

Inclusión y diversidad en los ensayos clínicos

Autores: Oyiza Momoh, Susan W. Burriss, Anya Harry, Kay Warner

La importancia de la inclusión y la diversidad en los ensayos clínicos

Es importante que las personas que participen en los ensayos clínicos representen realmente a las poblaciones que, según las pruebas científicas, están afectadas por la enfermedad. Esto no siempre ocurre. Los pacientes de diferentes entornos no siempre participan en los debates sobre los planes y el diseño de los ensayos clínicos (por ejemplo, qué información debe recogerse sobre la enfermedad y cómo les afecta, o cómo se recoge la información). Esto puede significar que la carga que supone para los pacientes participar en un ensayo clínico es elevada y puede disuadirles de hacerlo. Es más, si los pacientes que revisan los planes, los diseños y participan en los ensayos clínicos no proceden de entornos diversos, los resultados de un ensayo pueden no ser ampliamente aplicables a todos los afectados por la enfermedad. Esto puede dar lugar a restricciones en el etiquetado de un medicamento. Los profesionales sanitarios pueden considerar que la información de uso determinada por las autoridades competentes no refleja la población a la que desean tratar y, por tanto, no están seguros de cómo utilizar el medicamento.

Por ejemplo, imagina cuatro personas:

- Hombre de 25 años, indio, al que le gusta correr con regularidad y vive en Zermatt (Suiza).
- Mujer de 50 años, negra, con antecedentes familiares de

hipertensión arterial y residente en París (Francia).

- Hombre blanco de 80 años, fumador, con cáncer de pulmón y residente en Varsovia (Polonia).
- Mujer de 40 años, asiática, embarazada de su primer hijo y residente en Londres (Reino Unido).

Estas personas pueden responder a los medicamentos de forma muy diferente debido a factores de riesgo personales, que suelen clasificarse en los siguientes grupos: conductuales, fisiológicos, demográficos, ambientales y genéticos.

Algunos factores que afectan a la salud de una persona pueden cambiar (por ejemplo, factores relacionados con el estilo de vida, como correr o fumar, o factores ambientales, como el nivel de contaminación al que estamos expuestos). Otros factores son los que no podemos cambiar (por ejemplo, el sexo biológico, la genética y la etnia). Estos factores nos hacen diversos y se describen con más detalle en la Figura 1. Para más información sobre los factores de riesgo en la salud y la enfermedad, consulte el artículo de EUPATI aquí [1].

Clasificación de los factores intrínsecos y extrínsecos

INTRINSIC FACTORS		EXTRINSIC FACTORS
GENETIC	BIOLOGICAL	ENVIRONMENTAL
Biological sex	Age (children – elderly)	Climate, Sunlight, Pollution
	Height, Body weight	Culture (Social and financial factors, Educational status, Language)
	Organ function (liver, kidney, heart, lungs)	Medical practice, Disease definition/diagnosis, Treatment options, Drug compliance
	Bodily processing of medicines	Smoking, Alcohol use
Race		Food habits, Stress
Genetic differences in response to medicines		Regulatory practice, methods and assessments in clinical practice
Genetic diseases	Diseases	

Figura 1 – Norma actual de clasificación de los factores intrínsecos y extrínsecos [2].

Los estudios genéticos orientan a los investigadores sobre la base biológica de posibles medicamentos. La revista científica Nature informó de que el 96% de los pacientes incluidos en estudios genéticos sobre la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2 entre 2000 y 2009 eran de ascendencia europea. En 2016, el 81% eran de ascendencia europea, pero solo el 0,08% eran de ascendencia árabe o de Oriente Medio [3]. Si no involucramos a más pacientes de otros grupos étnicos, podemos perdernos la ciencia que puede aportarnos información crucial sobre estas enfermedades y la mejor manera de desarrollar medicamentos para ellas. En cambio, podemos pensar que los resultados de un grupo mayoritariamente europeo se aplican a todas las demás etnias, lo cual no siempre es cierto.

En el Reino Unido, el censo de 2011 reveló que el 14% de las personas procedían de entornos negros, asiáticos y de minorías étnicas (BAME). Sin embargo, los datos del Reino Unido muestran que el 34% de los pacientes en estado crítico por

coronavirus proceden de entornos BAME [4]. Esto sugiere que estas personas están más afectadas por el virus y/o tienen una exposición mayor de lo esperado y los ensayos clínicos deberían incluirlas para entender por qué. Por desgracia, los ensayos clínicos no siempre han incluido a personas de distintos grupos, como mujeres, personas mayores de 65 años o personas de diversos orígenes étnicos.

Barreras a la participación en ensayos clínicos por parte de diversos participantes

Las investigaciones actuales demuestran que existen barreras comunes a la hora de realizar ensayos clínicos en distintos grupos de personas. Han sido descritos como:

1. Falta de confianza en la industria farmacéutica

- Puede haber diferencias culturales o relacionadas con la edad en la forma en que los pacientes interactúan con los sistemas sanitarios, debido a casos pasados de trato poco ético a pacientes (por ejemplo, el Estudio Tuskegee sobre la Sífilis, realizado entre 1932 y 1972 por el Servicio de Salud Pública de EE.UU.). [5]

2. Conocimiento de los ensayos clínicos por parte de los pacientes y acceso a los mismos

- Es posible que los investigadores no estén realizando la comunicación adecuada para llegar a los pacientes que desean inscribir en los ensayos clínicos.
- Es posible que los centros no estén cerca de los pacientes o que los pacientes no puedan desplazarse a los lugares donde se realizan los

ensayos clínicos.

- Los documentos del ensayo (por ejemplo, los formularios de consentimiento informado) pueden no estar disponibles en los idiomas necesarios o estar redactados con términos complejos.

