



# ICB digital

mayo 2016

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº96

## artículo breve

Inclusión de mujeres en edad fértil en los ensayos clínicos (II): consideraciones éticas y prácticas.

Autoras: Dra. Mar García Saíz, Dra. Mónica Saldaña.

## noticias

- Jornadas de Comités de Ética de la Investigación (CEI). XXIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Barcelona 19-21 de octubre de 2016.
- Publicación nueva versión del Documento de instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España

## próximo número

nº 97 - julio de 2016.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

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

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
Farmacología  
clínica

## Inclusión de mujeres en edad fértil en los ensayos clínicos (II): consideraciones éticas y prácticas

Dra. Mar García Saíz<sup>a</sup> - Dra. Mónica Saldaña<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Farmacología Clínica. Hospitales Universitarios Puerta del Mar y de Puerto Real

*En un número anterior del boletín se describió la regulación que existe acerca de la inclusión de mujeres en edad fértil en ensayos clínicos, que busca establecer un balance correcto entre las medidas para minimizar el riesgo de exposición embriofetal a medicamentos en investigación y la necesidad de respetar los derechos de las mujeres a ser tratadas con medicamentos correctamente investigados en ellas así como su acceso a aquellos medicamentos en investigación que pueden beneficiarlas.*

*En este artículo se incluyen algunas consideraciones éticas adicionales y se abordan las cuestiones prácticas referidas al consentimiento informado y el seguro.*

### CONSIDERACIONES ÉTICAS ESPECÍFICAS. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El principal problema ético que ha planteado siempre la inclusión de mujeres en edad fértil en la investigación clínica es el potencial riesgo embrionario y fetal, en caso de embarazo fortuito. Por lo tanto, la exclusión de mujeres en edad fértil ha tenido el objetivo primordial de proteger a las poblaciones vulnerables mediante la aplicación del principio de no maleficencia, si bien de forma subyacente siempre existe el miedo a litigios de responsabilidad civil.

Desde una perspectiva ética, la restricción a la realización de investigación clínica en mujeres con capacidad reproductiva implica una falta de respeto por su autonomía y su capacidad para la toma de decisiones. Las mujeres en edad fértil deben tener el derecho de realizar su propio análisis riesgo-beneficio y elegir si desean o no participar en un ensayo clínico, en lugar de ser excluidas en un intento paternalista de proteger su bienestar. Además, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) considera que se vulnera el principio de justicia cuando se excluye a las mujeres en edad fértil de los ensayos clínicos al privarlas de los beneficios del conocimiento generado por la investigación<sup>1</sup>.

La evaluación por el paciente de los riesgos y beneficios potenciales ante un ensayo clínico no es fácil. En el caso concreto del riesgo teratogénico, existe una percepción general de que los medicamentos no son seguros durante el embarazo y es difícil modificar dicha percepción incluso cuando se aportan datos basados en la evidencia científica<sup>2</sup>. Además, las personas pueden no estar de acuerdo al evaluar la magnitud de los riesgos y beneficios potenciales, o la forma de establecer el balance entre ellos. Debido a esta tendencia a sobrestimar el riesgo teratogénico, desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo (gravedad de las alteraciones en el desarrollo), el proceso del consentimiento informado debe abordar de la manera más objetiva posible la estimación del riesgo en cuanto a su frecuencia y gravedad, intentando minimizar cualquier miedo que no tenga un fundamento científico.

La decisión de una mujer en edad fértil para ser incluida en un ensayo clínico se enfrenta a otras cuestiones éticas que en ocasiones se transforman en problemas de conciencia: el uso de anticonceptivos que

impiden la gestación o que incluso tienen un mecanismo abortivo, el seguimiento del cumplimiento y de la aparición de un embarazo, y, cuando se produce un embarazo, el diagnóstico prenatal y la gestión de un embarazo que puede verse afectado por el tratamiento recibido<sup>3</sup>.

