

Desafíos y buenas prácticas para mejorar la diversidad y la inclusión de las poblaciones de ensayos clínicos

George Hale

Presidente

**Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI)
Investigaciones Médicas en Salud – INMENSA**



Desafíos y buenas prácticas para mejorar la diversidad y la inclusión de las poblaciones de ensayos clínicos

CONTENIDO

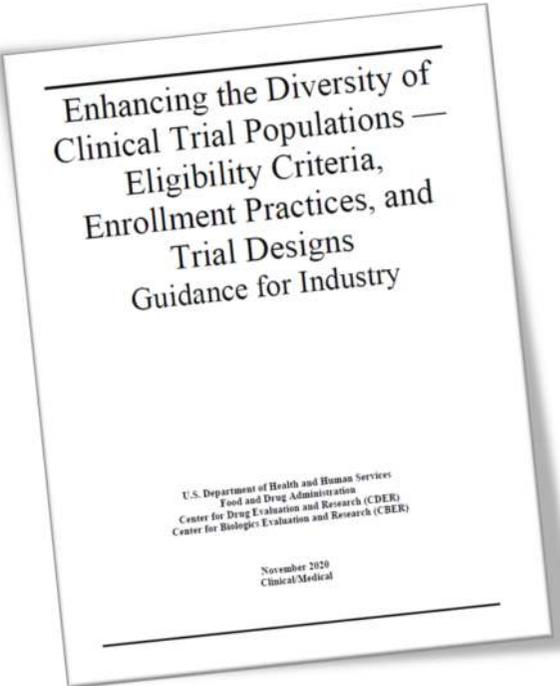
1. FDA: Mejora de la diversidad de poblaciones de ensayos clínicos: criterios de elegibilidad, prácticas de enrolamiento y diseños de ensayos
2. FDA: Planes de diversidad para mejorar el enrolamiento en poblaciones raciales y étnicas subrepresentadas en ensayos clínicos
3. Diversidad e inclusión en normatividad peruana sobre Ensayos Clínicos
4. Interseccionalidades y ausencias
5. CASO 1: Estudio de Profilaxis Pre-Exposición al VIH con Tenofovir
6. CASO 2: Actualización del Plan Esencial de Aseguramiento en Salud - PEAS

Mejora de la diversidad de las poblaciones de ensayos clínicos: criterios de elegibilidad, prácticas de inscripción y diseños de ensayos

Guía de Orientación para la industria

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Noviembre 2020

- FDA promueve prácticas de enrolamiento para que ensayos clínicos reflejen la población con probabilidad de usar el medicamento, mediante la ampliación de **criterios de elegibilidad**.
- Enrolar participantes con amplias características refleja con mayor precisión a quienes tomarían el medicamento, y permite evaluar mejor seguridad y eficacia.
- Sin embargo, ciertos grupos están subrepresentados en muchos ensayos.
- Se considera:
 - las características demográficas de poblaciones de estudio (p. ej., sexo, raza, etnia, edad, lugar de residencia)
 - las características no demográficas de las poblaciones (p. ej., pacientes con disfunción orgánica, condiciones comórbidas, discapacidades, aquellos en los extremos del rango de peso y poblaciones con condiciones de baja prevalencia).



Enhancing the Diversity of
Clinical Trial Populations —
Eligibility Criteria,
Enrollment Practices, and
Trial Designs
Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration (FDA)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

November 2020
Clinical/Medical

Mejora de la diversidad de las poblaciones de ensayos clínicos: criterios de elegibilidad, prácticas de inscripción y diseños de ensayos

Ampliar los criterios de elegibilidad

- Los criterios excluyen a personas cuando riesgo de evento adverso supera el beneficio potencial del participante, como la importancia del conocimiento que se espera.
- Ciertas exclusiones son apropiadas para proteger a dichas personas. (Por ejemplo, pacientes con grados de insuficiencia renal o hepática; mujeres embarazadas y lactantes, etc)
- Algunos criterios se aceptaron con el tiempo, excluyendo a poblaciones sin justificación científica (por ejemplo, adultos mayores, con extremos del rango de peso, con neoplasias malignas o determinadas infecciones como el VIH y niños).
- Algunas personas no pueden participar sin adaptaciones razonables (p. ej., pacientes con discapacidades físicas y/o mentales, personas que no hablan inglés, pacientes que trabajan y requieren horarios nocturnos o de fin de semana), lo que no se descubra información de seguridad importante.
- Se recomienda ampliar los criterios de elegibilidad en etapas posteriores del estudio, fase 3, lo que aumenta la comprensión del perfil riesgo-beneficio.

