</b>	7(17,5)
<b>No</b>	33(82,5)
<b>Tipus de tractament</b>	
<b>Ambulatori</b>	28(70,0)
<b>Hospitalari</b>	6(15,0)
<b>Hospitalari i/o ambulatori</b>	6(15,0)
<b>Urgència inici tractament</b>	
<b>Si</b>	7(17,5)
<b>No</b>	33(82,5)
<b>TOTAL</b>	<b>40 (100)</b>

Dels 40 AC, només són 4 (10%) els AC de fase II, essent el 90% dels AC en fases més avançades del desenvolupament del medicament (III- IV). L'objectiu principal dels AC és majoritàriament d'eficàcia (33 AC, 88%), i només 3 AC (7%) tenen com a objectiu principal la seguretat. El disseny de l'AC és majoritàriament d'AC controlat (36 AC, 90%), on el grup control més habitual és un placebo (19, 47,5%), essent un tractament farmacològic en 16 AC (40%), i un control històric en un AC; només 4 AC (10%) tenen un disseny no controlat. La majoria dels AC tenen un mètode d'assignació del tractament aleatoritzat (35, 87,5%). L'emascament del tractament es fa en la majoria dels AC (26, 65%), essent doble cec en 25 AC (62,5%) i simple cec en un AC.

La patologia objecte d'estudi dels pacients inclosos en els AC era majoritàriament una patologia crònica (27 AC, 67,5%), i majoritàriament sense un risc de mort o seqüeles irreversibles imminents (33 AC, 82%). Les patologies més freqüents avaluades en els AC dels pacients entrevistats van ser l'ictus, la cardiopatia isquèmica en forma d'àngor, l'artritis reumatoide, l'esclerosi múltiple o la infecció per VIH.

Pel que fa al tractament avaluat en els AC dels pacients entrevistats era en una gran majoria tractament d'administració exclusivament ambulatoria (28 AC, 70%), essent també majoritàriament d'inici no urgent en la seva administració (33 AC, 82,5%). Només 6 AC avaluaven un tractament d'administració exclusivament hospitalària. Els principis actius més avaluats en els AC va ser la combinació interferó pegilat/ribavirina (2 AC), nebivolol (2 AC), toxina botulínica (2 AC) i tacròlim (2 AC).

En la Taula 11 es presenten les característiques dels AC en els que participaven els pacients que finalment varen ser entrevistats i els dels pacients potencials; s'observa que no hi ha diferències rellevants entre les dues poblacions.

Taula 11. Taula comparativa de les característiques dels AC dels pacients potencials i pacients entrevistats

Característiques AC	AC pacients potencials n (%)	AC pacients entrevistats n (%)
Tipus de promotor		
IF	46(85,2)	34(85)
Independent	8(14,8)	6(15)
Objectiu principal		
Eficàcia	44(81,5)	33(82,5)
Seguretat	4(7,4)	3(7,5)
Farmacodinàmica	2(3,7)	2(5,0)
Altres	4(7,4)	2(5,0)
Fase		
I-II	5(9,3)	4(10,0)
III-IV	49(90,7)	36(90,0)
Aleatoritzat		
Si	47(87,0)	35(87,5)
No	7(13,0)	5(12,5)
Control Placebo		
Si	21(38,1)	19(47,5)
No	33(61,1)	21(52,5)
Tipus de patologia		
Crònica	35(64,8)	27(67,5)
Aguda	14(25,9)	9(22,5)
Altres	5(9,3)	4(10,0)
Risc vital		
Si	9(16,9)	7(17,5)
No	45(83,3)	33(82,5)
Tipus de tractament		
Ambulatori	38(70,3)	28(70,0)
Hospitalari	9(16,7)	6(15,0)
Hospitalari i/o ambulatori	7 (13,0)	6(15,0)
Urgència inici tractament		
Si	10(18,5)	7(17,5)
No	44(81,5)	33(82,5)
TOTAL	54 (100)	40 (100)



## 6.2.2 Descripció dels Fulls d'Informació als Pacients

Les dades recollides del FIP dels AC en els que participaven els pacients entrevistats fan referència a aspectes formals (nombre de pàgines i l'estructura o organització del contingut) i aspectes de contingut (si s'ofereix la possibilitat de fer preguntes a la persona que l'informa, si es descriu l'objectiu principal de l'estudi, si es parla de l'aleatorització o el placebo quan s'escau, si es parla dels tractaments alternatius, de la possibilitat de retirada de l'estudi, de la pòlissa d'assegurança, i dels efectes indesitjats del fàrmac avaluat). Es va contrastar algunes d'aquestes informacions del FIP amb les característiques del protocol de l'AC.

Dels 40 FIP avaluats, el nombre de pàgines és entre 1 i 14 pàgines, amb una mitjana de 4,8. 33 dels 40 FIP (82,5%) tenen un text estructurat en diferents paràgrafs. En la majoria del FIP (38, 95%) s'esmenta de manera explícita la possibilitat de fer preguntes a l'investigador en cas de dubtes del pacient.

En la Taula 12 es descriu algunes de les característiques dels FIP en relació a diversos aspectes del propi procés de sol·licitud del CI i dels AC que haurien de ser explicats en el document.

Taula 12. Constància de diversos aspectes del procés del CI o de l'AC en el FIP

Informació al FIP	Consta en el FIP n (%)
Possibilitat de preguntar a la persona que informa	
<b>Si</b>	38(95,0)
<b>No</b>	2(5,0)
Tractaments alternatius	
<b>Si</b>	36(90,0)
<b>No</b>	4(10,0)
Efectes indesitjats	
<b>Si</b>	39(97,5)
<b>No</b>	1(2,5)
Possibilitat de retirada	
<b>Si</b>	40(100,0)
<b>No</b>	0(0,0)
Assegurança	
<b>Si</b>	39(97,5)
<b>No</b>	1(2,5)
<b>TOTAL</b>	<b>40(100)</b>

### *6.2.2.1 Concordança de la informació al FIP respecte el que consta al protocol*

Dels 40 AC en els que participen els pacients entrevistats, en tots ells consta un objectiu principal de l'AC. Els objectius principals que consten al FIP dels 40 AC són l'eficàcia en 20, l'eficàcia i la seguretat en 13, la seguretat en 1, la farmacodinàmia en 1, i altres en 5.

S'avalua la concordança entre l'objectiu principal descrit al protocol i al FIP, i hi ha 3 AC on es documenta una discordança: es tracta d'un AC d'eficàcia, un AC de seguretat i un AC de farmacodinàmica (FD).

En termes de pacients, dels 140 pacients entrevistats, la majoria participen en un AC on hi ha concordança entre l'objectiu principal que consta en el protocol i el que consta en el FIP. No obstant, hi ha 14 pacients que participen en un AC on el FIP no descriu l'objectiu principal de l'AC d'acord al que consta en el seu protocol: 10 pacients en un AC d'eficàcia, 1 pacient en un AC de seguretat, i 3 pacients en un AC de FD. En la Taula 13 es presenten les dades dels objectius principals dels AC segons el protocol i el FIP, podent visualitzar la concordança entre ambdós.

Taula 13: Concordança entre l'objectiu principal de l'AC especificat al protocol i al FIP en els pacients entrevistats.

Objectiu al protocol	Objectiu al FIP					TOTAL
	Eficàcia	Seguretat	Eficàcia/seguretat	FD*	Altres	
Eficàcia	71		29		10	110
Seguretat		7	10		1	18
FD*				2	3	5
Altres					7	7
<b>TOTAL</b>	<b>71</b>	<b>7</b>	<b>39</b>	<b>2</b>	<b>21</b>	<b>140</b>

FD= Farmacodinàmica

Pel que fa a altres aspectes rellevants de l'AC, dels 35 AC que segons el protocol són AC aleatoritzats, es documenta que n'hi ha 6 (que han inclòs 17 pacients) que en el FIP no es descriu que és aleatoritzat.

Dels 19 AC que segons el protocol tenen un grup control amb placebo, es documenta que ens tots ells el FIP conté una explicació de la possibilitat de rebre un placebo.

Dels 7 AC on s'avalua un tractament que cal administrar de manera urgent en el moment de la sol·licitud del CI, es documenta que només en 2 AC consta aquesta informació en el FIP.

### 6.2.3 Dades genèriques de les entrevistes

Les dades de l'entrevista es van obtenir a partir de la informació donada pel pacient sol en 85 casos (60,7%), pel pacient amb ajuda de familiars en 44 pacients (31,4%), i pel familiar sol en 11 ocasions (7,9%).

Atès que el disseny de l'estudi preveia fer l'entrevista al pacient i/o la persona que havia signat el CI en el moment de la sol·licitud, es presenten les dades de la concordança entre la persona entrevistada i la persona que va signar el CI.

En la taula 14 es presenten les dades sobre en quin grau coincideix la persona que entrevistem i la persona que va signar el CI per participar en l'AC (en aquest cas ponderades segons la metodologia especificada a l'apartat de Material i Mètode).

Taula 14. Concordança entre persona entrevistada i persona que signa el CI

Persona entrevistada	Signa el pacient?			TOTAL
	NO	SI	NO SAP	
Pacient sol	2	96	2	100
Pacient i familiar	2	87	0	100
Familiar sol	100	0	0	100

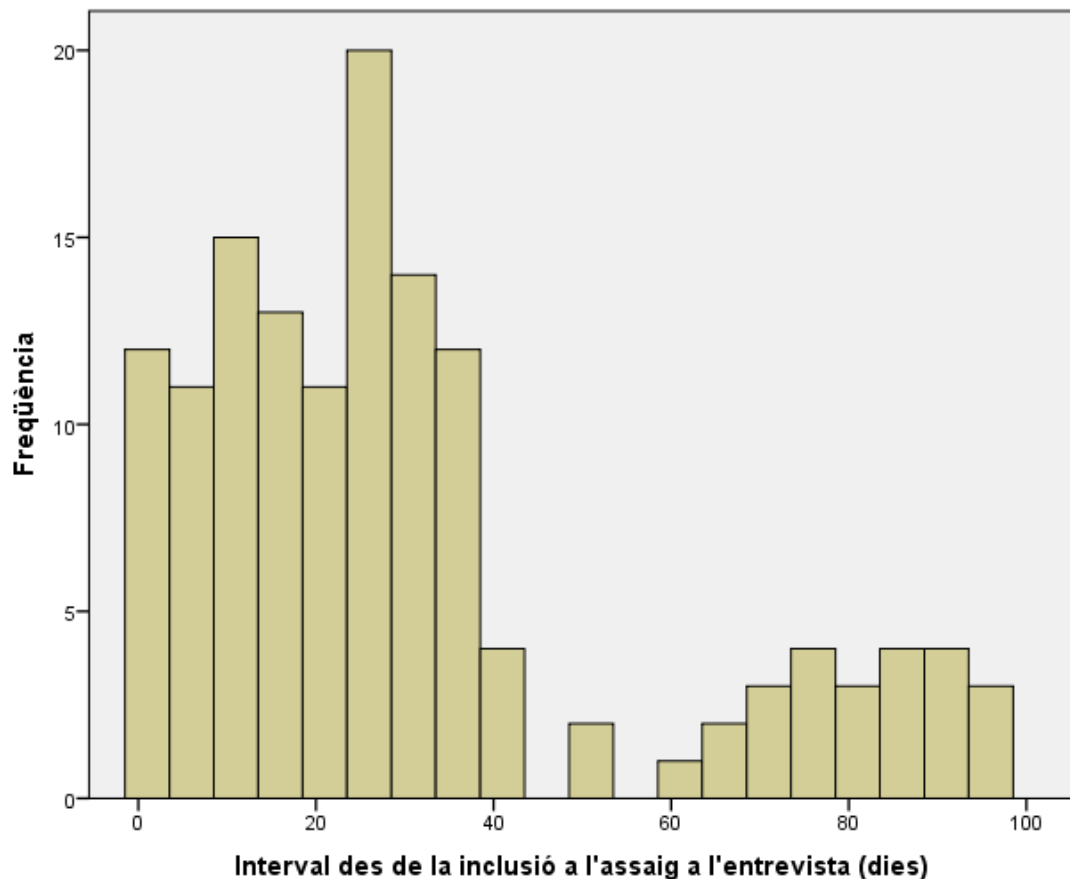
Destaca el fet que en els casos en els que s'ha fet l'entrevista al pacient sol, gairebé sempre la persona que havia signat el CI era el propi pacient, mentre que quan la persona entrevistada va ser un familiar sol, en cap cas havia signat el pacient.

L'entrevista es va realitzar en la majoria dels casos en un despatx de consultes externes de l'hospital (45%); la resta es van fer en altres despatxos de l'hospital (27,9%), una habitació de l'hospital (17,1%), o altres llocs de l'hospital (10%).

En un 54% dels pacients (82) l'entrevista es va fer just després de la visita amb el metge de l'estudi.

El interval de temps entre la inclusió del pacient en l'AC i el dia de l'entrevista ha estat entre 1 i 98 dies, amb una mediana de 27 dies, i que sembla que segueix una distribució bimodal.

Figura 3. Interval entre data inclusió del pacient en l'AC i data de l'entrevista



Les entrevistes van ser dirigides en 82 casos per una entrevistadora (58 %) i en 58 casos per l'altra (41%), i la durada de l'entrevista va ser entre 10 i 45 min, amb una mitjana de 19,2 min (SD 5,8). L'idioma escollit per a fer l'entrevista va ser el castellà en el 68% dels casos (95) i el català en el 32% (45).

La fiabilitat de la informació obtinguda a partir de l'entrevista (valorada segons la memòria, la capacitat de comunicació i la col·laboració de la persona entrevistada) es va considerar alta en 129 pacients, mitjana en 10 i baixa en un únic pacient, el qual no es va incloure en l'anàlisi dels resultats de l'entrevista.

## 6.3 Resultats de l'entrevista als pacients

Dels 153 pacients amb els quals es va poder contactar i tenir possibilitat d'iniciar l'entrevista, la resposta de 13 pacients en el moment de la primera pregunta per saber si era conscient que estava participant en un estudi d'investigació o AC no va permetre confirmar a les entrevistadores que eren conscients de la seva participació. Tal com estava previst en la metodologia del projecte, en aquests casos no es va procedir a fer l'entrevista.

De les 140 entrevistes finalment realitzades, es presenta els resultats de 139 entrevistes fetes als propis pacients o a les persones que van signar el CI per participar en l'AC (en endavant ens referirem als pacients) i que es van valorar com a fiables per les entrevistadores.

Els resultats de l'entrevista als pacients es presenta en forma de percentatge (sense donar el nombre absolut de pacients) atès que la metodologia del projecte preveu l'anàlisi ponderat dels resultats de l'entrevista. Quan es faci referència a resultats en forma de percentatges referits a un subgrup de pacients ( i no al total de 139 pacients de la mostra) si es farà explícit el número de pacients en termes absoluts que formen el subgrup del qual donem la informació o dada.

### 6.3.1 Procés d'obtenció del consentiment informat

#### *6.3.1.1 Aspectes relacionats amb la signatura del consentiment informat*

Gairebé la totalitat dels pacients entrevistats (99%) recordava haver signat un CI per participar en l'AC, mentre un 1% no ho sabia. A la Taula 15 es presenten els resultats de diversos aspectes del procés d'obtenció del CI relacionat amb la signatura del document dels pacients que recordaven haver signat.



Taula 15. Aspectes del procés del CI relacionats amb la signatura del document de CI

	Percentatge de pacients (%)
<b>Va signar el pacient?</b>	
SI	84%
NO	15%
No ho sé*	1%
<b>Quan va signar?</b>	
Mateixa trobada	70%
Visita posterior	23%
Hores posteriors	3%
Altres	3%
No ho sé*	1%
<b>On va signar?</b>	
CCEE	54%
Cita especial AC	15%
Urgències	11%
Planta hospital	7%
Altres	12%
No ho sé*	1%

\*El pacient que va respondre que no recordava si havia signat el CI per participar en l'AC va respondre no ho sé a totes les preguntes referides a la signatura.

En un 84% dels pacients entrevistats, la persona que va signar el document de CI va ser el propi pacient; quan era una altra persona la que signava, la major part de les vegades era la parella, els pares o els fills.

Pel que fa al moment de la signatura del CI, cal destacar el fet que la majoria dels pacients (70%) van signar el document de CI en la mateixa visita en la qual se'ls va informar de la possibilitat de participar en l'AC.

### 6.3.1.2 Aspectes relacionats amb el full d'informació al pacient

Un 85% dels pacients refereix que abans de ser inclòs en l'AC se'ls va ensenyar o donar un FIP.

A la Taula 16 es presenten diversos aspectes relacionats amb el FIP que cal donar al pacient quan participen en un AC.

Taula 16. Aspectes del procés del CI relacionats amb el FIP

	Percentatge de pacients (%)
<b>Li van donar/ensenyar un FIP? (n=139)</b>	
Si	85%
No	12%
No ho sé	3%
<b>Va llegir el FIP? (n=139)</b>	
Si	74%
No	13%
No procedeix	13%
<b>Quan el va llegir? (n=104)*</b>	
Abans de signar	80%
Després de signar	12%
Abans i després	5%
No ho sé	3%
<b>On li van donar el FIP?** (n=124)</b>	
CCEE	63%
Cita especial AC	17%

Urgències	7%
Ingrés programat	6%
Altres	7%
<b>Es va quedar còpia? ** (n=124)</b>	
Si	81%
No	18%
No ho sé	1%
<b>Conserva la còpia?* (n=104)</b>	
Si	93%
No	1%
No ho sé	6%

\* Dels 104 pacients que van llegir el FIP

\*\*Dels 124 pacients que els hi van donar el FIP

A destacar que un 74% de pacients refereix haver llegit el FIP. Dels 124 pacients que refereixen que se'ls va ensenyar o donar un FIP, una quarta part (26%) refereix no haver-lo llegit. Dels 104 pacients que refereixen haver-lo llegit, la majoria refereix llegir-lo abans de signar (80%), però un 12% diu que ho va fer després d'haver signat el CI. Per tant, un 40% dels pacients signa el CI sense haver llegit el FIP.

### 6.3.1.3 Aspectes relacionats amb la informació verbal rebuda

Un 97,5% dels pacients refereix que si van rebre una explicació verbal sobre la investigació que se li proposava, mentre que un 2,5% va manifestar que no. En tots els casos la informació verbal es va donar abans de signar el document de CI.

Les persones que va donar la informació verbal als pacients sempre es va identificar. A la Taula 17 es presenten les persones que van portar a terme o van participar en el procés d'informació i sol·licitud del CI als pacients entrevistats (podien ser més d'una persona).

Taula 17. Persones que van participar en el procés d'informació als pacients entrevistats que van rebre una explicació verbal

Persones que informaven	% pacients entrevistats*
El metge habitual	60,3
Un altre metge	60,9
La Infermera habitual	2,6
Un altre infermera	0,8
Altres	1,8
No ho sé	0,0

\*Referit als 137 pacients que refereixen haver rebut una explicació verbal sobre l'AC

Les persones van ser majoritàriament un metge: un 60% dels pacients va manifestar que van ser informats pel seu metge habitual, i un 60% va manifestar que els va informar un altre metge. El personal d'infermeria va participar en el procés d'informació verbal als pacients en menys d'un 5% dels casos.

Un 59,3% dels pacients també refereixen que en el moment de l'explicació estaven acompanyats, mentre que un 39% estaven sols i un 1,7% no ho sabia. Les persones que més freqüentment acompanyaven al pacient en el moment de rebre la informació verbal sobre l'estudi eren els fills i la parella.

#### *6.3.1.4 Aspectes relacionats amb les preguntes i consultes dels pacients*

Gairebé tots els pacients (95,7%) que van rebre l'explicació verbal (137) refereixen que van tenir la possibilitat de fer preguntes a la persona que els informava abans de signar el CI, mentre que un 4,3% refereix que no la va tenir.

En relació al fet de preguntes abans de signar el CI, un 73,7% dels pacients refereix que si va fer preguntes, mentre que un 24,1% refereix no haver-ne fet cap i un 2,2% refereix que no ho sap. Pel que fa al fet de fer preguntes un cop

ja signat el CI, un 77,2% refereix no haver-ne fet cap, un 17,9% refereix que si en va fer, i un 4,9% que no ho sap.

A la Taula 18 es presenten els diversos tipus de preguntes amb la proporció de pacients que les van formular (cal tenir en compte que els pacients podien fer i referir més d'una pregunta).

Taula 18. Preguntes formulades pels pacients a la persona que els va informar

Preguntes	Percentatge de pacients*
Efectes indesitjats del tractament?	19,2
Pot ser perillós, hi ha un risc?	7,8
Pot perjudicar-me?	6,4
Possibilitat de retirada ?	5,0
Durada del tractament?	4,2
Durada de l'assaig?	3,5
Repercussions sobre la salut ?	3,5
Per a què serveix l'assaig?	3,5
Compatibilitat amb altres fàrmacs que pugui prendre ?	3,5
Contraindicacions del tractament?	3,5
Què és el medicament avaluat?	2,8
Què he de fer si em passa alguna cosa?	2,1
Perquè ni el metge ni jo sabem el tractament que prenc?	2,1
Com ha funcionat el tractament als pacients que l'han pres prèviament?	2,1
Efectes del medicament?	2,1
És una prova o ja s'utilitza?	1,4
Existeix un placebo?	1,4
El tractament serà millor que el tractament que prenia abans?	1,4
Com ha de ser la rehabilitació que he de fer?	1,4
Què passarà quan acabi l'assaig si a mi em va bé el tractament?	1,4

\*Només es recullen a la Taula les preguntes que feien més d'un 1% dels pacients

Les preguntes que amb major freqüència van fer els pacients a la persona que els va informar van fer referència principalment als efectes adversos dels medicaments avaluats.

Pel que fa a la possibilitat de consultar o preguntar a altres persones no relacionades amb l'AC abans de signar, un 69,8% refereix que si ho podia fer, un 25,6% que no va poder, i un 4,6% que no ho sap.

Pel que fa a si van fer o no les consultes o preguntes a altres persones no relacionades amb l'AC, només un 35,3% refereix que ho va fer, mentre que el 64,7% no ho va fer.

Les persones a les que van consultar els pacients, que podien ser més d'una, van ser amb major freqüència la família, amics o coneguts (un 76,9%), i en menor proporció un metge de confiança (16,9%), altres fonts (12%), el metge de capçalera (9,3%), una infermera (8%), o altres malalts (4,6%). Entre els pacients que es referien a altres fonts, només es van referir consultar a internet de manera anecdòtica.

La consulta només es va associar a una modificació de la decisió del pacient en un 7% dels pacients.

## **6.3.2 Coneixements dels pacients**

### *6.3.2.1 Coneixements generals*

En la taula 19 es mostren els resultats del coneixement dels pacients sobre diversos conceptes rellevants en l'AC.

Taula 19. Coneixement dels pacients sobre diversos aspectes de l'AC

Aspecte de l'assaig	Percentatge de pacients que coneix
Objectiu principal	74
Possibilitat de retirada	88
Assegurança	35
Possibilitat de placebo*	57
Aleatorització**	23
Possibilitat efectes adversos	42

\* Referència als 64 pacients que participen en un AC amb un grup placebo

\*\* Referència als 121 pacients que participen en un AC amb assignació aleatòria

Es documenta que els aspectes més coneguts són la possibilitat de retirada i l'objectiu de l'AC: un 88% dels pacients refereix que si tenen la possibilitat de retirar-se de l'AC en qualsevol moment, i un 74% dels pacients coneix quin era l'objectiu principal de l'AC en el que participava.

