



VolREthics

Protecting and empowering
healthy volunteers



Una Carta Ética mundial para la protección de los voluntarios sanos en ensayos clínicos

Junio 2024

LOS 15 DERECHOS DE LOS VOLUNTARIOS SANOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Para estar protegidos de los riesgos de daño y explotación, los voluntarios sanos tienen derecho a:

1. Leyes y reglamentos que los protegen específicamente como participantes en la investigación,
2. Garantía de que su participación en la investigación es ética y científicamente necesaria,
3. Representación adecuada a lo largo de todo el proceso de investigación,
4. Transparencia sobre los ensayos clínicos en los que participan,
5. Supervisión adecuada de la ética de la investigación,
6. Supervisión adecuada del centro del estudio y del investigador,
7. Protección contra daños físicos,
8. Que se preste la debida atención a su bienestar,
9. Protección adecuada contra posibles daños a largo plazo,
10. Protección contra los riesgos del abuso de voluntariado,
11. Reclutamiento a través de prácticas justas y respetuosas,
12. Información relevante del estudio para proporcionar un consentimiento fundamentado genuino,
13. Compensación económica justa por su participación,
14. Indemnización posterior al juicio por lesiones relacionadas con la investigación,
15. Procesos adecuados para la notificación confidencial de inquietudes.



Abordar los riesgos de daño y explotación de voluntarios sanos.

PREÁMBULO

Los voluntarios sanos contribuyen al avance de la ciencia y la medicina a través de su participación en estudios de investigación, y su papel está bien establecido en las primeras etapas del desarrollo de medicamentos y estudios farmacocinéticos. Más allá de este papel comúnmente entendido de los voluntarios sanos, es importante destacar la participación de personas sanas en muchos campos de investigación diferentes, en todas las etapas del desarrollo de medicamentos, ensayos de eficacia de vacunas y desarrollo de dispositivos médicos, pero también como sujetos de control en muchos tipos de estudios; en intervenciones dietéticas; estudios epidemiológicos; estudios de ciencias sociales, conductuales y económicas; biobancos; estudios de exposición ambiental; etc. Las motivaciones para participar, los riesgos y beneficios a los que están expuestos los participantes sanos y las cuestiones éticas relacionadas con tantos tipos de investigación son demasiado diversas para ser abordadas en una sola Carta.

ALCANCE


Si bien reconocemos la variedad de situaciones en las que las personas sanas participan en la investigación, **esta Carta se centra en los voluntarios sanos que participan en ensayos clínicos de intervención con especialidades medicinales en los que no existe un beneficio directo potencial para la salud de las personas implicadas.** Adoptamos este enfoque porque estos estudios de investigación exponen con mayor frecuencia a voluntarios sanos a los **mayores riesgos de daño, explotación y bienestar comprometido.**

Se excluyen los estudios de intervención en los que los participantes pueden esperar razonablemente beneficios para la salud, como los ensayos clínicos de vacunas preventivas. Los estudios no intervencionistas también se excluyen del ámbito de aplicación de esta Carta porque los riesgos relacionados con la participación de voluntarios sanos son menos pronunciados.

JUSTIFICACIÓN DE ESTA CARTA

Los 15 derechos a los que tienen derecho los voluntarios sanos deben aplicarse a nivel mundial para protegerlos. Como guía para lograr este resultado, esta Carta desarrolla estos derechos en forma de artículos y describe los principios clave que subyacen a cada derecho. Si bien estos principios deben respetarse en su conjunto, la forma en que se aplican en la práctica puede variar de un país a otro o de un entorno de investigación a otro. Por lo tanto, cada uno de los 15 artículos propone formas de superar las brechas éticas y los riesgos para los voluntarios sanos como base para un mayor desarrollo por parte de los responsables de la formulación de políticas y la toma de decisiones.

Esta Carta se elaboró sobre la base de la observación de que muy pocos países tienen disposiciones legales especiales para proteger a los voluntarios sanos como un tipo específico de participantes en la investigación humana. Por ejemplo, solo Francia, el Reino Unido y Malasia han implementado registros nacionales de participantes para evitar el abuso de voluntariado. Además, se desarrollaron textos de referencia



aceptados internacionalmente, como la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y las directrices del CIOMS, para proteger a todos los participantes humanos en la investigación por igual, desde los pacientes hasta los voluntarios sanos, pero muchos de estos documentos prácticamente guardan silencio sobre las preocupaciones éticas más pertinentes para los ensayos con voluntarios sanos. A pesar de la importancia de estos textos fundacionales en la definición de principios éticos para proteger a los participantes humanos de la investigación, dejan lagunas en la protección de los voluntarios sanos. Específicamente, a diferencia de los pacientes, los voluntarios sanos:


- No pueden esperar beneficios directos para la salud de la participación en ensayos clínicos intervencionistas y, debido a que están sanos, cualquier riesgo de daño da como resultado un balance beneficio-riesgo muy diferente al de los pacientes;
- Participar en estudios que generalmente se llevan a cabo en centros de investigación residenciales con reglas y protocolos estrictos que limitan radicalmente sus rutinas normales y pueden afectar su bienestar; y
- Están motivados para participar en este tipo de investigación principalmente por la perspectiva de una compensación económica, que puede exponerlos al riesgo de ser explotados cuando se encuentran en situaciones de vulnerabilidad económica.

CONTRIBUCIÓN DE LA CARTA A LAS DIRECTRICES ÉTICAS EXISTENTES

*Esta Carta toma como punto de partida las disposiciones mundiales vigentes sobre la protección de los participantes en investigaciones humanas, de modo que las recomendaciones aquí esbozadas **tienen por objeto complementar, no sustituir, esas directrices éticas**. El apoyo a ensayos clínicos seguros y éticos es esencial para la validez y la integridad de la investigación y para garantizar el valor social de la investigación, mientras que las acciones que socavan este enfoque pueden dar lugar a prácticas poco éticas y resultados poco fiables. A partir de estas consideraciones, esta Carta se organiza en tres secciones:*

1. **Sentar las bases para proteger a los voluntarios sanos** a través de leyes y reglamentos específicos, la adopción de un marco ético novedoso para su participación en la investigación, la representación de sus intereses a lo largo del proceso de investigación y la transparencia sobre los ensayos clínicos en los que participan;
2. **Proteger a los voluntarios sanos de daños físicos y no físicos** durante todo el proceso del ensayo clínico mediante el apoyo a mecanismos adicionales de supervisión de la investigación y la atención a su seguridad y bienestar;
3. **Proteger a los voluntarios sanos de la explotación** cuando puedan encontrarse en situaciones de vulnerabilidad mediante la mejora de los procesos de contratación y consentimiento, ofreciendo una compensación justa por la participación, proporcionando una compensación posterior al estudio por lesiones relacionadas con la investigación y abordando las preocupaciones de los voluntarios sanos, cuando corresponda.

No incluimos aquí disposiciones que se aplican a todos los participantes en estudios clínicos y que han sido abordadas por las pautas y regulaciones existentes, como los requisitos para garantizar la confidencialidad de los datos, devolver los resultados de la investigación a los participantes o la gestión de



hallazgos incidentales, porque esta Carta se enfoca en identificar protecciones adicionales necesarias para voluntarios sanos. No es raro que diferentes directrices o estatutos cubran principios éticos similares, especialmente cuando se relacionan con principios fundamentales. La repetición de los principios de esta Carta no invalida otras directrices, sino que subraya la importancia de esos principios para salvaguardar la seguridad, el bienestar y los derechos de los voluntarios sanos. Esta repetición puede servir para enfatizar la importancia de esos principios y proporcionar claridad y refuerzo adicionales en el contexto de ensayos clínicos con voluntarios sanos.


OBJETIVOS

Dado que muy pocos países cuentan con disposiciones legales especiales que aborden los riesgos a los que pueden enfrentarse los voluntarios sanos al participar en ensayos clínicos de intervención, esta Carta tiene como objetivo principal aumentar la concienciación mundial sobre estos riesgos y las implicaciones que pueden tener para los procesos de investigación médica. También tiene como objetivo informar y apoyar a los voluntarios sanos para que aboguen mejor por su propia protección y bienestar. Por último, su objetivo es alentar a los países a adoptar disposiciones específicas para proteger a los voluntarios sanos.


PÚBLICO OBJETIVO

Las recomendaciones que figuran en la presente Carta están destinadas principalmente a los responsables políticos y decisorios encargados de proteger la salud de las personas en la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos. Sin embargo, dado el papel crucial que desempeñan otras partes interesadas, como los patrocinadores comerciales y académicos, las organizaciones de investigación por contrato, los comités de revisión ética, las organizaciones de investigación, las agencias reguladoras, los profesionales de la salud y los defensores de los voluntarios sanos, en la definición y aplicación de normas éticas y rigurosas, esta Carta está dirigida a todas las partes interesadas potencialmente implicadas en la investigación médica. La presente Carta también puede aplicarse a otros campos de investigación en los que participen voluntarios sanos en los que las posibles situaciones de vulnerabilidad puedan exponer a esos voluntarios sanos a riesgos de daño y explotación.