Es evidente que el proceso de consentimiento informado debe realizarse desde la perspectiva de la ética preventiva, con el fin de que la mujer tenga la oportunidad de tomar conciencia de todos estos aspectos antes de su decisión final. El Comité de Ética de la Investigación (CEI) es una pieza fundamental para asegurar que los documentos del consentimiento informado contengan toda la información necesaria, expresada de una forma clara y objetiva. Pero además, el Comité debería ser capaz de asegurar que el proceso de obtención del consentimiento se va a realizar con las necesarias garantías, evaluando la capacidad de la mujer y su pareja masculina para entender el riesgo y lograr una prevención eficaz del embarazo<sup>4</sup>.

### Documentos del consentimiento informado

En el momento de evaluar la hoja de información al paciente que se proporciona a las mujeres y sus parejas masculinas, hay una serie de aspectos que deben ser analizados por el CEI (tabla 1) y valorados según el nivel de riesgo del ensayo clínico.

**Tabla 1. Lista de aspectos relevantes que debe contener el documento de la HIP.**

- 
1. Cualquier información pertinente relacionada con toxicidad o riesgo en el proceso reproductivo: fertilidad, desarrollo embriofetal, teratogenia, desarrollo peri-postnatal, riesgo materno.  
Dicha información debe incluir riesgos potenciales no identificados relacionados con su mecanismo de acción o grupo terapéutico, aunque no se tengan resultados al respecto.
  2. Requerimiento de un test de embarazo negativo antes de la inclusión en el ensayo clínico e intervalos de tiempo a los que dicha prueba debe repetirse (si es aplicable).
  3. Métodos de anticoncepción previstos para la mujer y/o su pareja masculina
    - Uso recomendado u obligatorio
    - Métodos efectivos de contracepción y mecanismo por el que previenen el embarazo: métodos hormonales, dispositivos intrauterinos, métodos de barrera, esterilización, abstinencia real.
    - Requerimiento de dos métodos de anticoncepción altamente efectiva (si es aplicable)
    - Requerimiento de métodos de anticoncepción de doble barrera (si es aplicable)
    - Métodos anticonceptivos no recomendados o contraindicados
    - Periodo de tiempo durante el cual dichos métodos deben ser usados: antes, durante y/o tras el periodo de tratamiento; haciendo especial hincapié si deben prolongarse más allá de la duración del estudio.
  4. Medidas a tomar y derechos en caso de embarazo, incluyendo la cobertura del seguro si ello ocurre.
-

El CEI debe verificar que el protocolo del estudio y la hoja de información contienen los mismos criterios claros y coherentes en cuanto a las necesidades de anticoncepción y los métodos a utilizar.

Si en el ensayo clínico se incluye población menor de edad que puede ser sexualmente activa (adolescentes que han llegado a la pubertad) debería proporcionarse una adecuada orientación sobre los métodos anticonceptivos a utilizar, con información adaptada a la edad de los sujetos<sup>5</sup>.

### **El varón como pareja o como sujeto de estudio**

La prevención del embarazo puede implicar no sólo a la mujer participante en un ensayo clínico sino a su pareja masculina. Ello es especialmente relevante cuando hay una sola pareja identificable y la mujer da permiso para su implicación, y si los métodos de anticoncepción previstos están contraindicados para la mujer<sup>3</sup>. Además algunos métodos anticonceptivos de barrera requieren la cooperación activa de la pareja masculina para que sean efectivos. En estos casos, la obligación de prevenir el embarazo recae éticamente en ambos miembros de la pareja aunque sólo la mujer participe en el ensayo.

En el documento de consentimiento informado (hoja de información al paciente) deben incluirse los métodos anticonceptivos a utilizar por varones participantes en ensayos clínicos cuya pareja esté en edad fértil, siempre que ello se haya considerado necesario. Es imprescindible que se indique el periodo en el que dichos métodos deben ser utilizados respecto a la última dosis de la medicación del estudio (por ejemplo, un ciclo de espermatogénesis de 90 días o cinco veces la semivida de eliminación del medicamento) en función de los estudios farmacocinéticos realizados y de los datos de toxicidad reproductiva en animales<sup>6</sup>. Otros autores adoptan una actitud más conservadora en este sentido y recomiendan que este periodo sea la suma de un ciclo de espermatogénesis más cinco veces la semivida del medicamento en investigación<sup>7</sup>.