En segon lloc hi ha els aspectes que coneixen al voltant de la meitat dels pacients: un 57% dels pacients que participen en un AC amb placebo coneix la possibilitat de rebre'l, i un 42% reconeix la possibilitat dels efectes adversos dels medicaments avaluats.

Finalment els aspectes menys coneguts són l'assegurança de l'AC i l'aleatorització. Un 35% dels pacients refereix que l'estudi té una assegurança que cobreix els possibles riscos o perjudicis que es poden derivar de la seva participació en l'estudi, i menys d'una quarta part dels pacients aleatoritzats coneix l'aleatorització.

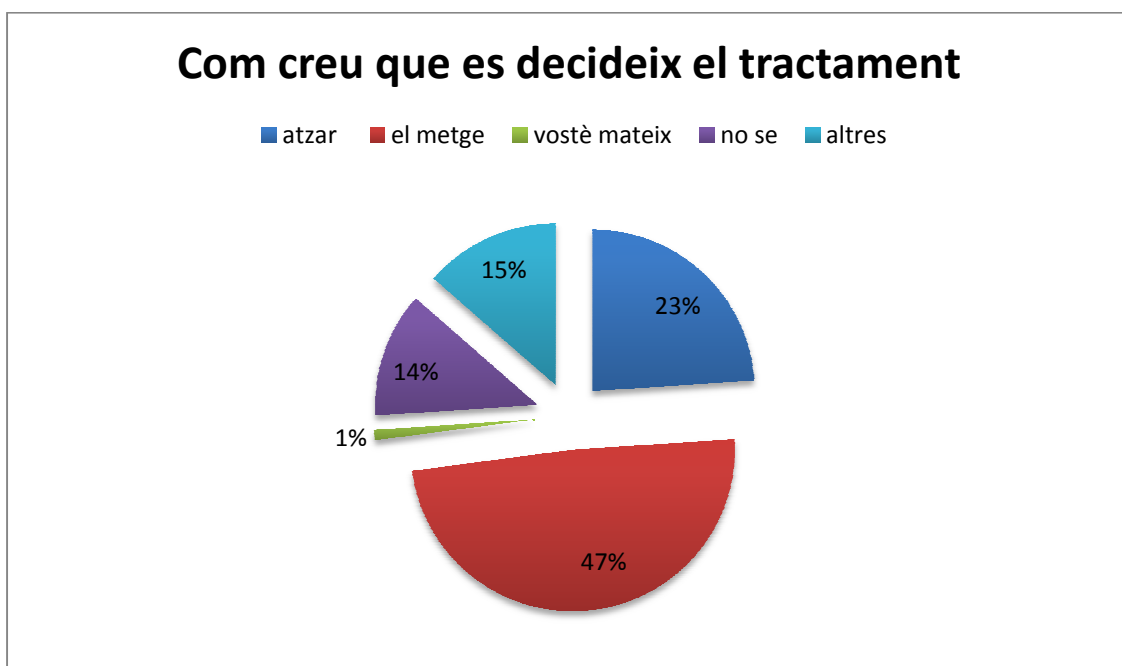
En relació al coneixement dels pacients sobre aspectes més metodològics de l'AC en el que participaven, es va avaluar més detalladament el coneixement

sobre l'ús de placebo i sobre la manera d'assignar el tractament de cada pacient en l'estudi.

Dels 64 pacients que participaven en un AC amb un grup de pacients que rebien placebo, un 57% reconeixia aquesta possibilitat, mentre que un 23% referien que no ho sabien i un 20% negaven la possibilitat de rebre'l.

Dels pacients que participaven en un AC amb assignació aleatòria, només un 23% responia que el seu tractament es decideix a l'atzar; un 47% referia que era el metge la persona qui decidia el tractament que rebia el pacient. Vegeu la Fig. 4.

Figura 4. Mètode d'assignació del tractament d'estudi segons les respostes dels pacients inclosos en AC aleatoritzats.



Els comentaris espontanis que feien els pacients que estaven en un AC aleatoritzat i responien *Altres* a la pregunta sobre el mètode d'assignació del tractament seu en l'assaig fan referència en moltes ocasions a l'emascament de l'estudi.



### 6.3.2.2 Coneixements específics sobre aspectes de seguretat

Pel que fa a la possibilitat d'efectes perjudicials del tractament que s'avalua en l'AC, un 42% dels pacients reconeix la possibilitat que apareguin; aquesta proporció augmenta a un 53% quan ens referim als 17 pacients que participen en un AC de seguretat.

Dels 63 pacients que si creu que els tractaments que s'investiguen poden produir algun efecte perjudicial, es presenten en la Taula 20 la freqüència i gravetat que els pacients creuen que aquests efectes poden tenir.

Taula 20. Freqüència i gravetat dels possibles efectes perjudicials del tractament que s'investiga segons els 63 pacients que si creuen es poden produir

Possible efectes perjudicials dels tractaments investigats	Percentatge de pacients %
Amb quina freqüència creu que poden aparèixer els possibles efectes perjudicials dels tractaments que s'estan investigant?	
Freqüent o sovint	15
Poc freqüent o rar	56
No ho sé	24
Altres	5
Quina importància creu vostè que poden tenir els possibles efectes perjudicials dels tractaments que s'estan investigant?	
Importants o greus	13
Poc importants o lleus	60
No ho sé	24
Altres	3

Dels pacients que si refereixen la possibilitat d'efectes perjudicials, més de la meitat (56%) refereixen que aquests poden aparèixer amb poca freqüència o rarament, i un 60% diu que els efectes perjudicials poden ser poc importants o lleus.

Entre els pacients que participen en un AC de seguretat, la proporció de pacients que refereix que no sap la freqüència (45% vs 20%) o la importància dels efectes perjudicials (33% vs 25%) és superior respecte els pacients que participen en un AC de eficàcia.

### *6.3.2.3 Variabilitat segons l'objectiu de l'assaig clínic*

La proporció de pacients que coneix l'objectiu principal en el que participa varia segons l'objectiu real de l'AC, essent d'un 95% quan es tracta dels pacients que participen en un AC d'eficàcia, i d'un 17% quan l'objectiu principal de l'AC és de seguretat; en la resta dels pacients que participaven en un AC on l'objectiu principal era l'estudi de farmacodinàmica o altres aspectes, cap d'ells coneixia l'objectiu.

## **6.3.3 Percepcions dels pacients**

### *6.3.3.1 Percepcions sobre aspectes de la seva participació en l'assaig clínic*

Un 96,2% dels pacients valora que la seva participació en l'AC si li podia aportar algun benefici, mentre que un 0,9% considera que no i un 2,9% no ho sap. Entre els pacients que si consideraven que la seva participació podia aportar algun benefici, gairebé tots els pacients van especificar algun benefici, essent el benefici més esmentat de manera oberta el benefici personal per a la seva salut. En la taula 21 es presenten els beneficis més esmentats pels

pacients entrevistats que han respost la pregunta 27 del qüestionari de manera oberta i podent referir més d'un possible benefici.

Taula 21. Possibles beneficis de participar en l'AC descrits pels pacients mitjançant una pregunta oberta

<b>Beneficis</b>	<b>Percentatge de pacients</b>
Benefici personal per a la seva salut	37,2
Col·laboració a millorar coneixement i al mateix temps un benefici personal per a la seva salut	32,6
Col·laborar a millorar el coneixement sobre el tractament de la malaltia / col·laborar amb la ciència / beneficis per als futurs pacients	28,7

A la taula 22 es presenta el grau d'acord dels pacients amb diferents afirmacions sobre les coses que li ofereix la seva participació en l'AC formulades en una pregunta tancada i amb possibilitat de seleccionar més d'una resposta de manera afirmativa.

Taula 22. Coses que ofereix la seva participació en l'AC mitjançant una pregunta tancada

<b>Coses que ofereix la participació en l'estudi</b>	<b>Percentatge de pacients</b>
Possibilitat de rebre un tractament millor que es que existeixen	
Si	49,5
No	43,6
No ho sé	6,9
Rebre una millor atenció i seguiment del seu problema mèdic	
Si	56,7
No	27,5
No ho sé	15,8
Tenir la possibilitat de col·laborar a millorar el coneixement sobre el tractament de la malaltia	
Si	96,8
No	1,1
No ho sé	2,1

S'observa que gairebé tots els pacients contesten afirmativament a la possibilitat de col·laborar a millorar el coneixement sobre el tractament de la malaltia; no es documenta tanta unanimitat quan ens referim a la possibilitat de tenir un millor tractament o un millor seguiment.

Per altra banda més de la meitat dels pacients (52,8%) no veia cap inconvenient al fet de participar en l'AC, mentre que un 44,2% si en va identificar com a mínim un i un 3,0% no ho sabia. En la següent taula 23 es presenten els inconvenients més descrits pels pacients entrevistats que sí van identificar possibles inconvenients.

Taula 23. Inconvenients descrits pels pacients mitjançant una pregunta oberta\*

Inconvenients	Percentatge de pacients
Possibilitat d'efectes indesitjats del tractament	14,3
Moltes visites	9,3
Incerteses sobre l'eficàcia o la seguretat del tractament	5
Temps que ha d'estar a l'hospital	4,3
Moltes punxades	2,8
Fer el tractament de manera més estricta, haver d'estar pendent	2,1
Desplaçaments a l'hospital	2,1
Deixar la feina per venir a l'hospital	2,1
Nombre més alt de pastilles	1,4

\*Només es recullen a la taula els inconvenients que els referien més d'un 1% dels pacients.

A la Taula 24 es presenten les percepcions dels pacients sobre dos aspectes molt específics de la seva participació en l'AC: la realització de proves extraordinàries i la percepció d'un possible perjudici en cas de retirada.

Taula 24. Percepcions dels pacients sobre la seva participació en l'AC

Aspectes de la participació a l'AC	Percentatge de pacients
La participació suposa la realització d'anàlisis i/o proves extraordinàries	
Si	65,8
No	22,2
No ho sé	12,0
Si retirada, possible perjudici en tractament i seguiment posterior	
Si	13,0
No	69,5
No ho sé	17,5

Es documenta que 2 de cada 3 pacients considera que la seva participació en l'AC li suposa que li facin anàlisi i/o proves extraordinàries que no li realitzarien si no participés en l'AC. També s'observa que un 13% dels pacients considera que la seva retirada de l'AC li podria suposar un perjudici en el seu tractament o seguiment posterior.

#### *6.3.3.2 Percepcions sobre el procés del consentiment informat, la informació rebuda i la seva comprensió*

A la Taula 25 es presenta els resultats de les percepcions dels pacients sobre la informació rebuda i diversos aspectes de la seva decisió de participar en l'AC.

Taula 25. Percepcions dels pacients sobre la seva decisió de participar en l'AC i la informació rebuda

	<b>Percentatge de pacients</b>
Considera que va rebre suficient informació sobre l'estudi en el que participa	
<b>Si</b>	87,1
<b>No</b>	12,9
<b>No ho sé</b>	0,0
Considera que va tenir temps suficient per prendre la decisió	
<b>Si</b>	78,0
<b>No</b>	19,6
<b>No ho sé</b>	2,4
La decisió la va prendre sol	
<b>Si</b>	72,0
<b>No</b>	25,2
<b>No ho sé</b>	2,8

Quan es pregunta sobre les percepcions dels pacients sobre el procés d'informació per prendre la decisió de participar en l'AC, gairebé un 90% creu que han rebut suficient informació; no obstant es documenta que un de cada 5 pacients pensa que no ha tingut temps suficient per a prendre la decisió. També s'observa que un de cada 4 pacients refereix que la decisió sobre la participació en l'estudi no la pren sol.

Pel que fa a la valoració de la comprensió de la informació rebuda, es va diferenciar la opinió de la informació escrita del FIP respecte del global de la informació rebuda (escrita i verbal). Vegeu la Taula 26.

Pel que fa a la informació del FIP, del total de pacients entrevistats, més d'una quarta part no va poder valorar la seva comprensió perquè o no l'havien rebut o bé no l'havien llegit (Veure apartat 6.3.1.2). Més d'un 60% de pacients considerava que havia entès tota o la major part de la informació del full.

Només una petita part dels pacients (19) que havien llegit el full d'informació van identificar aspectes millorables del mateix: els aspectes més suggerits pels pacients van ser la utilització d'un llenguatge excessivament tècnic i poc entenedor, la manca d'informació sobre aspectes pràctics de l'estudi (informació sobre el tractament avaluat, sobre la possibilitat d'altres tractaments concomitants com la rehabilitació o altres medicaments que el pacient podia o no seguir durant l'assaig), i un document excessivament extens.

Pel que fa al global de la informació rebuda (escrita i verbal), destaca el fet que un 61% de pacients va considerar que havia comprès tota la informació rebuda; un de cada 4 pacients considerava que havia comprès la major part de la informació, i menys d'un 10% dels pacients van considerar que van entendre poc o res.

Taula 26. Comparació de la comprensió referida pels pacients de la informació del FIP i de la informació global rebuda.

<b>Gradació de l'autovaloració de la comprensió</b>	<b>Informació escrita % pacients</b>	<b>Informació global % pacients</b>
<b>Tota</b>	28,9	61,2
<b>La majoria</b>	34,2	26,2
<b>Poca</b>	8,6	8,1
<b>Res</b>	0,4	1,1
<b>No ho sé</b>	1,1	0,7
<b>Altres</b>	26,8	2,7



Per altra banda, la majoria dels pacients considerava que globalment el procés d'informació i d'obtenció del CI havien estat correctes i no identificaven cap aspecte a millorar; tenir més temps i tenir més informació van ser els aspectes més nomenats pels 30 pacients que si van especificar algun aspecte millorable.

### 6.3.3.3 *Motivacions per participar en l'assaig clínic*

Es preguntava de manera oberta als pacients quins eren els motius pels quals havien decidit participar en l'AC. Tots els pacients en van referir almenys un: la majoria de pacients referia un únic motiu, essent entre 1 i 3 el nombre de motius referits. Els motius referits amb més freqüència pels pacients van ser la millora de la seva malaltia.

Taula 27. Motius per participar en l'AC segons els pacients en pregunta oberta\*

Motius per participar en l'AC	Pacients
	entrevistats %
Millorar la seva malaltia	32,8
Col·laborar amb la ciència	16,4
Millorar ell mateix i els altres	11,9
La confiança en el metge	11,6
Tenir un millor tractament	9,4
Millorar la qualitat de vida	4,4
Salvar la seva vida	3,3
No li van consultar	2,8
Provar un nou fàrmac com a alternativa a la cirurgia	2,4
No eficàcia dels tractaments alternatius	2

\*Només es recullen a la taula els motius que els referien més d'un 1% dels pacients.

També se sol·licitava als pacients mitjançant una pregunta tancada l'elecció d'un únic motiu principal per haver decidit participar en l'AC. A la taula 28 es presenten els principals motius per participar e l'AC d'acord a l'elecció dels pacients en aquests pregunta tancada.

Taula 28. Motiu principal per participar en l'AC segons els pacients en pregunta tancada

<b>Motius per participar en l'AC</b>	<b>Pacients entrevistats</b> %
Possibilitat de rebre un millor tractament	21,7
Possibilitat de rebre un millor seguiment	2,3
La contribució en la recerca	17,8
Els dubtes o incerteses sobre la conseqüència de dir no	1,4
No ho sé	0,0
Altres	56,8

El motiu principal escollit amb major freqüència pels pacients va ser la possibilitat de rebre un millor tractament, seguit per la contribució a la recerca. No obstant, més de la meitat dels pacients van considerar que el motiu principal no era cap dels que se'ls plantejava en la pregunta; entre aquests, els motius més freqüents feien referència igualment a la obtenció d'un benefici personal amb la millora de la seva malaltia.

## 6.3.4 Avaluació de la variabilitat i els factors associats al grau de coneixement i les percepcions dels pacients

### 6.3.4.1 Variabilitat del grau de coneixement dels pacients

Es presenta de manera descriptiva el grau de coneixement dels pacients sobre alguns aspectes de l'AC segons diverses característiques dels pacients, característiques de l'AC i aspectes del propi procés d'obtenció del CI.

Els aspectes de l'AC dels quals s'avalua el grau de coneixement dels pacients i els factors que a priori podrien condicionar el grau de coneixement dels pacients i dels quals es valora la seva possible associació són els següents:

- a) Aspectes de l'AC dels quals es valora el seu grau de coneixement
  - objectiu de l'AC
  - aleatorització
  - possibilitat de rebre un placebo
  - possibilitat d'efectes adversos del tractament avaluat
  - possibilitat de retirada de l'estudi
  - existència d'una assegurança de l'AC.
  
- b) Factors condicionants d'altres característiques dels pacients, dels AC i d'alguns aspectes que formen part del procés d'obtenció del CI
  - edat, sexe i nivell educatiu dels pacients
  - urgència en el inici del tractament i risc vital de la patologia del pacient avaluada en l'AC
  - moment de la signatura del CI i lectura del FIP per part del pacient

### 6.3.4.1.1 Coneixement segons les característiques dels pacients

#### 6.3.4.1.1.1 *Grau de relació entre els dos tipus de variables*

En les Taules 29, 30 i 31 es presenta la proporció de pacients que coneix els aspectes dels AC segons diferents característiques del pacient: edat, sexe i nivell educatiu.

Taula 29. Coneixement dels pacients segons l'edat del pacient

Edat	Objectiu (%)	Placebo (%)	Aleatorització (%)	Efectes adversos (%)	Possibilitat de retirada (%)	Assegurança
<65	80	57	31	45	89	34
RR (IC <sub>95</sub> )***	1,29 (0,84-1,98)	0,97 (0,48-1,99)	<b>3,81</b> <b>(1,56-9,33)</b>	1,34 (0,78-2,30)	1,01 (0,85-1,21)	0,90 (0,46-1,77)
≥65	62	58	8	34	87	38
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>57*</b>	<b>23**</b>	<b>42</b>	<b>88</b>	<b>35</b>

\* Relatiu als 64 pacients inclosos en AC amb un grup placebo

\*\* Relatiu als 121 pacients inclosos en AC aleatoritzat

\*\*\* RR on el grup de referència és el pacients de ≥ 65 anys.

Taula 30. Coneixement dels pacients segons el sexe

Sexe	Objectiu (%)	Placebo (%)	Aleatorització (%)	Efectes adversos (%)	Possibilitat de retirada (%)	Assegurança (%)
Dona	77	62	26	51	93	38
RR (IC <sub>95</sub> )***	1,05 (0,82-1,35)	1,12 (0,66-1,90)	1,29 (0,50-3,30)	1,63 (0,94-2,84)	1,12 (0,92-1,38)	1,15 (0,67-1,98)
Home	72	55	20	31	82	33
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>57*</b>	<b>23**</b>	<b>42</b>	<b>88</b>	<b>35</b>

\* Relatiu als 64 pacients inclosos en AC amb un grup placebo

\*\* Relatiu als 121 pacients inclosos en AC aleatoritzat

\*\*\* RR on el grup de referència és el grup d'homes.

Taula 31. Coneixement dels pacients segons el nivell educatiu

Nivell educatiu	Objectiu (%)	Placebo (%)	Aleatorització (%)	Efectes adversos (%)	Possibilitat de retirada (%)	Assegurança (%)
Alt	88	65	38	51	92	41
RR (IC <sub>95</sub> )***	1,25 (0,95-1,63)	0,90 (0,43-1,88)	1,61 (0,66-4,00)	0,97 (0,57-1,66)	1,01 (0,86-1,19)	0,98 (0,54-1,75)
Primària	67	51	13	29	82	22
RR (IC <sub>95</sub> )***	0,96 (0,74-1,23)	0,71 (0,44-1,17)	0,60 (0,22-1,58)	<b>0,54</b> <b>(0,31-0,96)</b>	0,90 (0,68-1,17)	<b>0,53</b> <b>(0,30-0,95)</b>
Baix	71	72	24	53	91	42
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>57*</b>	<b>23**</b>	<b>42</b>	<b>88</b>	<b>35</b>

\* Relatiu als 64 pacients inclosos en AC amb un grup placebo

\*\* Relatiu als 121 pacients inclosos en AC aleatoritzat

\*\*\* RR on el grup de referència és el grup de nivell educatiu baix

Pel que fa a l'edat, no es documenta una clara diferència entre els dos grups d'edat pel que fa al grau de coneixement de tots els aspectes de l'AC avaluats. No obstant, s'observa en els pacients més joves una major proporció, no estadísticament significativa, de pacients que coneixen l'objectiu principal de l'AC i la possibilitat d'efectes adversos, i de manera més clara, l'aleatorització (RR 3,81<sub>(1,56-9,33)</sub>; (p<0,001).

En relació al sexe dels pacients, la proporció de pacients que coneix els diferents aspectes de l'AC avaluats no sembla que variïn de manera substancial entre els homes i les dones. Només a destacar el fet que es documenta una major proporció, no estadísticament significativa, de pacients que reconeix la possibilitat d'efectes adversos dels tractaments avaluats en l'estudi en les dones que en els homes.

En relació als anys d'escolarització dels pacients, no hi ha un patró clar de diferències entre els diferents estrats del nivell d'escolarització i el grau de coneixement. Les diferències que s'observen no són estadísticament significatives, excepte per l'assegurança i els efectes adversos, que són en sentit contrari al esperat (es documenta un menor grau de coneixement estadísticament significatiu de la possibilitat d'efectes adversos i l'assegurança en els pacients amb un nivell educatiu de primària respecte els d'un nivell més baix).

#### *6.3.4.1.1.2 Altres variables amb influència potencial en els resultats obtinguts*

Per altra banda, en les Taules 32 i 33 es presenten respectivament els resultats de qui signa el CI i a qui s'entrevista en relació a característiques dels pacients com són l'edat i els anys d'escolarització. Aquestes dades són útils per tal d'aprofundir en l'anàlisi de com aquests factors podrien influir en l'anàlisi dels resultats de les entrevistes realitzades.

Taula 32. Percentatge de qui signa el CI segons l'edat i anys d'escolarització del pacient

Característiques del pacient	Signa el pacient?			TOTAL
	NO	SI	NO SAP	
Edat				
<65 anys	13	86	1	100
≥65 anys	21	79	0	100
Anys d'escolarització				
<8 anys	10	90	0	100
Primària	23	74	3	100
>8 anys	10	90	0	100

En relació a la signatura del CI, destaca el fet que en els dos subgrups d'edat, en la majoria d'entrevistes es documenta que és el propi pacient el que signa el CI; no obstant la proporció de pacients en els que no és ell mateix el que signa el CI és una mica superior en les persones d'edat avançada.

Pel que fa als subgrups de pacients segons els anys d'escolarització, es fa present novament un perfil similar entre els grups de nivell educatiu més baix i més alt pel que fa a la signatura del CI pel propi pacient o bé per una altra persona: la proporció d'entrevistes fetes en les que no és el pacient el que havia signat el CI és del 10% en els grups de més i menys anys d'escolarització, mentre que en els pacients amb un nivell d'escolarització de primària aquesta proporció augmenta fins a gairebé un 25%.