PROCESO DE DESARROLLO DE LA CARTA



Esta Carta fue desarrollada por la iniciativa VolREthics (Voluntarios en Investigación y Ética), lanzada a principios de 2022 por Inserm, la agencia nacional francesa de investigación biomédica, con la contribución y el apoyo de numerosos socios internacionales. Es el resultado de tres reuniones plenarias internacionales y cinco reuniones regionales (África, Asia, Europa, América Latina y América del Norte). En febrero-marzo de 2024 se puso a disposición del público una versión preliminar de la Carta para su consulta pública. Los comentarios recibidos se hicieron públicos en el sitio web de VolREthics y se utilizaron para emitir una versión revisada y prefinal de la Carta el 12 de abril de 2024. Este documento se discutió durante la tercera reunión plenaria en París (Francia) con asistentes de todo el mundo los días 18 y 19 de abril de 2024. La presente versión responde a las observaciones recibidas durante la reunión de París y se finalizó tras consultar con un grupo internacional de voluntarios sanos.



La Carta se redactó centrándose en las experiencias y perspectivas de los voluntarios sanos. Abordar las cuestiones éticas y las fuentes de daño identificadas por los voluntarios sanos fue crucial para garantizar la representatividad y pertinencia del documento final. A través de un diálogo colaborativo e inclusivo, los 15 derechos a los que tienen derecho y el contenido de los 15 artículos reflejan las necesidades y expectativas de los voluntarios sanos.

ARTÍCULOS

I. Sentando las bases para proteger a los voluntarios sanos

Artículo 1: Leyes y reglamentos que protegen específicamente a los voluntarios sanos como participantes en la investigación. De conformidad con las normas éticas internacionales y con los principios esbozados en esta Carta, los países deben asegurarse de que sus leyes, reglamentos y directrices que protegen a los participantes en la investigación incluyan disposiciones específicas para voluntarios sanos. Estas disposiciones deben mitigar eficazmente los riesgos de daño y explotación, al tiempo que fomentan la autonomía de los voluntarios sanos para participar en la investigación clínica. Además, las leyes deben incluir medidas para prevenir y sancionar las faltas de conducta en la investigación.

Artículo 2: Garantía de que la participación de voluntarios sanos en la investigación es ética y científicamente necesaria. Los países deben adoptar medidas para garantizar que la participación de voluntarios sanos en la investigación clínica sea siempre ética y científicamente necesaria. Con este fin, las partes interesadas deben aunar esfuerzos para desarrollar y utilizar métodos innovadores para reducir el número de voluntarios sanos involucrados, refinar las metodologías para evitar cargas innecesarias y reemplazar los estudios de voluntarios sanos con métodos alternativos, cuando sea posible.

Artículo 3: Representación adecuada de voluntarios sanos durante todo el proceso de investigación. Los países deben fomentar la formación de grupos que representen los intereses de los voluntarios sanos en el desarrollo de leyes, reglamentos y directrices diseñados para salvaguardar los intereses de los voluntarios sanos durante todo el proceso del ensayo clínico. Idealmente, estos grupos deberían incluir voluntarios sanos pasados y presentes, pero se podrían considerar otras opciones para garantizar que su representación sea sostenible en el tiempo. Deben facilitarse las interacciones entre las asociaciones que representan a voluntarios sanos para combatir las disparidades en las normas dentro de los países y entre ellos, en particular las que podrían conducir al uso indebido de las poblaciones en entornos de bajos ingresos y recursos. Los centros de ensayos clínicos y otras partes interesadas (p. ej., patrocinadores, Comité de Ética en Investigación) deben colaborar con estos representantes para mejorar el diseño y la realización de ensayos con voluntarios sanos.

Artículo 4: Transparencia sobre los ensayos clínicos en los que participen voluntarios sanos. Como se requiere para los ensayos de fase posterior, todos los datos, incluidos los de los primeros ensayos de fase I que involucran a voluntarios sanos, deben ponerse a disposición del público a través de las bases de datos

existentes, como clinicaltrials.gov, la Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos de la OMS, EudraCT (Base de Datos de Ensayos Clínicos de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la Unión Europea), CTRI (Registro de Ensayos Clínicos – India) o el Registro de Estudios Clínicos de Argentina. También es necesario un mayor acceso público a los datos sobre el número y los tipos de ensayos en los que participan voluntarios sanos en todo el mundo para permitir una mayor investigación en este campo.