3. Selección del emplazamiento y compromiso

- Los pacientes de poblaciones diversas pueden no estar dispuestos a participar si las personas que gestionan el proceso de consentimiento no representan a grupos similares [6].
- También puede haber sesgo del investigador al pedir a los participantes que participen en ensayos clínicos [7]. Por un lado, los centros pueden ser más propensos a ponerse en contacto con su grupo de pacientes existente, que puede no representar a una población diversa. Por otro lado, es posible que no adapten su proceso de contratación para adecuarlo a poblaciones diversas (por ejemplo, implicando a familias o grupos comunitarios en el proceso de contratación) [8].

Superación de las barreras a la participación en ensayos clínicos por parte de diversos participantes

Las comunidades y organizaciones de pacientes son vitales para encontrar soluciones a estos obstáculos. Esto puede lograrse colaborando con los investigadores para garantizar la participación de los pacientes más adecuados para generar confianza, revisar los materiales y representar la voz de los pacientes. Algunos ejemplos son:

1. Generar confianza en la industria farmacéutica

- Debe fomentarse una comunicación y un compromiso más abiertos entre todas las partes interesadas para generar confianza con el tiempo.

2. Mejorar el conocimiento de los ensayos clínicos por parte de los pacientes y el acceso a los mismos

- Las organizaciones de pacientes que representan a grupos amplios deben participar en la planificación de los ensayos clínicos.
- Los investigadores deben implicar a pacientes de distintos orígenes en la revisión del diseño de los ensayos clínicos y los documentos asociados. Esto garantizaría que los investigadores obtuvieran información de las personas que representan a la población objetivo/real adecuada para el ensayo clínico para ayudar a responder preguntas importantes (por ejemplo, ¿existe una carga económica por participar en ensayos clínicos? ¿Hay centros de estudio cerca de los pacientes que representen a la población demográfica adecuada para el ensayo clínico? ¿Se necesitan traducciones adicionales de los documentos para hacerlos comprensibles para los pacientes y facilitar la participación?).

3. Selección del emplazamiento y compromiso

- Se podría asesorar a los investigadores sobre las barreras desde la perspectiva del paciente (por ejemplo, ¿las necesidades de las personas mayores de 65 años en Europa o en comunidades minoritarias son diferentes a las de EE.UU.? ¿Cómo pueden los investigadores establecer conexiones comunitarias con diversos grupos de personas?)

Conclusión

La ciencia debe determinar quién participa en los ensayos clínicos para garantizar que se estudia a los pacientes adecuados. A pesar de las barreras, las agencias reguladoras, los investigadores y las organizaciones de pacientes están empezando a centrarse en la inclusión de diversos grupos de personas en los ensayos clínicos.

- En 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) describió sus recomendaciones y expectativas de las organizaciones que realizan ensayos clínicos para recopilar e informar datos de etnicidad para las presentaciones reglamentarias [9].
- En 2019, un conjunto de empresas farmacéuticas de todo el mundo (TransCelerate Biopharma) presentó la Iniciativa de Experiencia del Paciente, cuyo objetivo es mejorar el compromiso y la colaboración entre los pacientes y la industria.
- En 2020, EUPATI Bélgica publicó una revisión en profundidad de las posibles soluciones a estas barreras [10].

En pocas palabras, mejorar la diversidad de los participantes en los ensayos clínicos beneficiará a todos. Sin embargo, no es una tarea sencilla, como demuestra el último informe de la FDA sobre ensayos de fármacos [11]. Cuando existe una elevada carga de morbilidad en un grupo demográfico determinado que sigue estando infrarrepresentado, a menudo se pide a los patrocinadores que realicen un estudio de compromiso posterior a la comercialización que aumenta el coste y los plazos del programa. Un claro ejemplo de ello es la inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos sobre VIH y enfermedades cardiovasculares siguen sin ajustar la proporción de mujeres participantes a la proporción de mujeres

con estas afecciones [12]. El tratamiento de pacientes femeninas basado en los resultados de varones puede dar lugar a efectos secundarios inesperados debido a las diferencias en la forma en que las personas procesan la medicina y el modo en que las enfermedades les afectan [13]. El riesgo de aparición de estos efectos secundarios puede reducirse si en los ensayos clínicos participan los pacientes adecuados. Por lo tanto, los datos sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos en distintos grupos de personas (por ejemplo, por edad, sexo y etnia) pueden beneficiar a amplias poblaciones. Los datos pueden proporcionar información que ayude a tomar decisiones sobre el tratamiento, mostrando si el medicamento actúa de forma diferente en distintos grupos de personas. Hay que superar muchos obstáculos para lograrlo. Por ejemplo, los centros pueden necesitar investigadores principales y otros miembros del personal que representen diversos géneros y orígenes raciales y étnicos. También pueden necesitar mejores materiales de captación y capacidad para traducir documentos a los idiomas de la población de pacientes [14]. Con una mayor aportación de un grupo diverso de pacientes, los investigadores mejorarán sus diseños de ensayos clínicos y estrategias de reclutamiento para disminuir la carga de los pacientes y garantizar que los ensayos estén disponibles para aquellos que la ciencia nos dice que están más afectados por la enfermedad. Los debates entre grupos de pacientes, investigadores y reguladores son cruciales para seguir compartiendo lo aprendido y mejorar el panorama para todos los pacientes.

La comunidad de pacientes sigue siendo un socio importante a la hora de abordar los obstáculos a la diversidad de los ensayos clínicos. La colaboración de las organizaciones de pacientes con los investigadores beneficiará en última instancia a la sociedad en su misión de hacer llegar medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad a todos los pacientes que los necesitan.