Taula 33. Percentatge de a qui es fa l'entrevista segons edat i anys d'escolarització del pacient

Característiques del pacient	Persona Entrevistada				TOTAL
	Pacient sol	Pacient i familiar	Familiar sol	Altres	
Edat					
<65 anys	65	26	9	0	100
≥65 anys	35	53	7	5	100
Anys d'escolarització					
<8 anys	44	53	0	3	100
Primària	52	30	16	2	100
>8 anys	71	24	5	0	100

Pel que fa a l'anàlisi de qui és la persona a la que fem l'entrevista, es documenta que en les persones més joves el més freqüent és fer l'entrevista al pacient sol, mentre que en les d'edat avançada, en més de la meitat dels casos es fa l'entrevista al pacient amb ajuda del familiar.

Pel que fa als anys d'escolarització, es documenta que com més anys d'escolarització té el pacient, augmenta la proporció de pacients en els que es fa l'entrevista al pacient sol. En més de la meitat dels pacients que tenen una escolarització menor de 8 anys l'entrevista es fa amb ajuda d'un familiar.



### 6.3.4.1.2 Coneixement segons les característiques de l'assaig clínic

S'ha avaluat com es modifica el grau de coneixement dels pacients segons algunes característiques marcades pel protocol de l'AC, derivades del tipus de tractament avaluat en l'AC (urgència en el inici del tractament o àmbit d'administració del tractament avaluat) o del tipus de patologia del pacient (risc vital, tipus d'evolució).

En les Taules 34 i 35 es descriu la proporció de pacients que coneix els aspectes dels AC segons algunes d'aquestes característiques associades a l'AC en el que participen els pacients.

Taula 34: Coneixements dels pacients segons la urgència d'aplicació del tractament avaluat.

<b>Urgència inici tractament</b>	<b>Objectiu (%)</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>Aleatorització (%)</b>	<b>Efectes adversos (%)</b>	<b>Possibilitat de retirada (%)</b>	<b>Assegurança (%)</b>
Sí	58	23	12	21	55	17
RR (IC <sub>95</sub> )***	0,83 (0,45-1,51)	0,29 (0,09-0,97)	0,47 (0,09-2,2)	0,42 (0,16-1,08)	<b>0,57 (0,35-0,91)</b>	0,42 (0,11-1,51)
No	78	76	27	47	96	40
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>57*</b>	<b>23</b>	<b>42</b>	<b>88</b>	<b>35</b>

\* Relatiu als 64 pacients que participaven en un AC amb un grup control que rebia placebo

\*\* Relatiu als 121 pacients que participaven en un AC aleatoritzat

\*\*\* RR on el grup de referència és el grup sense urgència en el inici del tractament

S'observa que el coneixement dels pacients és menor quan el inici del tractament és urgent, que en la població d'estudi representa un 20% des pacients; també es documenta que aquesta diferència és clara i rellevant per a tots els ítems de l'AC que han estat avaluats, essent estadísticament significativa per al coneixement del placebo i la possibilitat de retirada.

Taula 35: Coneixements dels pacients segons el risc vital en el moment del consentiment.

Risc vital	Objectiu (%)	Placebo (%)	Aleatorització (%)	Efectes adversos (%)	Possibilitat de retirada (%)	Assegurança (%)
Sí	57	20	11	18	51	10
RR (IC <sub>95</sub> )***	0,72 (0,34-1,53)	<b>0,29</b> <b>(0,09-0,97)</b>	0,4 (0,08-2,0)	0,46 (0,18-1,16)	<b>0,53</b> <b>(0,31-0,89)</b>	0,24 (0,05-1,07)
No	78	82	28	49	97	41
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>57*</b>	<b>23**</b>	<b>42</b>	<b>88</b>	<b>35</b>

\* Relatiu als 64 pacients que participaven en un AC amb un grup control que rebia placebo

\*\* Relatiu als 121 pacients que participaven en un AC aleatoritzat

\*\*\* RR on el grup de referència és el grup sense risc vital

Al igual que per la urgència en el inici del tractament, també es documenta que el coneixement dels pacients és inferior en els pacients amb una patologia motiu d'estudi que comporta un risc vital o de seqüeles importants pel pacient, que representa un 19% de la població d'estudi. Al igual que per la urgència en el inici del tractament, també es documenta que aquesta diferència és clara i rellevant per a tots els ítems de l'AC que han estat avaluats, essent estadísticament significativa per al coneixement del placebo i la possibilitat de retirada

En relació a aquests dos trets de l'AC relacionats amb la patologia d'estudi (risc vital) i la urgència en el inici del tractament es documenta una estreta associació estadísticament significativa ( $p < 0,001$ ): tots els pacients que tenen una patologia amb risc vital (que representen un 19% del total de pacients entrevistats) estan inclosos en un AC en el que el inici del tractament és urgent.

6.3.4.1.3 Coneixement segons aspectes del procés d'obtenció del consentiment informat

S'ha avaluat com es modifica el grau de coneixement dels pacients segons alguns aspectes del procés de sol·licitud del CI als pacients: el moment de la signatura del CI respecte el moment en que s'informa al pacient, i la lectura del FIP.

En les Taules 36 i 37 es descriu, en els pacients que participen en un AC on el tractament d'estudi no és d'inici urgent (n=116), la proporció de pacients que coneix els aspectes dels AC segons alguns aspectes del procés d'obtenció del CI: el moment de la signatura del CI per part del pacient i la lectura del FIP.

Taula 36. Coneixements dels pacients en AC no urgents segons el moment de la signatura del CI

Quan va signar? *	Objectiu (%)	Placebo (%)	Aleatorització (%)	Efectes adversos (%)	Possibilitat de retirada (%)	Assegurança (%)
Visita						
Posterior	87	76	29	64	98	44
RR (IC <sub>95</sub> )****	<b>1,3</b> <b>(0,9-1,3)</b>	0,9 (0,6-1,3)	1,04 (0,3-3,1)	<b>0,6</b> <b>(0,3-1,0)</b>	1,03 (0,9-1,08)	1,13 (0,6-1,9)
Mateixa moment	77	87	28	43	95	38
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>84**</b>	<b>28***</b>	<b>50</b>	<b>97</b>	<b>40</b>

\* Relatiu a 112 pacients en AC no urgent que han signat el CI en la mateixa visita o en visita posterior

\*\* Relatiu als 45 pacients que participaven en un AC no urgent amb un grup placebo

\*\*\*Relatiu als 94 pacients que participaven en un AC no urgent i aleatoritzat

\*\*\*\*RR on el grup de referència és el grup que signa a la mateixa visita

S'observa que els pacients que signen el CI en una visita posterior al moment en el que se'ls hi planteja la possibilitat de participar en l'AC tenen un major coneixement sobre la major part dels aspectes de l'AC avaluats respecte els que signen en la mateixa visita. D'aquestes diferències (de les quals només són estadísticament significatives les del coneixement dels efectes adversos) en són excepció el coneixement del placebo i l'aleatorització, pels quals la proporció de pacients que ho coneixen no augmenta amb la signatura diferida del CI.

Taula 37. Coneixements dels pacients en AC no urgents segons la lectura del FIP

Lectura del FIP*	Objectiu (%)	Placebo (%)	Aleatorització (%)	Efectes adversos (%)	Possibilitat de retirada (%)	Assegurança (%)
Sí	81	89	29	49	97	45
RR (IC <sub>95</sub> )***	1,1 (0,9-1,5)	1,4 (0,7-1,4)	0,98 (0,4-2,0)	0,9 (0,6-1,6)	1,06 (0,9-1,2)	2,08 (0,7-5,8)
No	71	60	29	50	92	21
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>85**</b>	<b>29***</b>	<b>49</b>	<b>96</b>	<b>42</b>

\* Relatiu als 111 pacients als que se'ls va donar el FIP

\*\* Relatiu als 45 pacients que participaven en un AC no urgent i amb un grup placebo

\*\*\* Relatiu als 92 pacients que participaven en un AC no urgent i aleatoritzat

\*\*\* RR on el grup de referència és el grup que no llegeix el FIP

Pel que fa la lectura del FIP, s'observa que els pacients als que se'ls va donar un FIP i si el varen llegir tenen un major grau de coneixement de la majoria dels aspectes de l'AC avaluats respecte els que no el varen llegir malgrat les diferències no són estadísticament significatives; en són excepció, no obstant, el reconeixement de la possibilitat d'efectes adversos i del procediment d'aleatorització ja que la proporció de pacients que ho coneixen és molt similar en les dues subpoblacions.

6.3.4.1.4 Coneixements segons el interval entre el moment de la signatura del consentiment informat i el moment de l'entrevista

En la Taula 38 es presenten els resultats del grau de coneixement dels diferents aspectes de l'AC avaluats segons la durada de el interval de temps entre la signatura del CI i l'entrevista al pacient. S'ha utilitzat 45 dies per definir les dues categories de comparació a resultes del comportament bimodal de la variable interval entre la inclusió del pacient e l'AC i l'entrevista de l'estudi (Vegeu apartat 6.2.3.)

Taula 38. Coneixement segons el interval de temps entre signatura del CI i entrevista

Interval (dies)	Objectiu (%)	Placebo (%)	Aleatorització (%)	Efectes adversos (%)	Possibilitat de retirada (%)	Assegurança
<45	71	47	23	42	88	33
RR (IC <sub>95</sub> ) <sup>***</sup>	0,82 (0,63-1,08)	0,51 (0,24-1,08)	0,81 (0,27-2,37)	1,03 (0,58-1,83)	0,98 (0,82-1,16)	0,81 (0,39-1,70)
>45	86	90	28	41	89	41
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>57*</b>	<b>23**</b>	<b>42</b>	<b>88</b>	<b>35</b>

\*\*\*RR on el grup de referència és el de >45 dies

Els resultats indiquen que el grau de coneixement és o bé similar en els dos grups de pacients o bé inclús més elevat en els pacients entrevistats més tard; en aquest sentit, és especialment rellevant que la proporció de pacients que si coneix la possibilitat de placebo és molt superior en els que tenen un interval més llarg, malgrat no sigui estadísticament significatiu.

## 6.4 Resultats de l'enquesta als investigadors

Es fa una enquesta anònima als investigadors que consten com a IP i els investigadors col·laboradors que participen en el procés d'informar i sol·licitar el CI als pacients identificats com a inclosos en els 40 AC en els que participaven els 139 pacients entrevistats.

Dels 75 investigadors als quals se'ls va enviar l'enquesta, van contestar-la 51 (68%). No es disposa de dades dels investigadors atès el caràcter anònim de l'enquesta.

### 6.4.1 Motius dels pacients per participar en l'assaig clínic

Els investigadors refereixen en una pregunta oberta diversos motius pels quals, segons el seu criteri, els pacients decideixen participar en un AC: el nombre de motius referits pels investigadors, el 100% dels quals responen la pregunta, varia entre 1 i 3, i en un 51% dels casos (26), en refereix només un.

En la Taula 39, on es descriuen els diversos motius dels pacients referits pels investigadors, s'observa que els motius més freqüents són la confiança en el metge (18, 35%), el millor control de la seva malaltia (13,25%), i obtenir un control mèdic i analític més estricte (6, 12%).

Taula 39. Motius dels pacients per participar en un AC referits pels investigadors\*

Motius dels pacients per participar en un AC	Investigadors n(%)
Confiança amb el metge/servei	18(35)
Millorar el control de la malaltia	13(25)
Control mèdic i analític més estricte	6(12)
Rebre un millor tractament respecte la pràctica clínica habitual	4(8)
Provar si hi ha altres fàrmacs més efectius per la seva malaltia	4(8)
Fer progressar la medicina	4(8)
Col·laborar amb el metge/Unitat	3(6)
Per rebre un nou fàrmac	3(6)
Per rebre un nou fàrmac que el pot beneficiar	3(6)
Necessitat d'un tractament	2(4)
Possible benefici personal	2(4)
Millorar l'accés a personal sanitari	2(4)
Perquè li proposa el seu metge habitual	2(4)

\*No s'han inclòs en la Taula els motius referits només per un investigador (17, 33%). Aquests 17 motius inclouen la participació en un AC previ, seguir les indicacions del metge, la insistència del metge, l'esperit col·laborador, o la solidaritat.

#### 6.4.2 Aspectes generals del procés de sol·licitud del consentiment informat

Pel que fa a la percepció de l'investigador sobre diversos aspectes del procés d'obtenció del CI que tenen relació amb l'actitud del pacient davant el mateix, en la Taula 40 es presenta els resultats de les preguntes que fa referència a la visió dels investigadors sobre el paper dels pacients en relació a la lectura del FIP i el plantejament de preguntes del pacient abans de signar el CI, o aspectes relacionats amb la decisió de participar en l'AC (formulació de consultes a altres persones abans de decidir participar o decisió en solitari o compartida).

Taula 40. Conductes dels pacients durant el procés del CI en AC referides pels investigadors

<b>Conductes dels pacients</b>	<b>n (%) investigadors</b>
Llegeixen el FIP abans de signar el CI	
<b>Tots</b>	11(22)
<b>Majoria</b>	27(53)
<b>Pocs</b>	12(23)
<b>Cap</b>	0(0)
<b>No sap</b>	1(2)
Fan preguntes abans de signar el CI	
<b>Tots</b>	18(35)
<b>Majoria</b>	25(49)
<b>Pocs</b>	6(12)
<b>Cap</b>	1(2)
<b>No sap</b>	1(2)
Consulten a altres persones abans de decidir	
<b>Tots</b>	1(2)
<b>Majoria</b>	22(43)
<b>Pocs</b>	21(41)
<b>Cap</b>	5(10)
<b>Altres</b>	1(2)
<b>No sap</b>	1(2)
La decisió definitiva la pren el pacient sol	
<b>Sempre, en tots els casos</b>	2(4)
<b>Sovint, gairebé en tots els casos</b>	30(59)
<b>Generalment no, només en alguns casos</b>	17(33)
<b>Mai</b>	0(0)
<b>Altres</b>	2(4)
<b>TOTAL</b>	<b>51(100)</b>



Malgrat la major part dels investigadors creu que la majoria dels pacients llegeixen el FIP abans de signar el CI, es documenta que gairebé un de cada 4 investigadors creuen que són pocs els pacients que ho fan.

Igualment, la gran majoria d'investigadors tenen la percepció que tots o la majoria dels pacients fan preguntes abans de signar el CI per participar en l'AC; només un 14% dels investigadors pensen que els pacients que fan preguntes són pocs o cap.

Es documenta un percentatge similar d'investigadors que opina que els pacients que consulten a altres persones són la majoria (43%) i pocs (41%). En aquesta pregunta 6 (12%) dels 51 investigadors fan comentaris oberts fent referència al fet que la família és amb les persones que més consulten els pacients.

Pel que fa a la presa de la decisió del pacient, malgrat que més de la meitat dels investigadors considera que en gairebé tots els casos la pren el pacient sol, es documenta que un de cada 3 investigadors considera que la decisió la pren el pacient sol només és en alguns casos. En aquesta pregunta 12 (23%) dels 51 investigadors fa observacions al respecte, i en 9 casos es destaca el paper important que juga la família com a persones amb les que es comparteix la decisió; de manera anecdòtica, 2 investigadors fan referència de manera espontània a la importància que té la informació que transmet el metge investigador al pacient en la presa de la decisió.

### **6.4.3 Preguntes formulades pels pacients**

En la Taula 41 es mostren les preguntes que amb major freqüència han estat referides pels investigadors com a preguntes que fan els pacients. Les preguntes més freqüents fan referència principalment als efectes secundaris o aspectes de la seguretat o risc dels medicaments avaluats.

Taula 41. Preguntes formulades pels pacients inclosos en l'AC referides pels investigadors\*

Preguntes	Investigadors
	n (%)
Efectes indesitjats del tractament	19(37)
Riscs, perills, perjudicis	7(14)
Milloraré, em curarà, benefici	7(14)
Possibilitat de retirada del tractament /estudi	6(12)
Experiència prèvia amb el medicament	5(10)
Es segur	4(8)
Durada de l'estudi/tractament	4(8)
Està comercialitzat el tractament	3(6)
Risc/benefici	3(6)
Visites de l'estudi	3(6)
"Conejillo de indias". Es un experiment	3(6)
Serà efectiu. Anirà bé per la malaltia	2(4)
Que passa si va malament	2(4)
Podran seguir el tractament	2(4)

\*No s'han inclòs en la Taula les preguntes referides només per un investigador i no agregables en les altres categories de la taula (18, 35%). Aquestes 18 preguntes inclouen la possibilitat de conèixer els resultats de l'estudi, conèixer el tractament que han rebut durant l'estudi, o sobre com actuar en cas de reaccions adverses.

#### 6.4.4 Aspectes de la informació escrita o full d'informació al pacient

En relació a la informació escrita que s'entrega als pacients per part dels investigadors, se sol·licita als investigadors la seva valoració de diversos aspectes del FIP (extensió, llegibilitat, objectivitat i comprensibilitat), en una escala de 1 a 10 (essent 1=gens adequada i 10=molt adequada), així com quins serien els aspectes millorables del FIP segons el seu criteri.

En la Taula 42 es presenten els resultats de la valoració del FIP dels 40 investigadors que van respondre la pregunta, i aquests indiquen que l'aspecte més ben valorat és l'objectivitat i el menys ben valorat l'extensió del FIP.

Taula 42. Valoració del FIP per part de l'investigador

Aspecte del FIP a valorar	Puntuació mitjana (DE)	Rang de puntuació observat
Extensió	5,85 (2,6)	1-10
Llegibilitat	6,75 (2,3)	1-10
Objectivitat	7,85 (1,4)	5-10
Comprensibilitat	6,60 (2,3)	1-10

A la Taula 43 es presenta els aspectes millorables del FIP segons els 29 (57%) investigadors que van respondre la pregunta corresponent i en la que els investigadors podien especificar més d'un aspecte millorable. Els aspectes millorables feien referència principalment a utilitzar un llenguatge més entenedor per als pacients i reduir l'extensió del FIP.

Taula 43. Aspectes millorables del FIP referits pels investigadors

Aspectes millorables del FIP	Investigadors n (%)
Llenguatge més entenedor, menys tècnic	18(35)
Document menys extens	10(20)
Informació més concreta	3(6)
Informació més clara	2(4)
Informació més esquematitzada	2(4)
Millorar equilibri objectivitat i missatge positiu	1(2)
Concretar més estimació riscos efectes secundaris	1(2)
Fer full de resum de 10 punts principals	1(2)
Refer el FIP perquè tot és millorable	1(2)
Remarcar menys informació efectes indesitjats rars	1(2)
No ser tant alarmista	1(2)
Destacar objectiu i avantatges del tractament	1(2)

#### 6.4.5 Aspectes de la informació verbal de l'investigador

Se sol·licita una valoració a l'investigador de la importància relativa o prioritització ordinal de 12 aspectes diferents de l'AC (essent el valor 1 el considerat com a més important) quan aquest dóna la informació al pacient en el procés de sol·licitud del CI per participar en un AC.

En la Taula 44 es mostra la importància relativa atorgada pels investigadors dels diferents aspectes de la informació de l'AC en forma de mediana de la puntuació i els percentils 25 i 75 ( $Q_{25}$  i  $Q_{75}$ ) de les puntuacions. Tots els investigadors van respondre la pregunta, i es documenta en general un elevat grau de resposta per als diferents aspectes valorats (essent el nombre d'investigadors que avaluen el paràmetre entre 42, en el cas de la compensació, i 50, en el cas de la retirada).

Taula 44. Importància relativa dels aspectes de l'AC en la informació verbal al pacient referida per l'investigador

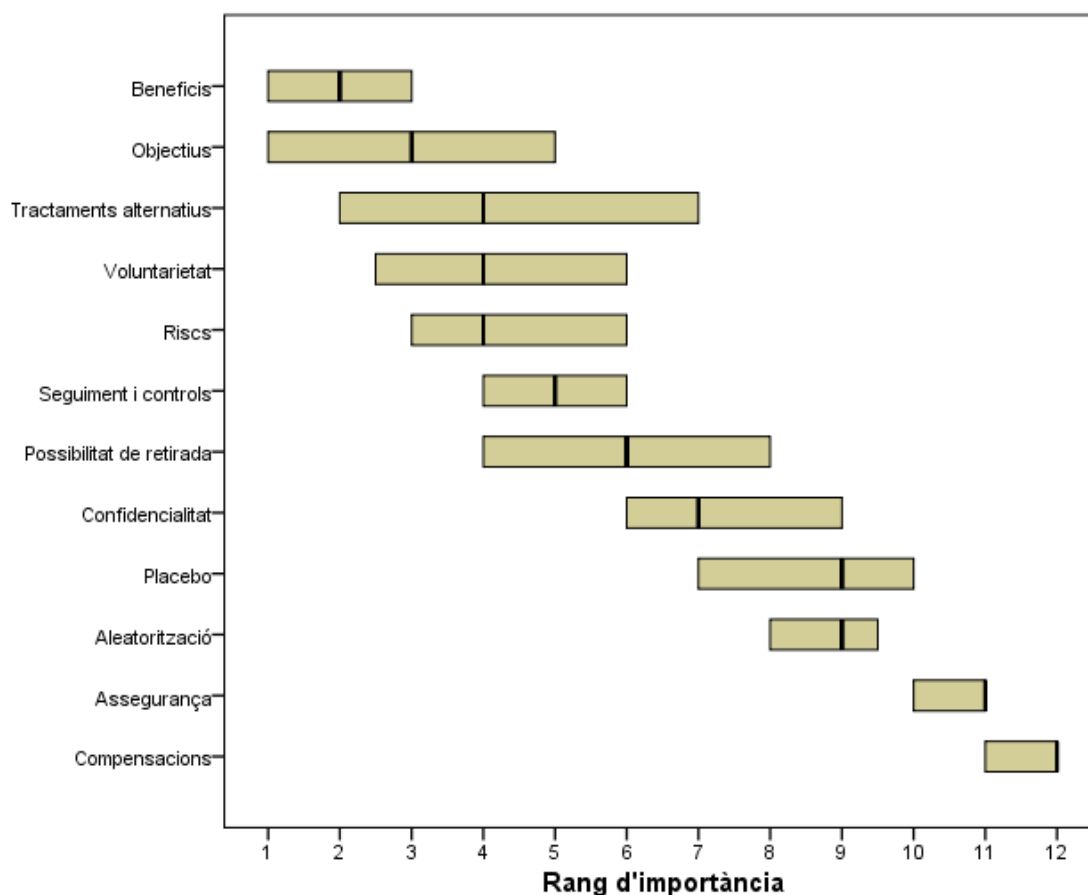
Aspectes de l'AC	Mediana	$Q_{25}$ - $Q_{75}$
Beneficis per al pacient	2	1-3
Objectius de l'assaig	3	1-5
Alternatives de tractament	4	2-7
Voluntarietat	4	2,5-6
Riscs per al pacient	4	3-6
Seguiment i controls del pacient	5	4-6
Possibilitat de retirada	6	4-8
Confidencialitat	7	6-9
Placebo	9	7-10
Aleatorització	9	8-9,5
Assegurança	11	10-11
Compensació per participar en l'estudi	12	11-12
Altres*	2	2

\*es refereix a un investigador que indica la manca de tractaments efectius coneguts.

Els aspectes valorats com a més importants pels investigadors a l'hora de donar la informació als pacients van ser els possibles beneficis, l'objectiu de l'AC i els tractaments alternatius. Per contra, els aspectes menys valorats van ser les compensacions per al pacient per la seva participació en l'estudi, l'assegurança de l'assaig, el mètode d'assignació del tractament d'estudi i el placebo.