II. Proteger a los voluntarios sanos de cualquier daño

Artículo 5: Supervisión adecuada de la ética de la investigación. Además de seguir las pautas y normas éticas existentes, los Comité de Ética en Investigación y de revisión científica que participan en la evaluación de ensayos con voluntarios sanos deben poseer la experiencia, la capacitación y los recursos necesarios para evaluar exhaustivamente la calidad e integridad de dichos ensayos. Los miembros de Comités de Ética en Investigación deben comprender los riesgos específicos de los ensayos con voluntarios sanos y cómo minimizarlos. Los miembros deben incluir al menos un representante de los intereses de los voluntarios sanos que tenga el conocimiento y la experiencia necesarios para protegerlos de cualquier daño, idealmente de la experiencia de primera mano como voluntario sano.

Artículo 6: Supervisión adecuada del ensayo y del investigador. Los países deben establecer mecanismos de supervisión para garantizar que los centros que lleven a cabo ensayos clínicos estén adecuadamente equipados y dotados de personal debidamente capacitado y calificado que mantenga la calidad e integridad de la investigación y salvaguarde el bienestar de los voluntarios sanos. La supervisión debe incluir inspecciones obligatorias de las instalaciones de investigación y la revisión de las credenciales del personal.

Artículo 7: Protección contra daños físicos. Los riesgos para los voluntarios sanos deben reducirse al mínimo mediante el diseño de los ensayos clínicos, que deben ajustarse a las últimas directrices sobre la administración segura de medicamentos experimentales e incluir únicamente los procedimientos médicos que sean científicamente necesarios para abordar las cuestiones de investigación. La seguridad de los voluntarios debe garantizarse mediante una monitorización continua de la aparición de eventos adversos, con acceso a atención médica aguda durante todo el ensayo.

Artículo 8: Se prestará la debida atención a la protección del bienestar saludable de los voluntarios. Es imperativo priorizar el bienestar de los voluntarios sanos durante los ensayos clínicos. Las instalaciones de ensayos clínicos deben tener suficiente espacio y estar diseñadas para priorizar la seguridad y el bienestar de los participantes. Siempre que el estudio justifique condiciones estrictas del ensayo, un Comité de Ética en Investigación debe dar justificación, revisarla y aprobarla. Para mitigar los sentimientos de aislamiento de los participantes, los centros de ensayo deben proporcionar acceso a las tecnologías de la comunicación, así como a otros servicios o actividades para mejorar el bienestar durante el confinamiento. Además, los centros deben capacitar a los miembros de su personal para que traten a los voluntarios sanos con respeto y minimicen los riesgos de daños psicológicos y otros daños no físicos, y para que aborden dichos daños con prontitud siempre que ocurran.

Artículo 9: Protección adecuada contra posibles daños a largo plazo. En caso de que ocurra algún evento adverso, los voluntarios sanos deben ser monitoreados hasta que hayan regresado a su nivel de salud inicial o se reconozcan cambios a largo plazo o permanentes en su salud con un plan de atención adecuado. Los reguladores y patrocinadores deben implementar un sistema para el monitoreo a largo plazo de los eventos adversos y la atención médica posterior al ensayo para los voluntarios sanos. Este sistema debe garantizar que todos los eventos adversos que ocurrieron durante el ensayo se hayan registrado y resuelto dentro del período estipulado y que se haya brindado la atención médica adecuada.

Artículo 10: Protección contra los riesgos del abuso de voluntariado. Evitar el exceso de voluntariado, es decir, no respetar los períodos de exclusión (o "ldepuración", wash-out) entre ensayos, es crucial para proteger a los participantes y la integridad de los ensayos clínicos. Los países deben desarrollar y mantener sistemas obligatorios en todos los entornos de investigación clínica para evitar el abuso de voluntariado. De acuerdo con los requisitos nacionales e internacionales de privacidad de datos, estos sistemas deben permitir la identificación individual de los participantes para garantizar que los voluntarios sanos se adhieran a los períodos de exclusión entre los ensayos. Siempre que sea posible, estos sistemas deben funcionar más allá de las fronteras nacionales.

III. Proteger a los voluntarios sanos de la explotación

Artículo 11: Reclutamiento a través de prácticas justas y respetuosas. Los países deben desarrollar marcos para garantizar que las prácticas de reclutamiento para ensayos voluntarios saludables se adhieran a los más altos estándares éticos que impidan el énfasis excesivo en la compensación financiera, el lenguaje engañoso y otras formas de influencia indebida. También es esencial evitar que sean injustamente elegidas o se excluya a las poblaciones desfavorecidas, incluidas, entre otras, las personas económicamente vulnerables, las comunidades marginadas, las personas sin hogar y los migrantes.