Si hay excreción del medicamento con el semen y existe un riesgo potencial de teratogenicidad o fetotoxicidad en un posible embarazo de la pareja, las medidas anticonceptivas que deben adoptar los varones no solo están dirigidas a evitar el embarazo, sino también a evitar la exposición de sus parejas (o del feto, en caso de embarazo) al medicamento en investigación mediante una eventual absorción por vía vaginal. En este sentido, la vasectomía es un método anticonceptivo altamente eficaz pero no impide la exposición de la mujer al fármaco, por lo que el preservativo es el único método fiable para evitar el embarazo y, al tiempo, la exposición de la mujer (y del feto, en caso de embarazo) al medicamento<sup>6</sup>. En cualquier caso, esta es una postura extremadamente conservadora, ya que el grado de absorción vaginal o fetal será, en la mayoría de los casos, despreciable y carente de consecuencias clínicas.

### **Conducta ante un embarazo inesperado**

El embarazo inesperado es una posibilidad real cuando se incluyen mujeres en edad fértil en la investigación clínica. Por ello, en cualquier ensayo con medicamentos de alto riesgo de daño fetal debe estar previsto el seguimiento de las pacientes mediante tests de embarazo periódicos, para evaluar su estado y detectar precozmente cualquier embarazo. Además, el seguimiento debe contemplar los cambios que pueden producirse en la decisión de la paciente en cuanto a la prevención del embarazo (cambio en los métodos anticonceptivos o deseo de quedarse embarazada)<sup>8</sup>.

Si una mujer en edad fértil se queda embarazada en el curso de un ensayo clínico debe ser remitida lo antes posible para recibir atención ginecológica y asesoramiento<sup>3</sup>. En ocasiones este evento puede considerarse un acontecimiento adverso que requiere por un lado la interrupción del tratamiento

experimental que esté recibiendo, así como su notificación a las Autoridades Reguladoras. La mujer embarazada será objeto de seguimiento mientras persista esta situación y hasta su resolución. Tanto la frecuencia como la duración del seguimiento deben definirse claramente en el protocolo de estudio y en la hoja de información al paciente.

Es conveniente verificar que se respetan y se informa de los derechos en caso de embarazo, que deben incluir el derecho de la mujer a recibir la debida asistencia prenatal y a ser informada sobre las posibles opciones disponibles en relación con su embarazo.

En el caso de embarazo de la pareja de un varón participante en el ensayo clínico, puede ser también necesario el adecuado control y seguimiento del embarazo<sup>9</sup>. En estos casos, la mujer no es sujeto de estudio, sin embargo puede ser de gran interés científico recoger datos de seguimiento y gestionar adecuadamente cualquier evento que se produzca. Con el fin de asegurar la autonomía de la mujer embarazada y mantener la confidencialidad de sus datos, se recomienda elaborar hojas de información y consentimiento informado específicos para esta situación. Esta eventualidad debe estar prevista en el protocolo y los documentos de consentimiento para la pareja embarazada deben ser evaluados a priori por el CEI, solicitándolos en caso de que no hayan sido elaborados.

### **CONSIDERACIONES SOBRE LAS COBERTURAS DE LAS PÓLIZAS DE SEGURO**

El Reglamento (UE) Nº 536/2014 y el Real Decreto 1090/2015 establecen que un ensayo clínico podrá iniciarse sólo si se ha contratado un seguro o garantía financiera que permita indemnizar al sujeto participante por los eventuales daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo, salvo que se trate de ensayos clínicos de bajo nivel de intervención que estén cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario<sup>10,11</sup>.

Si una mujer en edad fértil que participa en un ensayo clínico se queda embarazada inesperadamente, esto no constituye necesariamente un evento adverso o reacción adversa; el protocolo debe reflejar de antemano cómo será considerada esta eventualidad. Sin embargo, una anomalía congénita o un defecto detectado tras el nacimiento en el niño debería ser considerado un evento adverso grave e incluso una reacción adversa grave.