En la Figura 5 es mostra de manera gràfica la mateixa informació de la importància relativa atorgada pels investigadors als diferents aspectes de la informació en forma de medianes i rang interquartílic.

Figura 5 . Mediana i rang interquartílic del rang de la importància assignada a cada un dels 12 ítems pels investigadors en relació a la informació que es dona als pacients.



#### 6.4.6 Aspectes de la comprensió del pacient

Se sol·licita la valoració dels investigadors sobre la comprensió de la informació, tant l'escrita com la verbal, que reben els pacients en el procés de sol·licitud del CI.

Taula 45. Comprensió dels pacients referida per l'investigador

Aspectes de la comprensió dels pacients	Investigadors n(%)
El pacient compren la informació del FIP <sup>1</sup>	
<b>Tota</b>	2(5,0)
<b>La majoria</b>	22(55,0)
<b>Poca</b>	15(37,5)
<b>Res</b>	0(0,0)
<b>Altres</b>	1(2,5)
El pacient compren la informació verbal <sup>2</sup>	
<b>Tota</b>	7(17,1)
<b>La majoria</b>	31(75,6)
<b>Poca</b>	3(7,3)
<b>Res</b>	0(0,0)
<b>Altres</b>	0(0,0)
El pacient té el coneixement suficient sobre l'AC per poder decidir <sup>2</sup>	
<b>Tots</b>	8(19,5)
<b>La majoria</b>	22(53,7)
<b>Pocs</b>	11(26,8)
<b>Cap</b>	0(0,0)
<b>Altres</b>	0(0,0)

<sup>1</sup>Les dades es refereixen als 40 investigadors que contesten la pregunta.

<sup>2</sup>Les dades es refereixen als 41 investigadors que contesten la pregunta.

A destacar el fet que una gran majoria d'investigadors (92,7%) considera que els pacients comprenen tota o la majoria de la informació verbal que se'ls hi dóna, i que el percentatge és bastant menor (60%) quan es fa referència a la comprensió dels pacients de la informació escrita.

Per altra banda, també es documenta que un de cada 4 investigadors considera que són pocs els pacients que tenen un coneixement suficient per decidir sobre la seva participació en l'assaig. 3 dels 51 investigadors fan alguna observació al respondre aquesta pregunta: en un cas es fa referència al fet que els pacients han de decidir estant malalts i nerviosos, un altre fa referència a que la decisió es fa d'acord a la comprensió addicional que tenen els familiars, i en un altre cas s'explicita que els pacients tenen bons coneixements però que al final acaben preguntant al metge "... i vostè que em recomana?".

#### **6.4.7 Suggeriments globals al procés de sol·licitud del consentiment informat**

En la darrera pregunta de l'enquesta se sol·licita als investigadors si tenen algun suggeriment en relació al procés de CI.

12(23,5%) dels 51 investigadors han fet suggeriments de millora del procés d'obtenció del CI (un total de 16 suggeriments). Els suggeriments fan referència a diferents actors implicats: principalment els responsables de l'elaboració del FIP, però també als pacients i als investigadors.

A la Taula 46 es presenten els suggeriments més referits pels investigadors, els quals fan referència a millorar el FIP, principalment per fer-lo més simple i fàcil de llegir, i reduir-ne la seva extensió.

Taula 46. Suggestiments de millora del procés del CI referits pels investigadors

Suggestiments en relació al procés del CI	Investigadors n (%)
Informació escrita més senzilla, clara, fàcil	3(5,8)
FIP menys extens	3(5,8)
Llenguatge FIP més planer	1(1,9)
Lectura del FIP	1(1,9)
Explicació del metge	1(1,9)
Fer preguntes sobre els dubtes	1(1,9)
Còpia del FIP al pacient	1(1,9)
No sentir-se número sinó persona	1(1,9)
Elaborar un full resum amb aspectes més rellevants i fàcils per al pacient	1(1,9)
Adequar-se al nivell cultural del pacient	1(1,9)
Menys alarmista	1(1,9)
Confeccionar un procés de CI universal, per totes les activitats mèdiques (AC o no)	1(1,9)

De manera anecdòtica s'ha fet referència a la unificació del procés d'obtenció del CI per a tot acte mèdic sense diferenciar el fet que la proposta faci referència o no a un AC, així com l'elaboració d'un full resum fàcil i que inclogui els aspectes més importants.



## 7. DISCUSSIÓ

### 7.1.1 Resultats principals

Els resultats de l'estudi indiquen que globalment es compleixen els requisits legals més formals en relació a l'obtenció del CI en els pacients inclosos en AC. No obstant, malgrat hi ha una gran regulació del CI en el context dels AC, es documenta diverses limitacions que fan difícil poder dir que la realitat del CI en els AC sigui un procés realment vàlid. En els següents apartats es comenten els aspectes més rellevants.

#### 7.1.1.1 Entrevista als pacients

Pel que fa als resultats de l'entrevista als pacients, un primera dada rellevant és que dels 153 pacients identificats i tributaris de ser entrevistats, en 13 al iniciar l'entrevista l'entrevistadora no té la certesa que el pacient tingui consciència d'estar participant en un AC i no es procedeix amb l'entrevista.

Pel que fa al procés d'obtenció del CI, es documenta que gairebé tots els pacients refereixen haver signat un document de CI. No obstant, un 70% ho fa en la mateixa visita en la que l'informen de la possibilitat de participar en un AC. Malgrat l'obligació de l'investigador d'entregar el FIP al pacient, a un 15% dels pacients no se'ls hi va donar o ensenyar un FIP. Per altra banda, més d'una tercera part dels pacients refereixen haver signat el CI sense haver-lo llegit.

Gairebé tots els pacients reben una informació verbal per part de l'equip investigador, i en la majoria dels casos, la persona que informa als pacients és un metge. Malgrat la majoria de pacients fa alguna pregunta a la persona que l'informa, cal remarcar que un de cada 4 pacients no en fa cap. Les preguntes més freqüents que fan els pacients fan referència als riscos i efectes adversos del medicaments avaluats en l'AC.

Pel que fa a la comprensió o coneixements dels pacients sobre l'AC en el que participen, malgrat en els FIP cal informar de molts aspectes de l'AC, es documenta un percentatge important de pacients que desconeix aspectes rellevants de l'AC, així com variabilitat en la proporció de pacients que coneix els diferents aspectes de l'AC valorats.

Els aspectes més coneguts pels pacients són l'objectiu principal i la possibilitat de retirada de l'AC. En canvi, cal remarcar que menys de la meitat dels pacients coneix la possibilitat que els medicaments avaluats presentin efectes adversos, i dels que sí ho reconeixen, la majoria consideren que aquests són poc freqüents i de poca gravetat o lleus. Es documenta també que el coneixement dels aspectes més metodològics de l'AC és força deficitari: només un 57% dels pacients que estan en un AC amb un grup amb placebo reconeix la possibilitat de rebre'l, i només un 23% dels pacients que estan en un AC aleatoritzat reconeix que l'assignació del seu tractament es fa a l'atzar (la meitat creuen que ho decideix el metge). Finalment, només una tercera part dels pacients coneix que l'AC té una assegurança.

No es documenta una relació clara entre l'edat, el sexe i els anys d'escolarització amb el coneixement de tots els aspectes de l'AC avaluats (considerats globalment); únicament es documenta una relació estadísticament significativa entre els pacients més joves i un major coneixement de l'aleatorització, així com el sexe femení i un major coneixement dels efectes adversos.

En canvi, hi ha una influència clara d'altres aspectes. Així, es documenta que el grau de coneixement dels pacients és inferior en aquells que participen en un AC on hi ha una urgència en el inici del tractament o bé en aquells que tenen un risc vital en el moment de signar el CI. Els resultats també suggereixen que el coneixement de la majoria d'aspectes de l'AC avaluats és superior quan el pacient signa el CI en una visita posterior a la visita en la que l'hi han proposat la participació en l'AC, i també quan el pacient llegeix el FIP.

Pel que fa a les percepcions dels pacients sobre el procés d'obtenció del CI, en general es documenta que els pacients estan satisfets amb la informació rebuda, l'escrita i especialment la informació verbal. Tenen, majoritàriament, la percepció de tenir informació suficient per a decidir sobre la participació en l'AC, i de tenir temps suficient per decidir. En canvi, es documenta poca capacitat per identificar aspectes millorables del procés d'informació, i els aspectes més destacats pels pacients són la utilització d'un llenguatge més entenedor i un document més curt pel que fa a la informació escrita o FIP.

La majoria dels pacients creu que la participació en l'estudi li pot suposar algun benefici, essent el benefici personal el més identificat. Per altra banda, la meitat dels pacients creu que la seva participació li pot suposar un inconvenient, essent els més identificats els efectes adversos dels medicaments avaluats i el fet de tenir moltes visites.

Pel que fa a les motivacions que van portar als pacients a participar en l'AC, les més freqüents són la millora de la seva malaltia, i en segon lloc la col·laboració amb la ciència.

#### 7.1.1.2 Enquesta als investigadors

L'estudi avalua tant als pacients dels AC com els investigadors dels AC en els que participen els pacients identificats. Els investigadors tenen la percepció que els pacients participen en els AC principalment per la seva confiança en el metge, i en segon lloc per millorar el control de la seva malaltia. Generalment creuen que la majoria de pacients fan preguntes i les fan principalment sobre els efectes adversos i els riscos.

Pel que fa a la valoració que fa l'investigador dels FIP, els resultats de l'enquesta indiquen que l'extensió del FIP és el tret que pitjor valoren, essent l'objectivitat el més ben valorat. Els aspectes de millora del FIP identificats pels investigadors fan referència principalment a l'ús d'un llenguatge més entenedor i a un FIP més curt.

En relació a la importància relativa dels diferents aspectes de l'AC a l'hora d'informar als pacients, els resultats indiquen que els investigadors valoren com a més important els possibles beneficis, l'objectiu de l'estudi i els tractaments alternatius. Els aspectes menys importants són les compensacions, l'assegurança, i la possibilitat de rebre un placebo o l'aleatorització.

Els resultats de l'estudi, que compta a diferència de molts altres estudis sobre el CI, amb la visió dels pacients inclosos en AC i dels investigadors dels AC en els que participen, suggereixen que hi ha una coincidència en els aspectes de l'AC menys coneguts pels pacients i aquells aspectes que són valorats com a menys importants pels investigadors a l'hora d'informar als possibles participants sobre l'AC. Per tant, els resultats apunten a la importància de la interacció del pacient amb el metge investigador en el coneixement dels pacients.

### **7.1.2 Contextualització dels resultats i fortaleces de l'estudi**

Es documenta en el nostre estudi que al voltant d'un 8% dels pacients tributaris de ser entrevistats no sembla que siguin conscients de la seva participació en un AC. Aquest és un primer resultat rellevant atès que la participació en un projecte de recerca, com és un AC, requereix des de tots els punts de vista del CI vàlid del participant. Aquesta dada està dins els marges identificats en altres estudis realitzats en altres contextos diferents al nostre: un estudi en pacients amb càncer inclosos en diversos AC va documentar que un 1% dels pacients desconeixia la seva participació en un AC (67), mentre que un altre estudi més recent també en pacients oncològics indica que 6 (15%) dels 40 pacients entrevistats confonia la signatura del CI per a la seva atenció o assistència habitual amb el CI per a la recerca, el que feia dubtar que conegués la seva participació en l'AC. (85) Finalment, els resultats d'un estudi que avalua el CI en el context d'un AC en una situació d'urgència mèdica com és l'infart agut de miocardi indiquen que un 6% dels pacients que varen acceptar participar en

l'AC no recorden el procés del CI (i un 15% en els pacients que no varen consentir). (86)

#### *7.1.2.1 Procés del consentiment informat*

En general els resultats de l'estudi indiquen que hi ha diversos aspectes del procés d'obtenció del CI que són millorables. Malgrat la signatura del CI es fa en la pràctica totalitat dels casos, la majoria dels pacients de l'estudi (70%) signen el CI en el mateix moment de l'explicació inicial de l'estudi, sense deixar als pacients un temps per a la reflexió o per fer consultes a altres persones. Altres estudis indiquen una major proporció de pacients que signa en una visita posterior, essent només un 28% que signa en la mateixa visita en l'estudi de Joffe et al.(67) Els resultats d'un estudi que avalua, també en pacients oncològics, la relació entre el moment de signatura del CI, el coneixement subjectiu i la satisfacció dels pacients amb la seva decisió de participar en l'AC, indica que un 41% dels pacients signen en el mateix moment en que se'ls informa, i que aquests tenen una pitjor percepció del seu coneixement sobre l'estudi, però sembla que podrien estar igual de satisfets amb la seva decisió. (87)

També es constata en l'estudi una actitud dels pacients més aviat passiva. La proporció de pacients que llegeix el FIP abans de signar el CI, del 60% en el present estudi, sembla que és major en altres estudis. La proporció de pacients amb càncer en l'estudi de Joffe et al. que refereixen haver llegit bé el FIP és del 84% (67). No obstant, en situacions d'urgència mèdica es documenta que la proporció de pacients que llegeixen el FIP abans de signar el CI és menor; en un estudi sobre el CI en pacients amb infart agut de miocardi es documenta que només llegeix el FIP abans de signar el CI un 18% dels pacients. (86)

En la mateixa línia de passivitat, en el present estudi, un de cada 4 pacients no va fer cap pregunta a la persona que el va informar. Aquesta dada contrasta

amb els resultats d'altres estudis on sembla que la proporció de pacients que sí fan preguntes és superior, arribant a ser del 92% en l'estudi de Joffe et al. en pacients amb càncer inclosos en AC. (67).

També es constata en el present estudi que només un 35% dels pacients consulten a altres persones no relacionades amb l'AC (en un 76,9% dels pacients la família o amics i en un 16% un metge de confiança); aquesta proporció és més elevada en altres estudis realitzats a EEUU com el de Joffe et al., on un 44% dels pacients van consultar a un altre metge, un 42% internet i un 21% amb altres pacients. En el nostre entorn, l'estudi del CI de Ordovás i el Grup EConsec(74) indica que un 42% dels pacients consulta amb altres persones de la família, un 17% a un altre metge i un 10% amb amics.

La informació verbal que reben els pacients de l'estudi la dona majoritàriament un metge (el seu metge habitual o un altre metge), i només en menys del 3% dels casos hi participa el personal d'infermeria. Aquesta darrera dada contrasta amb alguns estudis portats a terme principalment als EEUU i on s'observa que en l'entrevista que mantenen l'equip investigador de l'AC i el pacient, que en gairebé la meitat dels casos dura més de 1 hora, hi participa personal d'infermeria en gairebé el 40% dels casos.(67)

#### 7.1.2.2 Coneixement dels pacients

Hi ha diversos estudis que indiquen un limitat coneixement dels pacients sobre diversos aspectes dels AC en els que participen, i especialment els aspectes més metodològics de l'AC.

Un dels conceptes amb més dificultats per als pacients és el de l'assignació aleatòria dels tractaments de l'estudi, que en el nostre estudi coneixen un 23% dels pacients. En general, diversos estudis documenten que només al voltant d'un 50% dels pacients que participen en un AC coneixen l'aleatorització (85,88,89), i en els casos més extrems la proporció va del 10% (90) al

80%.(91) No obstant, també s'ha constatat en algun estudi que malgrat els pacients saben que l'assignació del tractament es fa a l'atzar, molts pacients segueixen pensant que el seu tractament en l'AC el decideix el metge. Aquesta troballa pot estar relacionada, tal com s'ha suggerit per alguns autors, amb el fet que hi hagi una resistència a acceptar per part del pacient que no és el metge el que decideix el seu tractament.(81,92)

En el present estudi, un altre aspecte poc conegut pels pacients que participen en un AC és la possibilitat de rebre un placebo quan el disseny de l'AC inclou un grup control amb placebo. Malgrat la possibilitat de rebre un placebo és un dels aspectes que més preocupa als pacients que valoren la possibilitat de participar en un AC, sovint el placebo no s'explica prou bé en els FIP(45,93). Diversos estudis indiquen que el coneixement de la possibilitat del placebo en un AC és un dels aspectes que menys coneixen els pacients. (89)

En la mateixa línia, en les revisions sistemàtiques publicades sobre el coneixement dels pacients que participen en AC s'indica que els aspectes metodològics, com l'aleatorització o el placebo, són els menys coneguts pels pacients i també els menys avaluats en el conjunt d'estudis.(70,89,94)

Un dels aspectes rellevants dels resultats del present estudi és el poc coneixement dels pacients de la possibilitat d'efectes adversos dels medicaments avaluats en l'AC, així com la valoració majoritària que aquests efectes adversos són poc freqüents i de poca gravetat. Aquests resultats suggereixen una infraestimació dels riscos entre els pacients que participen en un AC. Aquesta dada coincideix amb els resultats d'altres estudis sobre el CI fets a altres països (67,70,87,89,95–97), on en molts d'ells es constata que els riscos i els efectes adversos són dels aspectes menys coneguts pels pacients com en estudis; en el nostre entorn només es disposa de l'estudi d'Ordovás et al. que també documenta una infraestimació dels riscos. (74)

Els resultats del nostre estudi indiquen que no hi ha una relació clara entre el coneixement dels pacients i factors com l'edat del pacient, el sexe o el nivell

d'escolarització. A la literatura no està ben establerta la relació entre l'edat amb el grau de coneixement dels pacients. Els resultats de les revisions sistemàtiques únicament indiquen que hi pot haver relació de l'edat amb el coneixement d'alguns dels aspectes de l'AC, per exemple, s'ha documentat en una d'elles una associació entre les persones d'edat avançada i un major coneixement de la possibilitat de retirada de l'AC(89).

Pel que fa altres característiques més relacionades amb l'AC, els resultats indiquen que el coneixement dels pacients és menor en general quan el inici del tractament d'estudi és urgent, i quan els pacients tenen una malaltia que comporta un risc vital per al pacient. (82,89) Els resultats de l'estudi Euricon indiquen que els pares de nounats als que se'ls proposa la participació en un AC tenen dos o tres vegades més probabilitats de tenir dificultats amb el procés del CI quan el inici del tractament és urgent o quan hi ha un risc vital important.(82) Els resultats de la revisió sistemàtica de Thahn Tam indiquen que els pacients de més risc tenen major dificultat per a la comprensió d'aspectes de l'AC com els possibles beneficis o els riscos. (89)

Malgrat aquest estudi no avalua cap intervenció per millorar els resultats del procés del CI en AC, sí es registra alguna informació del procés del CI que podria tenir relació amb el grau de coneixement dels pacients. S'ha avaluat la relació d'alguns d'aquests aspectes del procés amb el coneixements dels aspectes de l'AC avaluats. Els resultats del present estudi suggereixen que el coneixement de la majoria d'aspectes de l'AC en el que participen els pacients millora amb la lectura del FIP i amb la signatura del CI diferida. Pel que fa al primer aspecte, els resultats d'estudis previs no són coincidents. Per una banda, hi ha estudis que indiquen que la lectura del FIP millora el coneixement dels pacients. (85,88,98,99). No obstant, les revisions sistemàtiques sobre les estratègies de millora del CI en els AC no indiquen que el FIP sigui la via de millora del CI més important. (100)Pel que fa al segon aspecte, el fet de signar el CI en una visita posterior a la visita inicial on el pacient rep l'explicació de l'estudi per part de l'equip investigador s'ha associat a una millora del coneixement dels pacients. (67,87)



### 7.1.2.3 Percepcions

Els resultats de l'estudi indiquen que, malgrat es documenta limitacions en el coneixement objectiu dels pacients en relació a diversos aspectes de l'AC en el que participen, el coneixement subjectiu o la percepció que ells tenen del seu coneixement és bona: la seva percepció és que tenen una informació suficient per a decidir. Aquesta discordança entre el coneixement objectiu i el subjectiu dels pacients que participen en AC s'ha observat també en diversos estudis (65,90,98,101).

També s'observa que, malgrat hi ha desconeixement d'aspectes rellevants de l'AC, els pacients se senten satisfets de la informació rebuda i la manera com se'ls ha informat en general. Altres estudis han documentat també aquesta satisfacció dels pacients i la seva independència del coneixement objectiu de les dades de l'AC. (74,87,90,91)

Gairebé la totalitat dels pacients de l'estudi valoren que la participació en l'AC li pot portar algun benefici, essent el benefici personal per la seva salut el més esmentat de manera oberta pels pacients. S'ha documentat en altres estudis que hi ha una tendència dels pacients que participen en un AC a sobrevalorar els possibles beneficis. (67,74)

Les motivacions més importants dels pacients per participar en l'estudi coincideixen amb altres estudis realitzats aquí (74) o en altres entorns. (67)

Finalment, en el present estudi no s'ha avaluat, val la pena destacar que hi ha estudis que han avaluat quina és la informació que més desitgen tenir els pacients per poder de decidir sobre la seva participació en un AC. Un d'ells és l'estudi de Kohl et al., publicat l'any 2012 i que es basa en una enquesta a pacients inclosos en AC que avaluen, en relació a 11 elements del CI, el seu coneixement subjectiu i el seu desig de conèixer; els resultats indiquen, entre

altres coses, que els aspectes que menys es coneixen i que al mateix temps els pacients tenen més desig de conèixer hi figuren els riscos i els beneficis de participar en l'estudi, així com els procediments de l'estudi. Els autors recomanen tenir en compte aquests aspectes a l'hora de plantejar millores al procés d'obtenció del CI.(95) En la mateixa línia, un estudi publicat per Tait et al. l'any 2002 basat en una entrevista a pares de nounats als quals se'ls va sol·licitar el CI per participar en un AC, indica que els aspectes considerats pels pares més importants per a prendre la decisió de participar o no en l'estudi són els beneficis, els riscos i els procediments de l'AC. (102)

#### 7.1.2.4 Enquesta als investigadors

Una de les aportacions més rellevants del present estudi és que els resultats de l'entrevista als pacients, juntament a la opinió dels investigadors dels AC en els que aquests participen. Els resultats indiquen que els aspectes menys coneguts pels pacients són aquells valorats com a menys importants per l'investigador a l'hora d'informar als pacients. Així doncs, se suggereix la importància de la informació verbal que l'investigador dóna als pacients de cara als seus coneixements de l'estudi i la seva capacitat per decidir. Hi ha diversos estudis que indiquen que la informació que dóna l'investigador, més que no pas la informació escrita del FIP, és valorada com a més important pels pacients de cara a decidir la seva participació en l'AC. (103) en l'estudi de Joffe et al, només un 37% dels pacients creia que el FIP era important per a prendre la seva decisió de participar o no en l'AC.(67) Per altra banda, hi ha estudis que indiquen que la durada de l'entrevista de l'equip investigador i el pacient s'associa a un millor coneixement dels pacients.(83,84,86)

### 7.1.2.5 Consideracions de context sobre dificultats potencials i opcions de millora

#### a) L'equivocació terapèutica (*Therapeutic misconception*)

Des de la publicació dels primers estudis d'Appelbaum fa 30 anys que van identificar l'anomenada equivocació terapèutica (*therapeutic misconception*) entre els participants en AC(64), han anat apareixent diversos estudis que han avaluat l'equivocació terapèutica com un dels components importants del CI en recerca. (67,104). Se l'ha definit com una dificultat dels pacients en diferenciar el que és recerca respecte de la seva assistència clínica habitual, i la capacitat de diferenciar clarament els objectius en les dues circumstàncies: el benefici directe pel pacient en l'assistència i un possible benefici per als futurs pacients en la recerca(67,105,106).