Artículo 12: Información pertinente del estudio para proporcionar un consentimiento fundamentado genuino. Además de seguir todas las directrices y normas éticas actuales, los materiales y procesos de consentimiento informado deben adaptarse para abordar las especificidades de los ensayos con voluntarios sanos. La información sobre la compensación financiera debe incluir detalles sobre cuándo y cómo se realizará el pago, cómo se determinará la compensación si el estudio se detiene antes de tiempo o si el participante ejerce su derecho a retirarse de la investigación, y cualquier riesgo económico potencial para los participantes (por ejemplo, consecuencias del impuesto sobre la renta o elegibilidad para los servicios sociales). Además, se debe proporcionar información detallada sobre los riesgos de no seguir las restricciones del protocolo, como los requisitos dietéticos y las reglas sobre la frecuencia de enrolamiento en el estudio.

Artículo 13: Compensación económica justa por la participación. Toda compensación de voluntarios sanos por la participación en el ensayo tiene el potencial de comprometer los resultados del ensayo al incentivar la ocultación de condiciones de salud y eventos adversos, así como el abuso de voluntariado para obtener más ingresos. Los países deben elaborar directrices sobre la compensación para proporcionar una compensación justa y equitativa en todos los centros de ensayos clínicos. La

compensación financiera debe reflejar las demandas asociadas con cada ensayo y ser aprobada por los comités de Ética en Investigación. La compensación insuficiente para los voluntarios sanos tiene el potencial de aprovecharse injustamente de los voluntarios de bajos ingresos. Los desembolsos deben hacerse de manera justa durante el ensayo y, cuando se ofrezcan, las bonificaciones por finalización para alentar las visitas ambulatorias finales del estudio deben ser modestas para evitar comprometer el derecho de los voluntarios a retirarse del ensayo en cualquier momento sin perjuicio.

Artículo 14: Indemnización posterior al ensayo por lesiones relacionadas con la investigación: Los voluntarios sanos deben estar protegidos del riesgo de un mayor perjuicio financiero si sufren una lesión relacionada con el ensayo. Debido a que los voluntarios sanos están sanos, es imperativo proporcionar, como mínimo, una compensación en forma de atención médica por cualquier lesión relacionada con la investigación que pueda ocurrir. Al igual que con todos los ensayos clínicos, los patrocinadores y las clínicas de investigación deben tener un seguro adecuado para cubrir todos los daños causados por la participación en el ensayo clínico, desde la detección hasta el período posterior al ensayo, para las lesiones relacionadas con el ensayo clínico. Debe existir un proceso transparente y de fácil acceso para que los voluntarios sanos que se vean perjudicados en un ensayo clínico puedan reclamar la atención posterior al ensayo y/o una compensación financiera. Las entidades responsables de adjudicar si una lesión está relacionada con el estudio deben ser independientes y sin ningún conflicto de intereses.

Artículo 15: Procesos adecuados para la notificación confidencial de inquietudes. Se deben establecer procedimientos que permitan a los voluntarios sanos informar cualquier inquietud al personal del centro clínico, a los Comités de Ética en Investigación o a las agencias reguladoras durante y después del ensayo clínico, sin temor a represalias o a la pérdida de la compensación financiera a la que tienen derecho. Los detalles sobre cómo y dónde los voluntarios pueden reportar sus inquietudes deben describirse claramente en los documentos de consentimiento informado. La identidad de los voluntarios debe ser confidencial a menos que su identidad sea esencial para resolver la queja y solo debe compartirse con su permiso. Los participantes deben ser informados sobre el resultado de cualquier queja. Se deben mantener registros escritos que documenten los problemas informados y las acciones correspondientes tomadas.

CONCLUSIÓN

Esta Carta tiene como objetivo apoyar el reconocimiento mundial de los voluntarios sanos como un grupo de participantes humanos en la investigación que merecen una protección ética y reglamentaria específica. Si bien se centra en voluntarios sanos que participan en ensayos clínicos intervencionistas con especialidades medicinales en los que no existe un beneficio directo potencial para la salud de las personas involucradas, esperamos que los principios clave descritos aquí también puedan ser relevantes para otros tipos de investigación que involucran como participantes a personas sanas.

El Comité de Ética del Inserm agradece el apoyo de las numerosas personas e instituciones que han contribuido a la creación de esta Carta. Para más información: <https://www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/>