Con frecuencia, las pólizas de seguro que se contratan para cubrir la investigación clínica excluyen expresamente de su cobertura las anomalías congénitas o defectos de nacimiento. En ese caso, el daño o perjuicio causado no sería compensado por el seguro contratado.

La situación es aún más compleja si el embarazo ocurre en la pareja de un hombre participante en el ensayo clínico. En tal caso, ni la mujer ni el niño son personas participantes en el ensayo clínico, y, con gran probabilidad, no estarán cubiertas por el seguro.

En aquellos casos en los que existe un riesgo no despreciable de producirse algún daño en caso de embarazo, puede ser necesario que el CEI, antes de emitir su dictamen, evalúe el contenido de la póliza de seguro y sus exclusiones, documento que habitualmente no es proporcionado por el promotor dentro de la documentación del ensayo.

En función del riesgo, el CEI podría solicitar un cambio en la cobertura del seguro para poder compensar los daños por anomalías congénitas o defectos de nacimiento, en caso de producirse. En cualquier

caso, desconocemos hasta qué punto el CEI puede obligar al promotor a realizar dichas modificaciones, sobre todo cuando nos referimos a la pareja de la persona sometida al ensayo clínico. Probablemente esta situación debería ser analizada por expertos en el tema, juristas y autoridades estableciendo unas recomendaciones a seguir por promotores y evaluadores.

Al menos, el CEI debería exigir que la persona participante (mujer en edad fértil o varón con pareja en edad fértil) reciba explícitamente cualquier información relevante relativa a la cobertura del seguro o garantía financiera y sus exclusiones en relación a un eventual embarazo u otras existentes<sup>12</sup>, quedando todo ello reflejado en la hoja de información al paciente.

---

<sup>1</sup> CIOMS Working Group. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*, 2002.

<sup>2</sup> Pole M, Einarson A, Pairedeau N, Einarson T, Koren G. Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals. *J Clin Pharmacol* 2000;40:573-7.

<sup>3</sup> McCullough LB, Coverdale JH, Chervenak FA. Preventive ethics for including women of childbearing potential in clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1221-7.

<sup>4</sup> Bhutta ZA. Beyond informed consent. *Bull World Health Organ* 2004;82(10):771-7.

<sup>5</sup> Contraceptive guidelines in clinical trials. Version 2 – amended 21 May 2010. Clarification of contraceptive wording in clinical trials conducted in the UK.

<sup>6</sup> Heads of Medicines Agencies (HMA). Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials. *Clinical Trial Facilitation Group*, Septiembre 2014.

<sup>7</sup> Banholzer ML, Buerger H, Wandel C, Schmitt G, Gocke E, Peck R, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. *Journal of Translational Medicine* 2012;10:129.

<sup>8</sup> Nolan MT, Pressman EK, Starklauf BL, Gregory RE. Consent documents, reproductive issues, and the inclusion of women in clinical trials. *Academic Medicine* 1999;47(3):275-81.

<sup>9</sup> Dodsworth N. Pregnancy of Research Subject's Partner. *CRfocus* 2009;20(12):27-8.

<sup>10</sup> España. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307, de 24 de diciembre.

<sup>11</sup> Unión Europea. Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014.

<sup>12</sup> de Abajo FJ, Rodríguez A, Blas J. El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación. *Med Clin (Barc)* 2013;140(5):224-228.

## XXIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Barcelona, 19-21 de octubre de 2016.



El 19 de octubre de 15:00 a 19:00 h está incluida en el programa una Jornada de Comités de Ética de la Investigación (CEI): Primeros pasos de la entrada en vigor Real Decreto 1090/2015.

<http://www.sefcbarcelona2016.es/>

## Documento de instrucciones de la AEMPS

Publicación de la nueva versión del Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la realización de ensayos clínicos en España, versión de 9 de mayo de 2016 (<http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>)

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD y PharmaMar