Recentment Appelbaum et al. han elaborat un instrument de mesura específic per a mesurar l'equivocació terapèutica. Els propis autors indiquen que, malgrat diversos estudis han identificat problemes en la comprensió dels pacients d'aspectes molt relacionats amb l'equivocació terapèutica com són l'aleatorització o l'ús del placebo (entre ells el present estudi), no es disposava ni d'una definició clara de l'equivocació terapèutica, ni d'un instrument de mesura específic. (107) En aquest context, el present estudi, que ha documentat que un 23% dels pacients inclosos en un AC aleatoritzat no coneix que el seu tractament en l'estudi es decideix a l'atzar i gairebé la meitat dels pacients participen en un AC controlat amb placebo no reconeix la possibilitat de rebre'l, ha estat citat per l'autor.

#### b) El doble paper del metge i investigador

Un dels aspectes que és motiu de reflexió al voltant del CI en la recerca clínica és el fet que l'investigador que proposa participar a un pacient en un AC és sovint el mateix metge responsable de la cura o assistència del pacient.

Aquest fet pot ocasionar, tant al pacient com al metge, una certa confusió atès que els objectius d'una cosa i l'altre poden entrar en certs moments en col·lisió.(108–110)

El paper principal del metge en l'assistència és proporcionar el màxim benefici possible al pacient. El paper del metge investigador quan participa en un estudi de recerca és complir i fer complir el protocol del projecte amb l'objectiu principal d'aportar nous coneixements i poder finalment millorar el tractament de futurs pacients. Malgrat els protocols d'AC són avaluats pels CEIC, els quals tenen la funció de protegir els participants en la recerca i garantir que es manté un relació benefici/risc favorable, sempre hi ha molta incertesa ja que la participació en un AC suposa participar en un estudi que planteja resoldre una pregunta de resposta desconeguda.

Malgrat la incertesa sobre l'eficàcia de les intervencions també és present en l'assistència que rep el pacient en la pràctica clínica habitual, en un AC la incertesa de quina de les intervencions que es comparen en un AC és la millor forma part de la justificació de l'estudi i està implícita en ell mateix. La dificultat en acceptar aquesta incertesa en l'AC, juntament a la dificultat de transmetre-ho al pacient a l'hora d'informar-lo, i el possible conflicte de ser a la vegada el metge del pacient i l'investigador de l'AC en el que participa el pacient, són unes de les barreres que tenen els investigadors per incloure pacients en els AC segons una revisió sistemàtica publicada per Ross et al. l'any 2012. (111)

Per altra banda, la incertesa també fa referència al que li pot passar al pacient i té implicacions a l'hora de prendre decisions que afecten la seva salut. En l'àmbit de l'assistència, els pacients han de decidir sobre intervencions o tractaments que se li plantegen valorant aspectes que només l'afecten a ell. Per contra, en les decisions que ha de prendre el pacient per valorar la seva participació en un projecte de recerca aquest ha de valorar aspectes que van més enllà de la seva persona, per exemple, quina és la rellevància de la pregunta de l'AC, quin és el grau de incertesa que hi ha, les implicacions per a

ell en la seva participació, i quines aportacions per als futurs pacients podrà aportar l'estudi.

Finalment, una altra consideració que s'ha plantejat en relació a aquest doble paper del metge investigador té a veure amb la capacitat de reclutament de pacients en els AC. Hi ha estudis que indiquen que el fet que l'investigador sigui el metge que porta habitualment al pacient afavoreix el reclutament o la inclusió dels pacients en els AC.(112)

c) Estratègies de millora del consentiment informat: la importància de l'investigador

Els autors de la metanàlisi recentment publicada, ja comentada anteriorment, sobre el coneixement dels participants en els AC, conclouen en la seva publicació que els seus resultats suggereixen que els investigadors haurien de fer un esforç per a millorar la completa comprensió de les persones que participen en els AC, per tal de facilitar una millor decisió i protegir els seus interessos(71). Els resultats del nostre estudi van també en la mateixa direcció de potenciar el paper de l'investigador com a actor central en la millora del CI: els resultats suggereixen que diversos aspectes que són modificables en certa mesura per l'investigador, com, per exemple, afavorir un període de reflexió al pacient mitjançant la signatura diferida del CI, impulsar la lectura del FIP pel pacient, o la informació verbal que es dona als pacients, poden tenir un impacte en un millor coneixement d'aspectes importants que poden ajudar a poder decidir amb més criteri sobre la seva participació en els AC.

Hi ha diverses revisions sistemàtiques sobre les estratègies de millora en el procés del CI en els AC, de les quals seguidament en descriurem quatre:

C1. La primera, la de Flory et al., publicada l'any 2004, és una revisió sistemàtica d'estudis que avaluaven, durant el període 1966-2004, estratègies per millorar el grau de coneixement dels pacients que donaven el seu CI per participar en recerca.(113). Es van identificar 42 estudis, que avaluaven

diferents estratègies, entre elles la modificació del FIP, la utilització de medis audiovisuals, o la millora de la discussió entre el participant i l'investigador o una persona independent. Es van identificar 15 estudis que avaluaven la modificació del FIP (reduir la seva extensió, modificar el tipus de lletra, utilitzar un llenguatge més comprensible i afegir gràfics), dels quals 6 van documentar un augment del coneixement dels pacients, però la seva qualitat era dubtosa. Dels 15 estudis que avaluaven estratègies multimèdia, només es va documentar una millora en 3 estudis. Cal remarcar que les estratègies que van mostrar una major eficàcia en la millora del coneixement van ser les que consistien en una major interacció entre l'equip investigador o un educador neutral i el pacient (avaluades en 5 estudis en condicions reals, on les intervencions eren per exemple, una conversa telefònica amb una infermera de 30 minuts, o 3 reunions de fins a 40 minuts). També es documenta una millora del coneixement en els 5 estudis que avaluen l'estratègia de test/feedback, en la qual es confirma amb un test curt si el participant té el coneixement suficient de la informació rebuda i es fa un reforç en els aspectes no compresos.

En els estudis no es documenta un efecte de la intervenció avaluada sobre el grau de satisfacció del participant o el desig de participar en un projecte de recerca. Si es documenta que els pacients amb un menor nivell educatiu tenen una major dificultat per assolir un millor coneixement, però no és tant clar l'efecte de l'edat ja que en alguns es documenta un pitjor coneixement en els pacients de més de 50 anys i en altres no.

Els autors de la revisió fan unes recomanacions dirigides a la millora del CI en els AC, essent la més important l'augment del contacte de l'equip investigador, i encara millor d'una persona independent de l'equip investigador, amb el participant.

Els autors també conclouen que la modificació del FIP no té un gran efecte sobre el coneixement, però si suggereixen que hi ha una certa evidència per a la reducció de la seva extensió. D'altra banda, també recomanen concentrar els esforços de millora en la població de més risc: les persones de major edat, les

persones amb una malaltia mental i les que tenen menys formació. Precisament aquesta darrera població, amb poca formació, s'ha considerat especialment vulnerable: el nivell d'alfabetització en salut (*health literacy*) s'ha relacionat no només amb les capacitats de tenir cura d'un mateix, sinó també amb el grau de salut de les persones.

C.2 La segona revisió sistemàtica avalua les estratègies de millora del CI en recerca precisament en persones amb poc nivell educatiu. Els resultats indiquen que hi ha poca evidència al respecte, i que la única recomanació que es pot fer deriva d'un únic estudi que indica l'eficàcia d'una estratègia basada en avaluar la comprensió del pacient i augmentar el temps i nombre d'interaccions (1 versus 3 interaccions) directes d'un membre de l'equip investigador amb el participant: es documenta una millora de la comprensió que era del 33% dels pacients en la primera interacció amb el pacient i augmenta al 90% després de la tercera interacció. (114)

C.3 La tercera és una revisió sistemàtica i metaanàlisi dels AC aleatoritzats que avaluen intervencions per a la millora del CI en recerca, publicada per Nishimura et al. l'any 2013.(100) S'identifiquen 39 AC sobre 54 intervencions, que són principalment estratègies multimèdia, modificació del FIP, extensió de l'entrevista de l'equip investigador i el pacient; els resultats que avaluen són el coneixement objectiu dels pacients, la satisfacció, la retenció de la informació i la inclusió en un AC. Els resultats indiquen que la millora del FIP i l'extensió de la discussió de l'investigador amb el pacient milloren de manera significativa el coneixement dels pacients; no es documenta cap efecte de les intervencions en la satisfacció dels pacients o la inclusió de pacients en un AC. Els autors destaquen que hi ha molta heterogeneïtat dels estudis, i que cal estandarditzar la metodologia per a fer aquests tipus d'estudi. No s'inclouen pacients amb un molt baix nivell educatiu o socialment desfavorits.

C.4 La quarta i darrera revisió sistemàtica és la de Montalvo et al. publicada l'any 2014 (94). Es tracta d'una revisió d'estudis, tant descriptius com de intervenció, que avaluen la relació del procés d'obtenció del CI amb el grau de

coneixement i satisfacció dels pacients publicats entre 2006 i 2013. S'identifiquen 27 estudis, la meitat dels quals són AC aleatoritzats, i les estratègies són millora del procés o del FIP, eines multimèdia, i estratègies d'educació dels pacients. Els resultats més importants de la revisió són que es documenta que els pacients coneixen poc l'aleatorització, el placebo, els riscos i es documenta l'equivocació terapèutica; també es documenta que la majoria d'estudis utilitzen un instrument específic desenvolupat pels investigadors dels estudis, i que no s'avalua la llegibilitat dels FIP o l'alfabetització en salut dels pacients. Pel que a les intervencions de millora del CI avaluades, un dels resultats de la revisió indiquen que la modificació del FIP pot millorar la comprensió dels pacients, però malgrat s'utilitzi un llenguatge més simple, hi ha aspectes com l'aleatorització, el placebo o l'emascarament que segueixen essent difícils per als pacients.

En resum, no està clar a dia d'avui quina és la millor estratègia per millorar el coneixement dels participants en els AC. Sembla, però, que les estratègies que han mostrat més eficàcia són les que impliquen a l'investigador en la línia d'una més llarga i completa interacció amb el possible participant, especialment a través d'estratègies que busquin avaluar o confirmar el coneixement dels subjectes i completar-lo en cas que es documenti alguna limitació.

#### d) Consideracions addicionals específiques sobre els fulls d'Informació al pacient

Els FIP dels AC inclosos en el present estudi tenen una mitjana de 4 fulls. Els resultats de l'estudi indiquen que hi ha una proporció rellevant de pacients que no llegeix el FIP i que, tant els pacients com els investigadors, identifiquen alguns aspectes a millorar que sobretot fan referència a reduir l'extensió del FIP i utilitzar un llenguatge més entenedor per als pacients. (Vegeu apartat 7.3.1.2)

Hi ha dades procedents de diversos estudis descriptius que indiquen que cada vegada els FIP són més llargs (115,116) i més complexes, amb ús d'un llenguatge excessivament tècnic i una llegibilitat inadequada per a la població



general.(73,79,117). Diversos articles posem de manifest la necessitat de millorar els FIP(93,118,119), indicant al mateix temps la importància de la interacció de l'investigador i el pacient (110).

#### *7.1.2.6 Fortaleses addicionals de l'estudi*

Una de les aportacions principals de l'estudi és l'aportació d'informació sobre el procés del CI en els AC en un país on no hi ha massa informació al respecte. En la metanàlisi de Than Tam et al. publicada enguany i que a avalua el coneixement dels pacients en AC, una tercera part dels estudis són fets a Europa, i el present estudi és l'únic identificat realitzat a l'estat espanyol.(89)

Per altra banda, l'estudi aporta informació sobre la realitat del CI en els AC en un hospital de tercer nivell on es fa molta recerca: el fet que els pacients entrevistats participin en 40 AC diferents és una aportació rellevant en el camp de la recerca del CI en recerca atès que la majoria d'estudis fan referència a una àrea mèdica concreta (la Oncologia la més freqüent) o bé es refereix als participants d'un únic AC. El present estudi és el segon estudi amb un major número d'AC en la metanàlisi citada, essent el primer un estudi realitzat als EEUU amb 156 pacients entrevistats que participaven en 50 AC. El fet de tenir un elevat número d'AC, amb diferents fases, fa que la mostra de pacients de l'estudi tingui una elevada representativitat de la població de pacients que participen en recerca en un hospital universitari de tercer nivell al nostre país.

Una aportació també rellevant de l'estudi és el fet que en el mateix projecte s'avalua les persones que participen en un AC, i els investigadors d'aquests AC. Això permet fer una anàlisi agregada de les dues poblacions en un mateix entorn i moment, i explorar algunes consideracions com són la importància de la explicació verbal que fan els investigadors als pacients, o les percepcions que tenen els investigadors del procés del CI en si i de les actituds dels pacients que participen. Aquesta consideració dels dos actors al mateix temps és poc habitual en els estudis que han avaluat el CI en els AC.

Finalment un aspecte rellevant en la metodologia del present estudi és el fet de poder fer una entrevista personal basada en un qüestionari que inclou preguntes obertes. Aquesta de manera d'obtenir la informació de l'estudi és adequada per avaluar en més profunditat aspectes personals complexos com són les motivacions per participar en un AC, la valoració de possibles beneficis o inconvenients per participar en l'estudi, i la descripció de les preguntes que fan els pacients als investigadors. Un aspecte rellevant també relacionat amb l'entrevista és que les persones encarregades de fer les entrevistes als pacients són persones independents de l'equip investigador dels AC. Aquesta és una qualitat que es considera rellevant i pertinent i que en molts dels estudis publicats sobre el CI i el grau de coneixement dels pacients o no s'especifica o bé els avaluadors pertanyen a l'equip investigador de l'AC. (70)

### 7.1.3 Limitacions de l'estudi

Les limitacions de l'estudi deriven algunes de la pròpia metodologia o disseny de l'estudi, i d'altres són derivades d'aspectes que es poden considerar ja resultats de l'estudi. Algunes de les limitacions identificades podrien introduir biaixos que podrien interferir en la validesa interna dels resultats de l'estudi; altres podrien interferir en la validesa externa de l'estudi pel risc de disminuir la representativitat de la mostra de pacients finalment estudiada.

#### 7.1.3.1 Elevat nombre de pacients exclosos

Una limitació important de l'estudi és l'elevada proporció de pacients que, havent estat identificats com a pacients que compleixen els criteris d'elegibilitat de l'estudi i eren tributaris de ser entrevistats (pacients potencials), no varen poder ser entrevistats i varen ser exclosos per diversos motius.

Tal com consta en la figura X, el flux de pacients amb els diversos motius d'exclusió, els més important en termes quantitius són la no participació del

servei d'Oncologia Mèdica en l'estudi, seguit de la impossibilitat de contactar al pacient en els 3 mesos posteriors a la seva inclusió en l'AC.

Aquesta elevada proporció de pacients exclosos podria ser una limitació de cara a la validesa interna de l'estudi i també a la validesa externa. Malgrat tot, tal i com consta en la Taula X, hi ha característiques de la població que s'han considerat rellevants i que s'han presentat en un percentatge similar de pacients en la població de pacients entrevistats i de pacients exclosos. Cal considerar també que hi ha determinades poblacions on ha estat més difícil obtenir l'acord de l'investigador principal per poder fer les entrevistes als pacients (la població pediàtrica i la població de major gravetat ingressada en la Unitat de Cures Intensives).

El fet que l'estudi no inclogui pacients amb malalties oncològiques és per si mateix una limitació. No obstant, la població oncològica té algunes consideracions especials, i possiblement per aquest motiu, és una de les poblacions on més s'ha treballat i avaluat el CI en els AC, generalment i a diferència del present estudi, en el context d'un AC concret.

#### *7.1.3.2 Estudi unicèntric*

Un possible limitació en la validesa externa dels resultats de l'estudi és el fet que l'estudi és fa en un únic centre hospitalari. No obstant, es considera que la població de l'estudi si pot ser representativa de la població de pacients que participen en AC en un hospital universitari ja que els pacients entrevistats participen en 40 AC diferents, i l'HUVH és un dels hospitals de referència de l'Institut Català de la Salut (ICS) i on es fa un major nombre d'AC en el nostre entorn.

### 7.1.3.3 Aspectes relacionats amb la metodologia de l'estudi: ús de qüestionaris no validats i entrevista a pacients

El treball de camp de l'estudi es basa en una entrevista personal als pacients inclosos en un AC i una enquesta anònima als seus investigadors.

En primer lloc, cal considerar que en el moment de fer l'estudi, no es disposava d'un instrument validat en el nostre entorn per a l'avaluació del coneixement en el procés d'obtenció del CI en els AC. El qüestionari en el que es basa l'entrevista dels pacients es va elaborar de manera expressa per al present estudi per part de l'equip investigador, amb l'objectiu d'explorar diversos aspectes del procés d'obtenció del CI, entre ells el coneixement.

Atès el caràcter eminentment exploratori de l'estudi, juntament al fet que hi havia poca informació al respecte en el nostre entorn, es va considerar vàlid fer una entrevista personal amb un qüestionari estructurat i consensuat. Per reduir el impacte de la limitació abans esmentada i conscients del fet que en aquest tipus d'estudis és tant important el desenvolupament de la eina utilitzada per a obtenir la informació com la obtenció de les dades, es va dissenyar i implementar el qüestionari seguint procediments inclosos en diverses publicacions o recomanacions al respecte. (120–122) Com a garantia addicional es va elaborar el qüestionari amb implicació de personal expert en fer entrevistes, evitant frases llargues i negatives, amb preguntes tancades i obertes, amb una fase pilot en l'aplicació del qüestionari i amb un manual d'instruccions per a l'entrevistador.

En segon lloc, cal tenir present que l'estudi es basa en l'opinió o percepció del pacient sobre alguns dels aspectes relacionats amb el procés d'obtenció del consentiment i poden estar sotmeses a possibles biaixos. Malgrat no s'ha procedit a la confirmació d'aspectes objectivables del procés d'obtenció del consentiment, com podria ser la signatura, atès que aquest no era l'objectiu principal de l'estudi, sí s'ha contrastat la informació de l'entrevista al pacient amb informació dels protocols dels AC i els seus FIP. A més, cal tenir en

compte que la valoració del grau de coneixement i les percepcions del pacient feien imprescindible l'entrevista personal com a font d'informació de l'estudi.

#### 7.1.3.4 *Altres aspectes relacionats amb la metodologia de l'estudi: identificació dels pacients i la pròpia intervenció de l'estudi.*

Segons la metodologia prevista en l'estudi, la identificació dels pacients de l'estudi es fa principalment a partir de la llista de dispensació de la medicació d'AC pel Servei de Farmàcia. Aquest fet pot excloure els pacients que participen en un AC on hi ha un grup tractat sense medicació, o els pacients que malgrat haver estat inclosos en un AC, no han passat la fase de *screening* i per tant no han arribat a rebre medicació. Al mateix temps s'ha detectat que hi ha pacients inclosos en AC, en els quals, a causa d'un circuit intern de la medicació d'estudi acordat prèviament entre l'investigador principal i el servei de Farmàcia, pot haver-hi un retard de la notificació de la seva inclusió per part de l'investigador al Servei de Farmàcia, i per tant, un retard en l'aparició d'aquests pacients en la llista final de dispensació. Aquests pacients s'haurien identificat a partir de la llista que té l'investigador dels pacients inclosos en l'AC (Vegeu apartat 5.8.1)

Per altra banda, la presentació de la realització de l'estudi als IP dels AC també es pot considerar una font possible de biaix, ja que podria modificar la seva actuació en relació a la informació donada als pacients inclosos en els seus AC. Malgrat tot, aquesta limitació és intrínseca e inevitable ja que s'ha valorat imprescindible per a la factibilitat de l'estudi i per tal de no interferir en la relació metge-pacient. En tot cas, pensem que aquest biaix tendria a millorar la informació que rep el pacient.

Per últim, una consideració rellevant sense ser una limitació pròpiament del present estudi, és el fet que la impossibilitat d'identificar tots els pacients als quals s'ha proposat la participació en un AC implica que no podem avaluar el procés d'obtenció del CI, el grau de coneixement i les percepcions d'aquells

pacients als quals se'ls ha proposat participar en l'AC però no han volgut fer-ho. Aquesta avaluació no era l'objectiu del present estudi però podria ser l'objectiu d'un altre estudi que avalués les motivacions que van portar a rebutjar la participació en un AC. Es una manera possible i interessant de poder analitzar a quines coses li donen importància els pacients a l'hora de prendre la decisió de participar o no en un AC quan se'ls hi proposa.

#### 7.1.3.5 Interval entre inclusió del pacient en l'assaig clínic i l'entrevista

La metodologia prevista de l'estudi preveu la inclusió de pacients durant el període de 3 mesos des de la seva inclusió en l'AC. Es tracta d'un període ampli i llarg que, a priori, podria ser que com més llarg fos, més possibilitats que la memòria pugui jugar un paper en les respostes dels pacients a l'entrevista. No obstant, atès que es preveia un elevat nombre d'AC diferents (cada un amb el seu calendari de visites) i una certa dificultat en poder localitzar els pacients coincidint en una visita seva a l'hospital, es va definir un període llarg que facilités les possibilitats de fer l'entrevista.

Els resultats d'una metanàlisi recent sobre el coneixement dels pacients que participen en un AC sobre el CI indiquen que aquests intervals entre la inclusió a l'AC i l'entrevista o mesura del coneixement són molt variables en els diferents estudis (essent entre una avaluació immediata després de la intervenció d'estudi a períodes de fins a 4-5 anys), i que la durada d'aquest interval no té una influència en el coneixement dels aspectes avaluats, excepte per a dos: la capacitat d'enumeració com a mínim d'un risc de l'AC i la confidencialitat de les dades.(89) En la mateixa línia, els resultats d'un estudi que avalua el coneixement sobre diversos aspectes de l'AC dels pares de nens amb càncer que participen en diversos AC indiquen que els resultats de la comprensió són similars en l'entrevista feta als 1 i als 6 mesos de la inclusió del pacient en l'AC. (85)

En el present estudi, s'observa que la distribució de l'interval de temps entre la inclusió del pacient en l'AC sembla que segueix una distribució bimodal. Les dades del coneixement dels pacients de la major part dels aspectes de l'AC indiquen que no hi ha diferències significatives segons aquest interval és més o menys llarg de 45 dies (Vegeu apartat 6.2.3.)

#### 7.1.3.6 Falta d'informació d'alguns paràmetres rellevants per valorar factors associats al grau de coneixement

- Informació dels pacients:

La informació que es recull dels pacients exclosos no és exhaustiva, limitant així les possibilitats de valorar de forma adequada la representativitat de la població d'estudi o la validesa externa dels resultats de l'estudi. No obstant, atès que si es coneix l'AC en el que participa el pacient exclòs, si s'ha pogut com a valoració indirecta, fer l'anàlisi comparativa de la població entrevistada respecte la població identificada (pacients potencials) en base a les característiques de l'AC en el que participava, no documentant-se una diferència rellevant.

Es recullen sempre les dades del pacient (factors associats sempre del pacient com l'edat, sexe i nivell educatiu), però en el disseny de l'estudi es va considerar necessari que l'entrevista es pogués fer al pacient i/o al familiar o persona que signa el CI. Per tant, el coneixement que avaluem serà de la persona que respon l'entrevista (pacient /familiar) i hi ha la possibilitat que en una proporció de pacients l'avaluació de la variabilitat del coneixement i dels possibles factors associats es faci amb dades que no es corresponen a la mateixa persona. No obstant, aquesta circumstància només es dona en menys del 8% dels casos, on l'entrevista es fa al familiar sol sense cap participació del pacient.

- Informació dels FIP:

No s'avalua cap índex de llegibilitat del FIP, aspecte que si s'ha utilitzat en altres estudis per valorar la possible influència en el coneixement dels pacients o les percepcions sobre el FIP. No obstant, sí es recullen algunes característiques formals dels FIP (número de pàgines, estructura del contingut) com de contingut (la informació que hi consta com per exemple el placebo o l'aleatorització) que permeten fer una valoració força completa en comparació a altres estudis que no analitzen els FIP dels AC. (94)

- Informació de l'investigador: El fet que l'enquesta dels investigadors és anònima no ha permès relacionar de manera individualitzada les respostes de l'IP amb els resultats de les entrevistes dels seus pacients en l'AC. En la fase de disseny del projecte es va prioritzar la importància del caràcter anònim de l'enquesta de cara a tenir una major validesa dels resultats a costa de reduir les possibilitats d'anàlisi de possibles associacions entre els resultats de l'entrevista dels pacients i l'enquesta de l'investigador de manera individualitzada. No obstant, els resultats agregats de l'enquesta si ens permeten suggerir una possible associació entre el grau de coneixement dels pacients i la importància relativa dels elements valorats pels investigadors a l'hora d'informar als pacients. Aquesta associació hauria de ser valorada en futurs estudis que tinguessin un objectiu més específic en aquest sentit.

#### 7.1.3.7 *Interval de temps entre el treball de camp de recerca i la publicació dels resultats i presentació de la tesi.*

El llarg període de temps entre la realització del treball de camp del projecte de recerca i, en primer lloc la seva publicació en una revista especialitzada en AC l'any 2010 (Vegeu Annex 1), i la finalització de la tesi l'any 2015, són una limitació. No obstant, hi ha dades que suggereixen que els resultats són vigents a dia d'avui: els resultats i conclusions d'una revisió sistemàtica de 103 estudis, que avalua el coneixement del CI en pacients inclosos en AC al llarg de les 3 últimes dècades (un d'ells el present projecte) són coincidents amb els nostres



resultats i indiquen que els resultats no varien al llarg dels 30 anys del període d'estudi. (89)

D'altra banda, malgrat la recerca sobre el CI en la recerca clínica s'ha incrementat en la darrera dècada, segueix essent un tema central i no tancat en el camp de la bioètica. Els aspectes del CI han estat objecte de modificacions recents en documents de referència tant en el camp de la bioètica (com la darrera revisió de la Declaració de Hèlsinki de 2013), com de la legislació dels AC amb medicaments (el nou Reglament Europeu d'AC de 2014). Igualment, el CI en els AC ha estat tractat en trobades d'organitzacions com *l'European Forum of Good Clinical Practice (EFGCP)*(115), i concretament en la reunió que va tenir lloc a Barcelona l'any 2012, els resultats del present projecte van ser presentats i van servir com a element de reflexió al respecte. (123)

A nivell de publicacions, tant en revistes mèdiques generalistes com de revistes especialitzades en ètica, la reflexió sobre la validesa del CI i seva relació amb el grau de coneixement dels participants sobre els projectes de recerca en els que participen, es manté viu al llarg dels anys i segueix essent un debat vigent i generador de noves possibilitats de recerca en el camp del CI, entre elles la possibilitat d'un CI adaptat al risc de la recerca plantejada. (124,125)

#### **7.1.4 Implicacions pràctiques per als CEIC**

Els CEIC tenen, entre les seves responsabilitats, avaluar el procés d'obtenció del CI descrit en el protocol de l'AC, avaluar la informació escrita per als pacients (FIP), i fer el seguiment dels AC que estan en curs fins al moment de rebre el seu informe final.

Hi ha dades procedents d'estudis publicats per diversos CEIC, tant del nostre país(126) com d'altres països europeus(127), que indiquen que en l'activitat d'avaluació inicial dels projectes de recerca avaluats, tant la informació escrita

com el procediment d'obtenció del CI, han estat i són motius molt freqüents de sol·licitud d'aclariments.

El seguiment que fan els CEIC dels AC en curs es basa sobretot en l'avaluació de les esmenes dels protocols, cada vegada més freqüents, la revisió de la informació de seguretat (reaccions adverses greus e inesperades, informació de seguretat *ad-hoc*), els informes de seguiment anuals, les aturades prematures, les resolucions dels comitès de monitorització de seguretat dels AC, o les desviacions de protocols, o les publicacions, entre altres.(128,129)

La tasca dels CEIC en relació al CI està molt centrada en els aspectes del FIP, i poc en els aspectes del procés d'obtenció en si. Igualment, el CEIC també se centra molt en l'avaluació inicial dels projectes, però per diversos motius té dificultats per a complir amb les responsabilitats de seguiment posterior que les lleis li atorguen. Els resultats d'aquest estudi són un bon argument per replantejar als CEIC la necessitat de millora d'un tema tant central com és el CI en la recerca.

Els CEIC també poden contribuir d'alguna manera a que millori la realitat que es constata del CI en el present estudi. Per una banda, el CEIC té la responsabilitat d'avaluar els equips investigadors, i per tant, de ser exigents a l'hora de requerir certs coneixements i habilitats als investigadors que fan AC. Per altra banda, els CEIC també poden contribuir en la formació i reflexió de la ètica en la recerca, tant dirigida als investigadors dels centres com als pacients i població general: la millora de la seva alfabetització en salut és un pas per estar més preparats per participar en les decisions que afecten a la seva salut. En aquest sentit, és important el fet que el nou Reglament Europeu d'AC estimula més encara la incorporació dels pacients com a membres dels CEIC.(130)

### 7.1.5 Línies de recerca futures

Els requisits per poder dir que el CI és vàlid fan referència a aspectes de la competència, el coneixement i la voluntarietat. Els estudis de recerca sobre el CI s'han centrat principalment en els aspectes de la comprensió de la informació sota la premissa que un millor coneixement fa més vàlid el procés d'obtenció del CI. A dia d'avui no hi ha consens clar sobre quina és la millor manera de millorar la validesa del CI. Són diverses les limitacions dels estudis que han fet difícil la seva anàlisi conjunta. Per una banda, no disposar durant molt de temps d'instruments validats de mesura, que implica que en molts estudis s'han utilitzat instruments creats de manera específica pels autors de l'estudi concret que fan difícil l'estandardització i comparació de resultats. Per altra banda, el fet que molts dels estudis realitzats feien referència a un AC en concret, i per tant amb poca capacitat de ser representatiu o de poder generalitzar els seus resultats.

No disposar d'instruments validats per a poder avaluar la qualitat del procés d'obtenció del CI, ni tampoc avaluar les intervencions que puguin millorar-lo, és una limitació rellevant. En els darrers anys han sorgit nous instruments de mesura que caldria que fossin validats en diferents entorns. La recerca sobre el mètode d'estudi del CI és un pas previ necessari amb l'objectiu d'estandarditzar els instruments de mesura i poder comparar els resultats de les estratègies que es considerin més eficaces per millorar el procés del CI en els AC. La validació dels instruments en diferents llengües també permet avaluar les estratègies de millora en diferents entorns culturals que també poden tenir la seva influència en els resultats.

Per altra banda, atès que no hi ha prou evidència a dia d'avui sobre quina és l'estratègia més adient per a millorar la validesa i els resultats del CI en els AC, caldria continuar la recerca amb estudis d'intervenció que avaluessin modificacions del procés d'obtenció del CI centrades en l'investigador de l'estudi. Els resultats del present estudi, que suggereixen la importància de la informació verbal que dóna l'investigador en el coneixement dels pacients, són

congruents amb els resultats d'altres estudis i revisions sistemàtiques i metanàlisis que indiquen que una de les estratègies més eficaces és la millora de la interacció de l'investigador i el pacient. Una possible línia de recerca que s'ha suggerit és l'avaluació d'estratègies combinades que incloguin aspectes del FIP i també de la interacció investigador i pacient.

Una de les realitats en el CI en els AC és que, malgrat la legislació i recomanacions parlen de "informació rellevant" per al pacient, no hi ha consens sobre quins aspectes són els més rellevants. De fet, les diverses llistes dels aspectes que cal informar de l'AC que consten en les diferents regulacions no ajuden a discriminar a quina informació es dóna més rellevància, i s'acaba donant tota la informació al pacient, que és qui menys coneixements té per a poder discriminar. Valdria la pena aprofundir en quins aspectes són rellevants per a prendre la decisió de participar o no en un AC, explorant tant les persones que accepten entrar en un AC com els que declinen la invitació. Més enllà de la recerca sobre quins aspectes dels AC són els que els pacients volen conèixer per tal de prendre les seves decisions, l'estudi dels motius pels quals els pacients decideixen participar o no participar en un AC són també interessants ja que orienten sobre quins aspectes de la informació els són rellevants en la presa de la decisió.

La nova legislació dels AC a Europa ha introduït modificacions dels requisits de tramitació, gestió de la medicació en investigació o de la monitorització de l'AC adaptada al risc de l'AC. També ha introduït modificacions en relació al CI, sobretot en relació a algun tipus de disseny específic com els AC en clústers, però sense cap consideració al risc de l'AC.(58). Atès que la realitat del CI en els AC dóna mostres de ser un procés no suficientment vàlid, seria convenient explorar noves estratègies d'abordar la obtenció del CI en recerca, més ajustades al risc que representa per als pacients la participació en l'AC respecte el risc de la pràctica clínica habitual. En el context, l'any 2013 va sorgir una controvèrsia, molt present encara ara en diverses revistes mèdiques, al voltant de l'AC SUPPORT, un AC aleatoritzat que avaluava quin era el grau de saturació d'oxigen més adequat en nounats prematurs; el motiu del debat va

ser al voltant de quina informació sobre els riscos de cada una de les estratègies comparades calia fer constar en el FIP ja que les dues intervencions es feien de manera habitual en la pràctica clínica i cada una d'elles tenia els seus propis riscos.(131–133) Seria d'interès avaluar la opinió dels diversos actors implicats en la obtenció del CI en els AC (pacients/representants legals, investigadors, i avaluadors) sobre quins són els riscos de caldria explicar als pacients, tenien en compte la diferència dels riscos en l'AC respecte els riscos en la pràctica clínica habitual.

#### **7.1.6 Una reflexió personal. Període 2007-2014**

Aquesta tesi es basa en un treball de camp realitzat a l'HUVH els anys 2001-2002 en el context de l'activitat d'avaluació de la recerca al CEIC que es fa al Servei de Farmacologia Clínica. La presentació de la tesi a l'any 2015 és tardana i motiu de reflexió tant professional com personal. Però des del punt de vista acadèmic la presentació de la tesi té l'objectiu de demostrar una capacitat de realitzar una recerca ben feta. I en aquest sentit, el temps transcorregut permet, en aquest camp concret de recerca, una millor valoració i amb més perspectiva.

Per altra banda, la meva activitat laboral al llarg d'aquest període de temps des de 2002 al 2015 ha estat marcada per la realització prèvia d'aquest treball. Es total la congruència de la tesi i el seu tema amb la meva tasca de suport al CEIC, als investigadors que volen fer recerca, i amb altres activitats relacionades amb la recerca clínica i la ètica. Algunes de les activitats relacionades amb el CI en els AC que he portat a terme o en les que he participat durant aquest període, i que m'han permès enriquir la meva visió de la recerca en aquest camp, inclouen les següents:

- Participació en el Grup d'AC de la Sociedad Española de Farmacologia Clínica (SEFC) que va elaborar els models del FIP del Centre Coordinador de CEIC, actualment disponibles encara ara en la pàgina web de l'AEMPS.(134)

- Participació en el Grup de Consentiment Informat de la SEFC que està actualment elaborant un nou model de FIP i un *chek-list* que ha d'ajudar a la tasca avaluadora dels CEIC.
- Activitats docents diverses sobre recerca, ètica en la recerca i CI a l'Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Institut Català d'Oncologia, i ESAME, entre altres.
- Sessió General a l'Hospital Universitari de Bellvitge sobre el CI.
- Participació en el Butlletí del Comitè de Bioètica de Catalunya amb l'article "Què podem millorar del consentiment informat en els assaigs clínics". 2012. (135)
- Publicació del capítol "El consentimiento informado en los ensayos clínicos" en el llibre *Luces y Sombras en la investigación Clínica*. Ed Triascastela. 2013(136)
- Ponència "Current practice of information for patients in Spain: Why do we need to reconsider the present informed consent process?" a la Jornada de l'European Forum of Good Clinical Practice (*EFGCP*). Barcelona, 2012(123)
- Participació en l'Aula de Pacients de l'ELA de l'Hospital Universitari de Bellvitge en una sessió dirigida a explicar als pacients els AC a l'Hospital Universitari de Bellvitge, i disponible a la pàgina web i blog de l'Aula ELA Bellvitge pacients.
- Participació en el butlletí de l'ICB digital de la SEFC dirigit als membres de CEIC: participació en la secció de revisió bibliogràfica en el passat, i actualment en la nova etapa del butlletí, membre del Comitè editorial i

autora de l'article "Papel del representante de los pacientes en los Comités de Ética de Investigación" sobre la participació dels pacients com a membres del CEIC.(130)

La redacció de la tesi a l'any 2002 no hagués estat la mateixa de ben segur.

## 8. CONCLUSIONS

Les conclusions del present estudi sobre el CI en els AC en un entorn d'Hospital Universitari de tercer nivell a Catalunya són les següents:

### **Objectiu 1**

1. Hi ha una proporció de pacients no menyspreable que no és conscient de la seva participació en un assaig clínic
2. Els resultats suggereixen que en el procés d'obtenció del consentiment informat en assaigs clínics es compleix adequadament amb el requisit legal de la signatura del consentiment informat, però de manera subòptima amb les recomanacions ètiques i requisits legals de com ha de ser el procés d'obtenció del consentiment informat per tal que sigui vàlid.
3. Pel que fa al procés d'obtenció del consentiment informat, es documenta que la majoria de pacients signa el consentiment informat en la mateixa visita en la que l'informen i se li ofereix la possibilitat de participar en un assaig clínic, i més d'una tercera part signa el consentiment informat sense haver llegit el full d'informació al pacient.
4. Gairebé sempre una persona de l'equip investigador dóna un explicació verbal als pacients, essent un metge en la majoria dels casos.
5. Un de cada quatre pacients no fa cap pregunta a la persona que l'informa abans de signar el document de consentiment informat. Els pacients que sí fan preguntes les fan principalment sobre els riscos i els efectes adversos dels medicaments avaluats.



## **Objectiu 2**

6. Es documenta un desconeixement d'aspectes importants de l'assaig clínic en una proporció rellevant de pacients, així com una variabilitat del coneixement dels diferents aspectes de l'assaig clínic avaluats.
7. Els aspectes menys coneguts pels pacients són l'existència d'una assegurança de l'estudi, els aspectes metodològics i la possibilitat d'efectes adversos dels medicaments avaluats.
8. Només un de cada quatre pacients que participa en un assaig clínic aleatoritzat sap que el seu tractament ve determinat per l'atzar. Només la meitat dels pacients que participen en un assaig clínic controlat amb placebo sap que hi ha la possibilitat de rebre un placebo.
9. Menys de la meitat dels pacients reconeix la possibilitat d'efectes adversos dels medicaments avaluats en l'assaig clínic. La majoria de pacients perceben que els efectes adversos són poc freqüents i de poca gravetat.

### **Objectiu 3**

10. Els pacients estan majoritàriament satisfets amb la informació rebuda, l'escrita i sobretot la verbal, i perceben tenir suficient informació per decidir. Es documenta molt poca capacitat d'identificar aspectes millorables tant del full d'informació escrita com del procés global d'obtenció del consentiment informat.
  
11. Gairebé tot els pacients tenen la sensació que la participació en l'assaig clínic els pot aportar algun benefici, essent el benefici personal el més identificat. La meitat dels pacients reconeix que pot haver algun inconvenient pel fet de participar en l'assaig clínic, essent els més identificats els efectes adversos dels medicaments i el fet de tenir moltes visites.
  
12. Els motius per participar en l'assaig clínic més freqüentment descrits pels pacients és la millora de la seva malaltia, mentre que segons l'investigador és la confiança en el metge.

#### **Objectiu 4**

13. Els aspectes valorats com a més importants per l'investigador a l'hora de donar al pacient la informació verbal són els beneficis, l'objectiu de l'estudi i les alternatives de tractament; els menys valorats són les compensacions econòmiques, l'assegurança, i l'aleatorització i el placebo.
  
14. Els resultats de l'estudi suggereixen un impacte de la informació verbal que dona l'equip investigador al pacient en el coneixement sobre l'estudi en el que participen: els aspectes valorats com a poc importants pels investigadors són aspectes poc coneguts pels pacients.
  
15. La valoració que fa l'investigador dels trets del full d'informació al pacient és en general almenys acceptable, essent l'extensió l'aspecte menys ben valorat i l'objectivitat l'aspecte més ben valorat. Els aspectes més freqüents identificats com a possibles millores són un llenguatge més entenedor i un document menys extens.

## **Objectiu 5**

16. Els resultats suggereixen que el coneixement del pacients és menor quan el inici del tractament d'estudi és urgent i quan els pacients tenen un risc vital.
  
17. Els resultats suggereixen que modificar algun aspecte del procés d'obtenció del consentiment informat com és la signatura diferida del consentiment informat o la lectura del full d'informació al pacient podria afavorir la millora del coneixement dels pacients.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu a. M, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet*. 2014;383(9912):156–65.
2. Argimon JM; Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. tercera ed. Elsevier, editor. 1991. 393 p.
3. Gracia D. *Práctica clínica e investigación clínica. Del conflicto a la convergencia*. Primera ed. Dal-Ré, Rafael; Carné, Xavier; Gracia D, editor. Triascastela; 2013. 39-55 p.
4. Assembly G. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. 2013. p. 1–8.
5. *Ley de Investigación Biomédica*. BO Cortes Of Congr Diput. 2007;(104-17):247–76.
6. Grimes D a, Schulz KF. *Epidemiology series An overview of clinical research*: the lay of the land. *Lancet*. 2002;359:57–61.
7. Grimes D a., Schulz KF. *Descriptive studies: What they can and cannot do*. *Lancet*. 2002;359(9301):145–9.
8. *EBM Resources Archives - CEBM* [Internet]. [cited 2015 Apr 28]. Available from: <http://www.cebm.net/category/ebm-resources/>
9. *Grade Definitions - US Preventive Services Task Force* [Internet]. [cited 2015 May 18]. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions>
10. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
11. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 Levels of Evidence* [Internet]. [cited 2015 May 18]. Available from: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>
12. *Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos*. BOE. 2004. Boe. 2004. p. 5429–43.
13. *Diario Oficial la Unión Europea. Reglamento (UE) n°536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo*. 2014.
14. *AEMPS. Memoria anual 2013 AEMPS* [Internet]. 2013 [cited 2015 May 11]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2013.pdf>
15. *Hernandez C, Serrano MA P LA. El futuro de los ensayos clínicos con medicamentos. Luces y sombras de la investigación clínica* [Internet]. 2013 [cited 2015 May 11]. p. 437–61. Available from:

<http://www.fundaciongrifols.org/polymitalimages/public/fundacio/pdf/colecciones-editorials/luces-y-sombras-de-la-investigacion-clinica/cap17.pdf>

16. EMA. Annual Report 2014. 2014.
17. Europeo ELP. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y el Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos. 2001. p. L121/34–L121/44.
18. Research MC. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 1948;ii:76–82.
19. EMA. About the EU Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2015 May 11]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>
20. <https://clinicaltrials.gov/> [Internet]. [cited 2015 Jan 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
21. Boletín del Estado in O del. Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2006. p. 28122–65.
22. EMA. first in human guideline [Internet]. [cited 2015 May 11]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf)
23. Laporte JR. Principios básicos de investigación Clínica [Internet]. 2001 [cited 2015 May 18]. 1-212 p. Available from: <https://www.icf.uab.es/l libre/pdf/Pbic.pdf>
24. Tunis SR, Stryer DB CC. Practical clinical trial: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA.* 2003;290:1624.
25. European Science Foundation. Implementation of Medical Research in Clinical Practice. 2012.
26. European Medicines Agency - Partners & Networks - Patients and consumers [Internet]. [cited 2015 May 18]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000317.jsp&mid=WC0b01ac058003500c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000317.jsp&mid=WC0b01ac058003500c)
27. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; [cited 2015 May 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
28. Welcome to the AGREE Enterprise website. - AGREE Enterprise website [Internet]. [cited 2015 May 18]. Available from: <http://www.agreetrust.org/>
29. Communication S. Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the PCORI perspective. *JAMA* [Internet]. 2012;307(15):1636–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511692>
30. Partridge N, Scadding J, N P, J S, Partridge N, Scadding J. The James Lind Alliance: patients and clinicians should jointly identify their priorities

- for clinical trials. *Lancet*. 2004;364(9449):1923–4.
31. Guyatt GH SD and CD. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA*. 1993;270:2598–601.
  32. Guyatt GH SD and CD. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. *JAMA*. 1994;271:59–63.
  33. Clark T, Davies H, Mansmann U. Five questions that need answering when considering the design of clinical trials. *Trials* [Internet]. 2014;15(1):286. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/15/1/286>
  34. Emea. Guidance on General Considerations for Clinical Trials. *Ich*. 1998;(September 1997):1–14.
  35. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin J a, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* [Internet]. 2013;346:e7586. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3541470&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  36. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28–55.
  37. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):295–309.
  38. Mann H. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2011;364:2076–7; author reply 2077.
  39. EMA. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10 [Internet]. 2000. Available from: <http://people.duke.edu/~ghturner/ICH-Guidelines/E10Step4.doc> \n [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf)
  40. Torres F, Calvo G, Pontes C. Recomendaciones metodológicas de las agencias reguladoras. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:72–6.
  41. Farre M, Abanades S ÁY. Guía para la evaluación crítica de los ensayos clínicos con medicamentos. *Rev Pat Dig*. 2003;26:232–8.
  42. Glasser SP, Howard G. Clinical trial design issues: at least 10 things you should look for in clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(10):1106–15.
  43. Cobo E, Domínguez R, Pulido M. Aspectos metodológicos comunes y específicos de las listas de comprobación. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(Supl 1):14–20.
  44. Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2012;13(1):138. Available from: *Trials*

45. Keränen T, Halkoaho A, Itkonen E, Pietilä A. Placebo-controlled clinical trials□: how trial documents justify the use of randomisation and placebo. *BMC Med Ethics*. 2015;16(2):1–6.
46. Millum J GC. The ethics of placebo-controlled trials: methodological justifications. *Contemp Clin Trials*. 2013;36:510–4.
47. Cabrero Feliu L, De Abajo Iglesias FJ, De La Fuente Honrubia C, Serrano Castro MA. Rutas administrativas y requisitos éticos y legales en la investigación biomédica con seres humanos en España: una guía para investigadores. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(3):118–25.
48. Guideline for Good Clinical Practice [Internet]. 1996 [cited 2015 Jun 15]. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)
49. ICH Official web site□: ICH [Internet]. [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://www.ich.org/home.html>
50. ECRIN - European Clinical Research Infrastructure Network -Home - About ECRIN [Internet]. [cited 2015 Jun 16]. Available from: <http://www.ecrin.org/index.php?id=23>
51. Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B. [Key points in the start and conduct of a clinical trial. From question to reality in an investigator-initiated clinical trial (I)]. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jun 16];58(6):291–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514906>
52. Exteriores MDEA, Cooperaci DE. Boletín oficial del estado. Acción Estratégica en Salud. 2013-2016. 2013. p. 44534–605.
53. Decret 406/2006, de 24 octubre, pel qual es regulen els requisits i el procediment d'acreditació dels comitès d'ètica d'investigació clínica. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. 2006. p. 29349–65.
54. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283(20):2701–11.
55. El Comité Director de la Bioética. Consejo de Europe. Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación. 2012.
56. Nuremberg Code. 1948. *JAMA*□: the journal of the American Medical Association. 1996.
57. Jefatura del Estado. 23750 LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Boe*. 1999;298:43088–99.
58. Lemaine F, Matei M JP. New European Regulation for Clinical Trials of Medicinal Products. 2015;191(1):16–9.
59. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra. 2002. Disponible en: [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf). 2002.



60. Carné X, Sevene E, Menéndez C. La investigación clínica en países de renta baja. Como abordar los problemas éticos clave. *Luces y sombras de la investigación clínica*. 2013. p. P. 463–78.
61. TL. FRB. *A history and theory of informed consent*. New York Oxford Univ Press. 1986;
62. Beauchamp TL, CJ. *Principles of biomedical ethics*. New York, NY Oxford Univ Press. 2009;
63. Del Carmen MG, JS. Informed consent for Medical treatment and research: a review. *Oncol*. 2005;10:636–41.
64. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, WW. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hast Gent Rep*. 1987;17:20–4.
65. CK. M. O'Donnell DC, Searinht HR, Barbarash RA. The Deaconess Infomed Consent Comprehension Test: an assessment tool for clinical research subjects. *Pharmacotherapy*. 1996;16:872–8.
66. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, WJ. Quality of informed consent: a new measure of understanding among research subjects. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:139–47.
67. Joffe S, Cook E, Cleary P, Clark J, WJ. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-section survey. *Lancet*. 2001;358:1772–7.
68. Paris A, Cornu C, Auquier P, Maison P, Radauceanu A, Brandt C, et al. French adaptation and preliminary validation of a questionnaire to evaluate understanding of informed consent documents in phase I biomedical research. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2015 Nov 12];20(1):97–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448400>
69. Paris A, Deygas B, Cornu C, Thalamas C, Maison P, Duale C, et al. Improved informed consent documents for biomedical research do not increase patients' understanding but reduce enrolment: a study in real settings. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Jul 3 [cited 2015 Oct 5];80(5):1010–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147763>
70. Falagas ME, Korbila IP, Giannopoulou KP, Kondilis BK, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;198(3):420–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.02.010>
71. Tam NT, Huy T, Bich T, Long P, Huyen T. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Heal Organ*. 2015;93:186–98.
72. Mandava A, Pace C, Campbell B, Emanuel E, Grady C. The quality of informed consent: mapping the landscape. A review of empirical data from developing and developed countries. *J Med Ethics*. 2012;38(6):356–65.

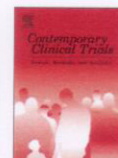
73. Astier P EISCGJ. Análisi cualitativo d ela percepción que tienen las personas que participan en un ensayo clínico, Navarra. Rev Esp Salu Publica. 2002;76:605–12.
74. Ordovás P y Grupo Econsec. Estudio observacional y prospectivo del consentimiento informado de los pacientes en ensayos clínicos con medicamentos. Med clin. 2008;131:422–5.
75. López-Parra M, Moreno-Quiroga C, 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):176–9.
76. Dal-Ré R. Buena práctica clínica en ensayos clínicos: las responsabilidades del investigador. Encuesta a 827 médicos hospitalarios (y II). Consentimiento del enfermo. Med Clin. 1993;100:423–7.
77. Dal-Ré R. Informed consent in clinical research with drugs in Spain: Perspectives of clinical trials committee members. Eur J Clin Pharmacol. 1990;38:319–24.
78. Dal-Ré R. Elements of informed consent in clinical resarch with drugs: a suervey of spanish clinical investigadores. Jorunal Intern Med. 1992;231:375–9.
79. Ordovás Baines JP, López Briz E, Urbieta Sanz E, Torregrosa Sánchez R JTN. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. Med Clin. 1999;112:90–4.
80. Lynöe N, Sandlund M, Dahlqvist G, Jacobsson L. Informed consent: study of quality of information given to participants in a clinical trial. BMJ. 1991;303(6803):610–3.
81. Feathersone K DJ. Random allocation or allocation at random? Patient's perspectives of participation in a randomised trial. Bmj. 1998;317:1177–80.
82. Mason SA, Allmark PJ for the ESG. Obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials: interviews with parents and clinicians in the Euricorn study. Lancet. 2000;356:2045–51.
83. Yuval R, Halon DA, Merdler A, Khader N, Karkabi B, Uziel K LB. Patient comprehension and reaction to participating in a double-blind randomized clinical trial (ISIS-4) in acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2000;160:1142–6.
84. Yuval, Rita. Halon DA LB. Patient's point o view in heart failure trials. Research letter. JAMA. 2001;285:883–4.
85. Chappuy H, Bouazza N, Minard-Colin V, Patte C, Brugières L, Landman-Parker J, et al. Parental comprehension of the benefits/risks of first-line randomised clinical trials in children with solid tumours: A two-stage cross-sectional interview study. BMJ Open [Internet]. 2013;3(5):20. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84878434181&partnerID=40&md5=eccaaf0e9df5a01425d73bf1a4fdadfa>

86. Williams BF, French JK WH. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent sub-study): a prospective observational study. *Lancet*. 2003;361:918–22.
87. Stryker JE, Wray RJ, Emmons KM, Winer E, Demetri G. Understanding the decisions of cancer clinical trial participants to enter research studies: Factors associated with informed consent, patient satisfaction, and decisional regret. *Patient Educ Couns*. 2006;63(1-2):104–9.
88. Kodish E, Eder M, Noll RB, Ruccine K, Lnge K, Angiollo A et al. Communication of randomization in childhood in leukemia trials. *Jama* 2004;291:470-5. *Jama*. 2004;291:470–5.
89. Thanh Tam N, Tien Huy N, Bich Thoa LT et al. Participant's understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Heal Organ*. 2015;93:186–98.
90. Bertoli A, Strusberg I, Fierro G, Ramos M SA. Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: a pilot study. *Contemp Clin Trials*. 2007;28:730–6.
91. Bergenmar M, Molin C, Wilking N, Brandberg Y. Knowledge and understanding among cancer patients consenting to participate in clinical trials. *Eur J Cancer*. 2008;44:2627–33.
92. Robinson EJ, Kerr C, Stevens A, Lilford R, VBraunholtz D ES. Lay conceptions of the ethical and scientific justification for random allocation in clinical trials. *Soc Sci Med*. 2004;58:811–24.
93. Hernández A, Baños J-E, Llop C, Farré M. The Definition of Placebo in the Informed Consent Forms of Clinical Trials. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(11):e113654. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0113654>
94. Montalvo W, Larson E. Participant Comprehension of Research for Which They Volunteer: A Systematic Review. *J Nurs Scholarsh*. 2014;46:423–31.
95. Koh J, Yu KS, Cho B YJ. Discrepancy between participants' understanding and the desire to know in informed consent: are they informed about what they really want to know? *J Med Ethics*. 2012;38:102–6.
96. Griffin JM, Struve JK, Collins D, Liu A, Nelson DB BH. Long term clinical trials: how much information do participants retain from the informed consent process? *Contemp Clin Trials*. 2006;27:441–8.
97. Bergler JH, Pennington AC, Metcalfe M FE. Informed consent: how much do the patient understand? *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27:435-440.
98. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Do They Understand? (Part I). *Anesthesiology*. 2003;98(3):603–8.
99. Hazen RA, Drotar D KE. The role of the consent documents in informed consent for pediatrics leukemia trials. *Contemp Clin Trials*. 2007;28:401–

- 8.
100. Nishimura A, Carey J, Erwin PJ, Tilburt JC, Murad MH, McCormick JB. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Med Ethics [Internet]. BMC Medical Ethics*; 2013;14(1):28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3733934&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  101. Shiono YN, Zheng Y-F, Kikuya M, Kawai M, Ishida T, Kuriyama S, et al. Participants' understanding of a randomized controlled trial (RCT) through informed consent procedures in the RCT for breast cancer screening, J-START. *Trials*. 2014;15(1):375.
  102. Tait AR, Voepel-Lewis T, Robinson A, Malviya S. Priorities for disclosure of the elements of informed consent for research: A comparison between parents and investigators. *Paediatr Anaesth*. 2002;12(4):332–6.
  103. Wade J, Donovan JL, Lane A, Neal DE HF. It's not just what you say, it's also how you say it: opening the black box of informed consent appointments in randomised controlled trials. *Soc Sci & Medicine*. 2009;68:2018–28.
  104. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady C, Joffe S, et al. Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception. *PLoS Med [Internet]*. 2007;4(11):e324. Available from: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0040324>
  105. Lidz CW, Appelbaum PS, Grusso T RM. Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. *Soc Sci Med*. 2004;58:1689–97.
  106. B. W. Challenges to Human Subject Protections in US Medical Research. *JAMA*. 1999;282:1947–52.
  107. Appelbaum PS, Anatchkova M, Albert K, Dunn LB LC. Therapeutic misconception in research subjectes: development and validations of a mesure. *Clin Trials*. 2012;0:1–14.
  108. Macklin. R. La ética y la investigación clínica. *Cuad la Fund Victor Grifols y Lucas* 23.
  109. De Vries MV, Houtlosse M, Wit JM, Engberts DP, Brestern D, Kaspers GJL et al. Ethical issues at the interface of clinical care and research practice in pediatric oncology: a narrative review of parent's and physicians'experiences. *BMC Med Ethics*. 2001;12:18.
  110. Jefford M MR. Improvement on informed consent and the quality of consent documents. *Lancet oncol* 2008; 9 485-93. 2008;9:485–93.
  111. Ross S, Grant A, Consell C, Gillespie W, Rusell I PR. Barriers to participation in randomized controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:1143–56.
  112. Sheber NS, Powe NR BJ. Personal physicians as study investigators:

- Impact on patients' willingness to participate in clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2009;30:227–32.
113. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA*. 2004;292(13):1593–601.
  114. Tamariz L, Palacio A, Robert M, Marcus EN. Improving the informed consent process for research subjects with low literacy: A systematic review. *J Gen Intern Med*. 2013;28(1):121–6.
  115. Cressey D. Informed consent on trials. News in focus. *Nature*. 2012;482:16.
  116. Beardsley E, Jefford M ML. Longer consent forms for clinical trials compromise patients understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol* 2007. 2007;25:e13–4.
  117. Paasche-Orlow MK, Taylor HA BF. Readability standrs for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med*. 2003;348:721–6.
  118. Gillies K, Huang W, Skea Z, Brehaut J, Cotton S. Patient information leaflets (PILs) for UK randomised controlled trials: a feasibility study exploring whether they contain information to support decision making about trial participation. *Trials* [Internet]. 2014;15:62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3936815&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  119. Bishop FL, Adams AEM, Kaptchuk TJ, Lewith GT. Informed Consent and Placebo Effects: A Content Analysis of Information Leaflets to Identify What Clinical Trial Participants Are Told about Placebos. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(6):e39661. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0039661>
  120. Kelley K, Clark B, Brown V et al. Good Practice in the conduct and reporting of survey reserach. *International Journal for. Qual Heal*. 2003;15:261–6.
  121. W-C. L. How to design a questionnaire. *Student BMJ*. 2001;9:187–9.
  122. Burns KE, Duffet M, E Kho M et al. A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. *CMAJ*. 2008;179:245–52.
  123. Hereu Boher P. Current practice of information for patients in Spain: Why do we need to reconsider the present informds consent process? *Conferencia Regional del EFGCP Hot topics in clinical research*. 2012.
  124. G S. Does informed consent to research require comprehension? *Lancet*. 2003;362:2016–8.
  125. Bromwich D. Understanding, interest and informed consent: a replay to Sreenivasan. *J Med Ethics*. 2015;41:327–31.
  126. Dal-Re R, Morejón E OR. Nature and extent of changes in the patient's information sheets onf international multicenterclinical trials as requested by spanish research ethics committees. *Med Clin*. 2004;123:770–4.

127. Decullier E, Lhéritier V CF. The activity of french research ethics committees and characteristics of biomedical research protocols involving humans: a retrsopective cohort study. *BMC Med Ethics*. 2005;6:9.
128. Pich J, Carne X, Arnai JA et al. Role of a research ethics committee in follow-up and publications of results. *Lancet*. 2003;361:1015–6.
129. Blüme A, Antes G, Schumacher M, Just H von EE. Clinical research projects at a German medical faculty: follow-up from ethical approval to publication and citation by others. *J Med Ethics*. 2008;34:e20.
130. Sacristan JA, Hereu P GE. Papel del repreentante de los pacientes en los Comités de Etica de Investigación. *ICB Digit*. 2015;93.
131. Sacks CA, Warren CE. Foreseeable Risks? Informed Consent for Studies within the Standard of Care. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(4):306–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1415113>
132. Drazen JM, Solomon CG, Greene MF. Informed Consent and SUPPORT. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1929–31.
133. Magnus D CA. Risk, consent, and SUPPORT. *N Engl J Med*. 2013;368:1864–5.
134. Grupo de Consentimiento informado. Sociedad Española de Farmacología Clínica. Hoja de información al paciente. 2004.
135. Hereu P. Què podem millorar del consentiment informat en els assaigs clínics? *Butlletí del Comitè de Bioètica de Catalunya*. 2013;9:1–5.
136. Hereu P, Arnau JM. El consentimiento informado en los ensayos clínicos. Luces y sombras en la investigación clínica [Internet]. 2013 [cited 2015 Apr 9]. p. 155–76. Available from: <http://www.fundaciongrifols.org/polymitalimages/public/fundacio/pdf/coleccions-editorials/luces-y-sombras-de-la-investigacion-clinica/cap5.pdf>



## Short communication

## Consent in clinical trials: What do patients know?

Pilar Hereu<sup>a,\*</sup>, Eulàlia Pérez<sup>a,b,c</sup>, Inma Fuentes<sup>a,b</sup>, Xavier Vidal<sup>a,b,c</sup>,  
Pilar Suñé<sup>d</sup>, Josep Maria Arnau<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Fundació Institut Català de Farmacologia, Spain

<sup>b</sup> Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona 08035, Spain

<sup>c</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Pharmacy Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona 08035, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 16 November 2009

Accepted 2 May 2010

## Keywords:

Informed consent  
Clinical trials  
Ethics Committee  
Knowledge  
Recruitment  
Questionnaire

## ABSTRACT

**Objective:** To assess participants' knowledge of key aspects about the clinical trials in which they are enrolled, describe the consent process, and assess the importance that investigators give to various aspects of trial information when verbally informing candidates.

**Design:** Prospective study based on a structured questionnaire interview of participants within 3 months after trial enrollment and an anonymous questionnaire sent to clinical trial investigators.

**Subjects:** A total of 140 participants included in 40 clinical trials were interviewed, and 51 investigators answered the questionnaire.

**Results:** The formal steps to obtain informed consent were usually carried out. Participants were aware of the purpose of the trial and the right to discontinue participation, but only 23% knew that treatment was randomly allocated, 57% knew they might receive a placebo, and 42% was aware that adverse effects could occur. Patients who had read the information sheet had better knowledge of most aspects, except for the risk of adverse effects. The investigators considered that compensation, insurance coverage, possibility of receiving a placebo, and treatment allocation were the least important aspects of the trial when informing candidates for participation.

**Conclusions:** Although the formal steps for obtaining informed consent were usually carried out, a relevant percentage of patients included in clinical trials were unaware of important aspects of their participation. Patients showed more limited knowledge about the same points that investigators considered less important when informing potential participants. Deferring signature on the consent form and encouraging reading of the information sheet may improve participants' knowledge about clinical trials.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1. Introduction

Ethical codes [1] establish that candidates for enrollment in clinical trials should receive adequate information about the trial before they give their consent to participate. Furthermore, legal regulations [2] require that participants receive a written information sheet in addition to a verbal explanation from the investigator. Several studies have shown that many partici-

pants are unaware of important aspects of the clinical trial in which they are enrolled [3–7]. Factors related to the process of obtaining informed consent, such as the readability of the information form, whether it is actually read, and the quality of communication between the investigator and the patient, may have a significant effect on patients' knowledge and awareness [5,6]. However, these studies mainly involve persons participating in a single trial, which may not be representative of general practice.

The aims of this study were to assess the participants' knowledge of key aspects of the clinical trials in which they are enrolled, describe the consent process, and assess the importance that investigators give to various aspects of the trial

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [pHEREU@bellvitgehospital.cat](mailto:pHEREU@bellvitgehospital.cat),  
[pilar.hereu@telefonica.net](mailto:pilar.hereu@telefonica.net) (P. Hereu).



information when verbally informing the candidates. The study was carried out in the setting of therapeutic clinical trials at a university hospital.

## 2. Methods

We report on a prospective study in which patients enrolled in clinical trials at the Vall d'Hebron Hospital (Barcelona, Spain) between November 2001 and June 2002, and the respective investigators were included. Patients were identified prospectively from the dispensing records at the hospital pharmacy department, and were interviewed within three months of their enrollment on the same day as one of the scheduled visits for the trial. The study was based on a structured interview using a researcher-administered questionnaire that was specifically designed for this study (available upon request from the corresponding author). The questionnaire was developed by a group of professionals with expertise in questionnaire research, including medical doctors, nurses, and a neuropsychologist. The interviewers were trained in administering the questionnaire before it was used in the study, and a pilot phase was conducted. The questionnaire had 52 questions, some of which were open-ended and some in multiple-choice format. The items on the questionnaire were related to the formal steps of obtaining informed consent, the patients' perception of the comprehensiveness of the information received, and some basic aspects of the trial, such as the main purpose of the trial, the treatment allocation method, the possibility of being treated with a placebo, the possibility of adverse effects, the right to withdraw, and insurance coverage. The information obtained from the questionnaire was checked with the trial protocol. As the percentage of patients interviewed from each trial differed, the results were weighted according to the total number of patients from each trial. We also took into account the fact that participants in the same clinical trial could have a similar profile, and applied a cluster analysis.

The hospital ethics committee approved the study. Before enrolling the patients, the principal investigators of the trials were asked whether they agreed to our study. Patient consent for participation in the present study was obtained before starting the questionnaire interview.

Once the interviews were completed, an anonymous questionnaire was sent to the investigators who were including patients in a clinical trial (principal investigators or collaborators). The investigators were asked to rank the importance they gave to each of twelve aspects about the trial when verbally informing potential participants for recruitment. The results are presented as the median and interquartile range (IQR) of the ranking for each item.

## 3. Results

Although an initial pool of 457 patients had been identified during the study period, 133 (29%) could not be included because one hospital department (121 patients) and three investigators (12 patients) did not agree to participate in the study. Of the 324 remaining patients, 140 were ultimately interviewed. The remaining 184 patients could not be interviewed because of the following reasons: the interview could not take place within the time schedule of the study (123), patients did not agree to be interviewed (9), patients did not

confirm that they were aware of their participation in a trial when initially approached for the interview (13), and others (39), mainly including errors in the participant identification process, death of the participant before the interview, or communication difficulties.

The study population included 69 men (49%) and the mean age was 52 years (22–88). The sample had a median of 8 years of formal education. The 140 patients were participating in 40 different trials (8% in phase II, and the remaining 92% in phases III and IV). Eighty-seven percent were participating in a randomized trial, and 46% in a placebo-controlled trial. Treatment initiation was urgent in 17% of patients. We present the results concerning 139 of the 140 interviews; one was considered unreliable after the full interview had been conducted.

Almost all the patients interviewed (98%) recalled having signed a consent form, and 70% recalled having signed it at the same medical visit in which their participation had been proposed. Eighty-seven percent felt that they were well informed about the clinical trial. Eighty-five percent said they had been given an information sheet, and 26% of these said they had signed the consent form without reading the sheet. The aspects for which knowledge was highest were the right to discontinue participation (88%) and the main purpose of the trial (74%). Awareness was poor regarding the possibility of adverse effects (42%) and the existence of insurance coverage (35%). Only 23% of patients were aware of the random nature of the treatment allocation process. For those participating in a placebo-controlled trial, 57% were aware of the possibility of being treated with a placebo.

Knowledge of the basic aspects of trials was unaffected by the patients' age or years of education. However, knowledge was lower among patients participating in trials where treatment initiation was urgent (Table 1). Except for the possibility of receiving a placebo, knowledge was slightly higher among patients who deferred consent until a subsequent visit. Awareness of the characteristics of the trial was also higher among patients who had read the information form, except for the possibility of adverse effects.

Fifty-one of 75 investigators (68%) answered the questionnaire. Compensation, insurance coverage, possibility of receiving a placebo, and treatment allocation were considered the least important aspects in the process of informing patients (Fig. 1).

## 4. Discussion

The results of this study showed that the formal steps of obtaining consent for participation in clinical trials are usually carried out. Nonetheless, the questionnaire interview of the patients recruited indicated a limited knowledge of some important aspects of their participation, in particular when initiation of treatment was urgent. The findings suggest a correlation between the importance that investigators give to the different issues related to clinical trials during their explanation to participants and the knowledge participants have of these aspects. They also suggest that by modifying certain aspects in the process of obtaining informed consent, the results could be improved.

Our study indicates a high level of perceived understanding in patients enrolled in clinical trials. However, three out of



**Table 1**  
Rate of knowledge among participants included in clinical trials.

	Main purpose (%)	Possibility of placebo (%) <sup>a</sup>	Possibility of side-effects (%)	Possibility of discontinuation (%)	Insurance coverage (%)
<i>According to treatment initiation (n = 139)</i>					
Not urgent	78	76	47	96	40
Urgent	58	23	21	55	17
<i>According to the moment of signature (n = 116)<sup>b</sup></i>					
<i>"When did you sign a consent form?"</i>					
At first discussion	77	87	43	95	38
Deferred consent	87	76	64	98	44
<i>According to the reading of the information sheet (n = 116)<sup>b</sup></i>					
<i>"Before signing, did you read the consent information sheet?"</i>					
No	71	60	50	92	21
Yes	81	89	49	97	45

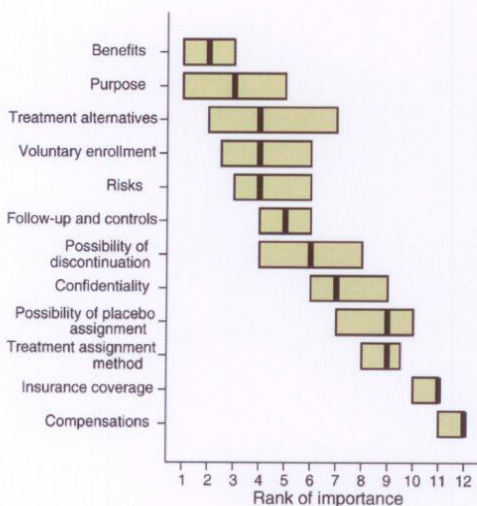
<sup>a</sup> Only reports of patients included in clinical trial with possibility of placebo: n = 45.  
<sup>b</sup> Among participants in a not urgent treatment initiation clinical trial.

four patients were not aware that treatment was randomly allocated, more than half did not know that they might receive a placebo, and only 42% were aware that adverse drug reactions could occur during the trial. Other studies have reported similar results [3,7–9]. Participants in clinical trials fail to understand the methodological aspects more inherent to clinical research and that clearly differentiate the participant–investigator relationship from the patient–physician relationship in clinical practice: that is, random treatment allocation and the use of placebos. The so-called “therapeutic misconception” concept, in which patients fail to understand the difference between research and treatment, could explain why most participants were unaware of the possibility that adverse reactions could occur with the drugs being evaluated, even though this fact is clearly stated on the consent form.

Others authors have reported that risk and discomfort are underestimated [8], suggesting that participants in clinical research tend to underestimate the risk related to their participation and overestimate the possible benefits.

Our results also suggest that the importance the investigator assigns to the various aspects of a trial when informing patients has an influence on the patients’ knowledge: the aspects for which knowledge was lowest were those rated as least important by the investigators. Methodological aspects, such as treatment allocation and the possibility that a patient would be given a placebo, were considered less important for the explanation to participants. These findings agree with the results of a survey of Spanish clinical investigators, in which only 29% considered that participants should be informed about the trial design in the consent form [10]. A systematic review has suggested that the most effective strategies to improve participants’ understanding are those based on verbal communication between the investigator and the patient, including reassessment of the patient’s understanding [11]. In the present study, other aspects of the consent process that can be modified by the investigator, such as deferring signature on the consent form and encouraging reading of the information sheet, when feasible, also seemed to increase patients’ awareness. These activities deserve further refinement, evaluation, and follow-up, and could also include proposals to improve the length, structure, and content of the information sheets. In this sense, there is some evidence that the consent forms in clinical trials are becoming longer with time, and that the length of the consent form has an inverse relationship with the patients’ understanding [12,13]. Hospital ethics committees dedicate time to revising patient information sheets for clinical trials, but often, their resources are too limited to evaluate the consent process and true patient comprehension.

One of the main strengths of this study is that the participants’ knowledge of various aspects of the clinical trials they are enrolled in was evaluated concomitantly with the investigators’ perception of what is important when explaining the same trial to these patients as candidates. Another is the fact that we interviewed patients participating in 40 different clinical trials that were developed in several therapeutic areas and with differing clinical trial characteristics, such as phase and design. Thus, our study population may be more representative of clinical trial participants in a large university



**Fig. 1.** Median and interquartile range of the rank of importance assigned to each one of 12 items by the researchers regarding patient information (1 = the most important, 12 = the less important).

hospital than studies evaluating patients in one specific clinical trial.

The study also has some limitations. First, our results cannot be extrapolated to cancer trials because the oncology department did not participate in the study; hence, oncologic patients were excluded from the study group. However, oncologic patients are a special population that is often evaluated in specific studies on cancer trials. Second, the patients' knowledge of their trial might have been better if the period between recruitment and the interview had been shorter. Nonetheless, other studies evaluating patient awareness within a shorter time period have reported results similar to ours.

One duty of hospital ethical committees is to express an opinion on the methods and documents that are used to inform trial subjects and obtain their informed consent for participation [14]. Another is to follow-up the development of the trial [2]. Our results show that there is considerable room for improvement in the participants' understanding of key aspects that are necessary to make a well-founded decision. The investigator seems to be a key actor in the consent process in clinical research and could be the focus of ethics committees' activities to achieve a proper consent process based on the participants' autonomy. The regulations state that participants must receive relevant information during the consent process. It would be interesting to investigate what information is considered relevant by the participants in clinical research, the investigators, and ethics committee members, using a qualitative approach.

#### Contributors

P. Hereu contributed to the study design, data collection, data analysis, and writing of the final report. E. Perez contributed to the data collection, data analysis, and writing of the final report. I. Fuentes and JM Arnau contributed to the study design, data analysis and writing of the final report. X. Vidal contributed to the data analysis and writing of the final report. P. Suñé contributed to the data collection and writing of the final report.

#### Conflict of interest statement

The authors of the study declare no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

We thank the patients and investigators for their collaboration.

This study was supported with a grant from Fundació Victor Grifols i Lucas in 2000–2001. The sponsor of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

#### References

- [1] World Medical Association Declaration of Helsinki, ethical principles for medical research involving human subjects, initiated 1964, last amendment 2008.
- [2] The Royal Decree 223/2004 of February 6 establishing the requirements for the performance of clinical trials with medicines (in Spanish). BOE; February 7 2004, p. 5429–43.
- [3] Kodish E, Eder M, Noll RB, Ruccine K, Lange K, Angiollo A, et al. Communication of randomization in childhood in leukemia trials. *JAMA* 2004;291:470–5.
- [4] Williams BF, French JK, White HD. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent sub-study): a prospective observational study. *Lancet* 2003;361:918–22.
- [5] Yuval R, Halon DA, Merdler A, Khader N, Karkabi B, Uziel K, et al. Patient comprehension and reaction to participating in a double-blind randomized clinical trial (ISIS-4) in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000;160:1142–6.
- [6] Joffe S, Cook E, Cleary P, Clark J, Weeks J. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-section survey. *Lancet* 2001;358:1772–7.
- [7] Featherstone K, Donovan JL. Random allocation or allocation at random? Patient's perspectives of participation in a randomised controlled trial. *BMJ* 1998;317:1177–80.
- [8] Bergnmar M. Molin Knowledge and understanding among cancer patients consenting to participate in clinical trials. *Eur J Cancer* 2008;44:2627–33.
- [9] Bertoli AM, Strusberg I, Fierro GA, Ramos M, Strusberg A. Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: a pilot study. *Contemp Clin Trials* 2008;28:730–6.
- [10] Dal-Re R. Elements of informed consent in clinical research with drugs: a survey of Spanish clinical investigators. *J Intern Med* 1992;231:373–9.
- [11] Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research. *JAMA* 2004;292:1593–601.
- [12] Beardsley E, Jefford M, Mileskin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening. *J Clin Oncol* 2007;25(9):e13–4.
- [13] Freer Y, McIntosh N, Teunisse S, Anand K, Phil D, Boyle E. More information, less understanding: a randomized study on consent issues in neonatal research. *Pediatrics* 2009;123:1301–5.
- [14] European Parliament and Council Directive 2001/20/EC. Approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in conduct of clinical trials on medical products for human use.



ANNEX 2

C. QÜESTIONARI    
Nºprotocol

Nom..... 1er Cognom..... 2on Cognom.....  
Data d'entrevista   Durada de l'entrevista   minuts

Localització del pacient  
 ingrés hospitalari       Consultes externes  
 Altres.....

Lloc de l'entrevista  
 Habitació de l'hospital       Passadís  
 Menjador       Altres.....

1. Quin és el motiu pel qual es troba avui a l'hospital?  
.....  
.....

2. Edat  

3. Anys d'escolarització   Analfabet Sí  No

4. Vostè està participant en l'actualitat en una investigació, estudi d'investigació o assaig clínic?  
SI  NO  NS   
ALTRES.....

5. Va signar conforme donava el seu consentiment per participar en la investigació?  
SI  NO  NS   
ALTRES.....

6. Qui va signar el full de consentiment informat?  
El pacient  Altres  (Especificar.....)

7. Abans de ser inclòs en la investigació, li van donar o ensenyar un full d'informació escrita sobre la mateixa? (passar a la pregunta 13 si respon No o Ns)  
SI  NO  NS   
ALTRES.....

8. On li van donar el full d'informació?

Urgències

durant l'ingrés programat

Consultes externes

Altres.....

9. Va llegir la informació que se li va donar? (passar a la pregunta 13 si respon No o Ns).

SI

NO

NS

ALTRES.....

10. Quan la va llegir, abans o després de signar el consentiment?

ABANS

DESPRÉS

ABANS I DESPRÉS

NS

ALTRES.....

11. Es va quedar una còpia del full d'informació? (passar a la pregunta 13 si respon No o Ns).

SI

NO

NS

ALTRES.....

12. Conserva la còpia que se li va donar ?

SI

NO

NS

ALTRES.....

13. Quan va signar?

a. Durant la mateixa trobada

b. En les hores posteriors

c. En una visita posterior

d. Ns

e. Altres.....

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

14. On va signar el full de consentiment?

a. Urgències

b. Consultes externes

c. Planta hospital

d. Ns

e. Altres.....

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Nºprotocol

15. A més de la informació escrita, algú li va explicar en què consistia la investigació verbalment?  
(passar a la pregunta 20 si repon No o Ns).

SI  (Especificar si es abans o després de signar el consentiment.....)

NO

NS

ALTRES.....

16. Qui o quines persones li van explicar la investigació verbalment? I algú més?

- a. El metge habitual
- b. Un altre metge
- c. L'infermera habitual
- d. Una altra infermera
- e. No es va indentificar
- f. Ns
- g. No procedeix

h. Altres.....

17. Abans de signar el consentiment, va poder fer preguntes a la persona que el va informar per aclarir dubtes sobre la seva participació en la investigació ? (passar a la pregunta 20 si respon No o Ns)

SI  NO  NS

ALTRES.....

18. I va fer alguna pregunta, abans de signar?

SI  NO  NS

ALTRES.....

En cas afirmatiu, especificar quina/es.....

.....  
.....

19. I després de signar va fer alguna pregunta?

SI  NO  NS

ALTRES.....



Nºprotocol

En cas afirmatiu, especificar quina/es.....  
.....  
.....

20. Abans de signar el consentiment, va poder consultar o preguntar a altres persones no relacionades amb la investigació com amics, familiars, o altres metges?

SI  NO  NS

ALTRES.....

21. Va consultar o fer preguntes a persones no relacionades amb la investigació? (passar a la pregunta 25 si respon No o Ns)

SI  NO  NS

ALTRES.....

22. Amb qui va consultar? Amb algú més? (pot marcar més d'una casella)

- a. Metge de capçalera
- b. Un metge de confiança
- c. Una infermera
- d. Familiars, veïns, coneguts
- e. Altres malalts
- f. Altres fonts d'informació.....

23. Quines preguntes o consultes va fer?

.....  
.....

24. La consulta o preguntes que va fer a aquestes persones no relacionades amb la investigació va modificar la seva decisió de participar en l'estudi?

SI  NO  NS

ALTRES.....

En cas afirmatiu, especificar quin va ser el motiu principal del canvi d'opinió.....

.....



Nºprotocol

**Ara li farem unes preguntes sobre l'estudi en el qual participa**

25. Quins creu que són els objectius o el que pretén l'estudi en el qual participa? Algun més?

Especificar.....

.....

NS

Altres.....

26. De les coses que jo li diré, quin creu vostè que és l'objectiu principal de l'estudi, el que és el més important (pot escollir una o dues opcions):

a. Trobar la millor dosi o forma d'administració del tractament que s'està investigant.

Sí  No  Ns

b. Estudiar els possibles efectes perjudicials del tractament que s'està investigant.

Sí  No  Ns

c. Estudiar els efectes beneficiosos del tractament que s'està investigant.

Sí  No  Ns

d. Altres.....

27. Creu que pot ser beneficiós participar en l'estudi? (passar a la pregunta 29 si respon No o Ns)

Sí  No  Ns

Altres.....

28. Quins creu que són els beneficis de participar en l'estudi? (només pels que responen sí a la pregunta anterior).

Especificar.....

.....

Ns

Altres.....



Nºprotocol

29. Quina/es de les següents coses creu que ofereix la participació en l'estudi? (pot seleccionar més d'una resposta)

a. La seva participació li ofereix la possibilitat de rebre un tractament millor que els actualment existeixen

Sí  No  Ns

b. La seva participació en l'estudi li ofereix rebre una millor atenció i seguiment del seu problema mèdic

Sí  No  Ns

c. Tenir la possibilitat de col·laborar a millorar el coneixement sobre el tractament de la malaltia

Sí  No  Ns

d. Altres.....

30. Quins possibles inconvenients o problemes pot tenir pel fet de participar en l'estudi?

Especificar.....

.....

Cap  Ns

31. Amb relació als tractaments que s'està investigant, creu vostè que pot produir algun possible efecte perjudicial? (passar a la pregunta 34 si respon No o Ns)

Sí  No  Ns

Altres.....

32. Amb quina freqüència creu que poden aparèixer els possibles efectes perjudicials dels tractaments que s'estan investigant?

poden aparèixer efectes perjudicials amb freqüència o sovint

poden aparèixer efectes perjudicials però amb poca freqüència o rarament

Ns

Altres

Nºprotocol

33. Quina importància creu vostè que poden tenir els possibles efectes perjudicials dels tractaments que s'estan investigant.

- Són importants o greus
- Són poc importants o lleus
- Ns
- No procedeix
- Altres

34. Creu vostè que durant la seva participació se li realitzaran anàlisis i/o proves extraordinàries que no es realitzarien si no participés en l'estudi?

Sí                       No                       Ns

Altres.....

35. L'estudi té una assegurança que li cobreix els possibles riscos o perjudicis que es poden derivar de la seva participació en l'estudi?

Sí                       No                       Ns

Altres.....

36. Creu que pot decidir retirar-se de l'estudi en qualsevol moment?

Sí                       No                       Ns

Altres.....

37. Si decidís retirar-se de l'estudi, creu que li podria suposar algun perjudici en el seu tractament i seguiment posterior?

Sí                       No                       Ns

Altres.....

Nºprotocol

42. Si hagués decidit no participar en l'estudi, hauria rebut algun tractament ?

Sí

No

Ns

Altres.....

43. Quin creu que hagués estat aquest tractament?

Especificar el tractament .....

Ns

Altres.....

44. En general, els resultats d'aquest tractament com creu que serien comparats amb els resultats del tractament que s'està investigant, similars, pitjors o millors?

Similars

Pitjors

Millors

Ns

Altres.....

Nºprotocol

**Finalment, ens agradaria que ens donés la seva opinió sobre el procés que s'ha seguit en el seu cas per obtenir el seu consentiment en participar en l'estudi i sobre la informació que va rebre amb relació a l'estudi.**

45. Considera que va rebre suficient informació sobre l'estudi en el qual participa?

Sí

No

Ns

Altres.....

46. Considera que va comprendre el full d'informació escrita que li van donar?

Tota

La majoria

Poca

Res

Ns

Altres.....

47. Quins aspectes considera vostè millorables del full d'informació escrita que li van donar ?

Especificar.....

Ns

Altres.....

48. Considera que va comprendre tota la informació que va rebre?

Tota

La majoria

Poca

Res

Ns

Altres.....



Nºprotocol

49. Quins aspectes considera vostè millorables sobre la informació rebuda o sobre la manera que se'l va informar i demanar el consentiment?

Especificar.....

Ns  Altres.....

50. Considera que va tenir temps suficient per prendre la seva decisió?

Sí  No  Ns

Altres.....

51. La decisió definitiva de participar en l'estudi la va prendre vostè sol?

Sí  No  Ns

Altres.....

52. Quins van ser els motius pels quals vostè va decidir participar en l'estudi?

Especificar.....

Ns  Altres.....

53. Quin dels següents considera que va ser el motiu principal per haver decidit participar en l'estudi? (només una resposta possible)

- La possibilitat de rebre millor tractament
- La possibilitat de rebre un millor seguiment
- La contribució en la recerca
- Els dubtes o incerteses sobre la conseqüència de dir que no
- Ns
- Altres.....

## ANNEX 3



### Subestudi del projecte "Avaluació del Procés d'Obtenció del Consentiment Informat en Assaigs Clínics". Percepció dels investigadors.

El Servei de Farmacologia Clínica, en col·laboració amb el Servei de Farmàcia i amb el suport del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) del nostre hospital, realitza l'estudi d'Avaluació del Procés d'obtenció del Consentiment Informat en Assaigs Clínics. En aquest context voldríem conèixer la seva opinió, com a investigador principal o col·laborador, sobre el procés d'obtenció del consentiment dels pacients que s'inclouen en els assaigs clínics.

Amb aquest objectiu, sol·licitem la seva col·laboració responent el qüestionari que li lliurem, i li agrairíem que el retornés en el mateix sobre al Servei de Farmacologia Clínica per correu intern, a fi de garantir l'anonimat.

Agraïm la seva col·laboració.



CENTRE COL·LABORADOR DE L'OMS PER A LA RECERCA I LA FORMACIÓ EN FARMACOEPIDEMIOLOGIA  
WHO COLLABORATING CENTRE FOR RESEARCH & TRAINING IN PHARMACOEPIDEMILOGY



1. Quins creu que són els principals motius pels quals els pacients decideixen participar en un assaig clínic?

.....  
.....  
.....  
.....

2. Abans de signar el consentiment, creu que els pacients llegeixen el full d'informació al pacient?

Tots  La majoria  Pocs  Cap

Observacions.....  
.....

3. Abans de signar el consentiment, els pacients fan preguntes sobre l'assaig?

Tots  La majoria  Pocs  Cap

Observacions.....  
.....

4. Quines preguntes fan amb més freqüència?

.....  
.....  
.....  
.....

5. Creu que els pacients consulten a altres persones abans de decidir entrar en l'estudi ?

Tots  La majoria  Pocs  Cap

Observacions.....  
.....





6. Quina valoració fa vostè del full d'informació al pacient? (puntuï de l'1 al 10)

- Extensió (1=gens adequada i 10=molt adequada)
- Legibilitat (1=gens adequada i 10=molt adequada)
- Objectivitat (1=gens adequada i 10=molt adequada)
- Comprensibilitat (1=gens adequada i 10=molt adequada)

7. Creu que els pacients comprenen la informació del full d'informació al pacient?

- Tota
- La majoria
- Poca
- Res
- Altres.....

8. Quins aspectes considera millorables del full d'informació al pacient.

.....  
.....  
.....

9. Creu que els pacients comprenen l'explicació verbal que se'ls dóna?

- Tota
- La majoria
- Poca
- Res
- Altres.....

10. Creu que els pacients tenen el coneixement suficient sobre l'assaig per poder decidir?

- Tots  La majoria  Pocs  Cap

Observacions.....  
.....  
.....



11. Creu que la decisió definitiva de participar en l'assaig la pren el pacient sol?

- Sempre, en tots els casos
- Sovint, en gairebé tots els casos
- Generalment no, només en alguns casos
- Mai

Observacions.....  
 .....  
 .....

12. A l'hora d'informar verbalment als pacients sobre l'assaig clínic, quins dels següents aspectes li dóna vostè més importància? (ordeni de major a menor importància, donant el valor 1 al més important i així successivament)

- Objectius
- Beneficis
- Riscos
- Alternatives disponibles de tractament
- Seguiments i controls
- Voluntarietat
- Confidencialitat
- Possibilitat de retirada
- Sistema d'assignació del tractament
- Existència de placebo
- Existència d'assegurança
- Existència de compensacions
- Altres.....
- .....

13. Té algun suggeriment en relació amb el Procés d'obtenció del Consentiment Informat?

.....  
 .....  
 .....  
 .....



ANNEX 4

**QRD PROJECTE 2 CONSENTIMENT**

Nºprotocol

DATA ENTREVISTA

1º INTENT ACCEPTACIÓ

SI

NO

MOTIU NO ACCEPTACIÓ.....

2º INTENT ACCEPTACIÓ

SI

NO

MOTIU NO ACCEPTACIÓ.....

**DADES DEL PACIENT**

1. INICIALS DEL MALALT

2. ANY DE NAIXEMENT

3. EDAT

4. SEXE

H

D

5. ANYS D'ESTUDI

6. SAP LLEGIR I ESCRIURE

SI

NO

7. IDIOMA



## ANNEX 5

QRD PROJECTE 2 CONSENTIMENT		<input type="text"/>				
Nºprotocol d'AC						
A. <u>DADES DE L'ASSAIG CLÍNIC</u>						
1. CODI DEL PROTOCOL	HVH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. PROMOTOR		<input type="text"/>				
3. TIPUS DE PROMOTOR	LABORATORI FARMACEUTIC					<input type="checkbox"/>
	ALTRES					<input type="checkbox"/>
4. PROMOCIÓ INTERNA	SI					<input type="checkbox"/>
	NO					<input type="checkbox"/>
5. AMBIT DE REALITZACIÓ	MULTICENTRIC NACIONAL					<input type="checkbox"/>
	MULTICENTRIC INTERNACIONAL					<input type="checkbox"/>
	UNICENTRIC					<input type="checkbox"/>
6. FASE DE L'ESTUDI	I					<input type="checkbox"/>
	II					<input type="checkbox"/>
	III					<input type="checkbox"/>
	IV mateixa indicació					<input type="checkbox"/>
	IV una altra indicació					<input type="checkbox"/>
Nº protocol		<input type="text"/>				
7. INVESTIGADOR PRINCIPAL		<input type="text"/>				

8. IP INFORMA A PACIENTS SI  NO

9. DATA D'INFORMACIÓ AL INVESTIGADOR PRINCIPAL

10. NOMBRE D'INVESTIGADORS QUE INFORMEN A PACIENTS

11. DATA D'INICI RECLUTAMENT PACIENTS EN L'ASSAIG

12. SERVEI ON ES FA L'ASSAIG

13. HOSPITAL

GENERAL	<input type="checkbox"/>
TRAUMATOLOGIA	<input type="checkbox"/>
MATERNNOINFANTIL	<input type="checkbox"/>
ALTRES	<input type="checkbox"/>

13. PATOLOGIA

14. PATOLOGIA

AGUDA	<input type="checkbox"/>
CRONICA	<input type="checkbox"/>
ALTRES	<input type="checkbox"/>

14. HI HA PERILL DE MORT O SEQÜELES GREUS IRREVERSIBLES EN EL MOMENT DE

LA SOL·LICITUD DEL CONSENTIMENT SI  NO

15. TRACTAMENT EXPERIMENTAL

16. TIPUS DE TRACTAMENT

AMBULATORI

HOSPITALARI

HOSPITAL/AMBULATORI

17. URGÈNCIA INICI TRACTAMENT

SI  NO

18. GRUP CONTROL

SI  NO

19. TIPUS DE CONTROL

PLACEBO

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC

NO TRACTAMENT

20. ALEATORITZACIÓ

SI  NO

21. EMMASCARAMENT

NO

DOBLE CEC

SIMPLE CEC

CEC PER TERCERS

22. OBJECTIU PRINCIPAL DE L'ESTUDI

EFICACIA

SEGURETAT

ALTRES

.....

**ORD DEL FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT**

nº de protocol d'AC

nº de fulls

S'ha estructurat el text en paràgrafs? Si  no

Es parla de la possibilitat de fer preguntes a l'investigador en cas que el pacient tingui dubtes? Si  no

Objectiu principal :

- Eficacia
- Seguretat
- Eficacia i seguretat
- Farmacodinamica
- Altres .....
- No es diu

Es parla de l'aleatorització? Si  no

Es diu si hi ha un grup tractat amb placebo? Si  no

Es parla dels tractaments alternatius? Si  no

Es parla de la urgència en l'inici del tractament? Si  no

Es parla de la possibilitat de retirada de l'estudi? Si  no

Es parla de la pòlissa de l'assegurança? Si  no

Es parla dels efectes adversos del fàrmac? Si  no