Mejora de la diversidad de las poblaciones de ensayos clínicos: criterios de elegibilidad, prácticas de inscripción y diseños de ensayos

Enfoque para que patrocinadores de ensayos clínicos aumenten el enrolamiento de poblaciones subrepresentadas en sus ensayos clínicos.

- A. Prácticas de juicio inclusivas
- B. Diseño de ensayos y enfoques metodológicos
- C. Ampliación de los criterios de elegibilidad en ensayos que utilizan estrategias de enriquecimiento.

Mejora de la diversidad de las poblaciones de ensayos clínicos: criterios de elegibilidad, prácticas de inscripción y diseños de ensayos

Enfoque para que patrocinadores de ensayos clínicos aumenten el enrolamiento de poblaciones subrepresentadas en sus ensayos clínicos.

- El enriquecimiento es una estrategia de diseño de ensayo en la que hay una inclusión específica de ciertas poblaciones, para demostrar más fácilmente el efecto, si lo hay, del fármaco. El enriquecimiento puede aumentar el potencial del ensayo para mostrar un efecto, si existe alguno, asegurando que los participantes tengan una gravedad particular de una enfermedad, un subconjunto de una enfermedad o un marcador genético.
- El enriquecimiento no debería conducir a excluir grupos demográficos; Incluso con el enriquecimiento, son importantes los esfuerzos por mantener criterios de inscripción que sean lo más amplios y representativos posible.

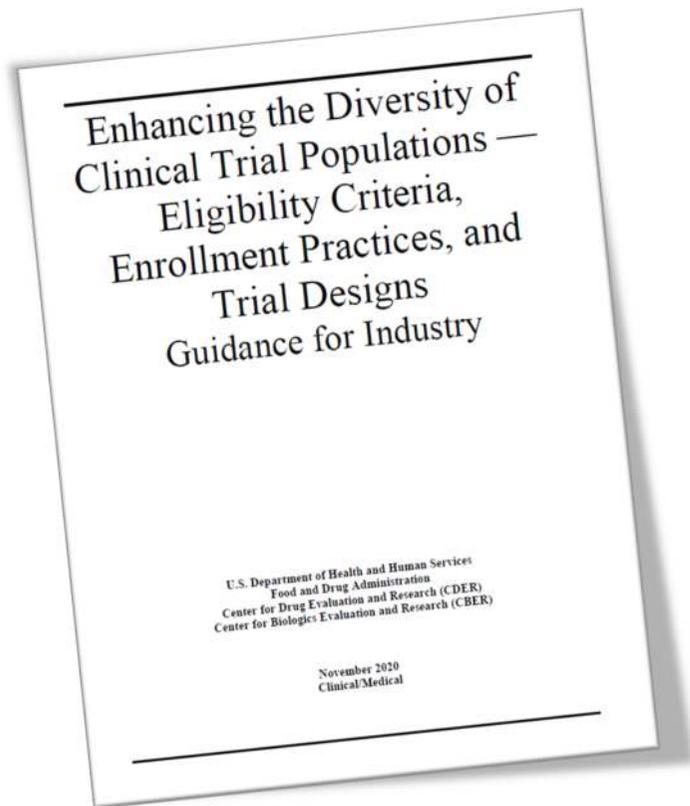
Mejora de la diversidad de las poblaciones de ensayos clínicos: criterios de elegibilidad, prácticas de inscripción y diseños de ensayos

OTRAS CONSIDERACIONES DE DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO PARA MEJORAR EL RECLUTAMIENTO

Participantes pueden enfrentar desafíos adicionales en ensayos clínicos:

- Visitas frecuentes a sitios específicos puede resultar en una carga adicional para los participantes.
- Costos financieros (por ejemplo, viajes, falta de trabajo) también pueden impedir participación.
- Visitas de estudio pueden interferir con trabajo y/o obligaciones familiares y comunitarias.
- Visitas adicionales a ensayos clínicos pueden ser una carga psicológica, física y financiera.
- La desconfianza en la investigación clínica entre ciertas poblaciones también afecta la inscripción.

Mejora de la diversidad de las poblaciones de ensayos clínicos: criterios de elegibilidad, prácticas de inscripción y diseños de ensayos
CONCLUSIÓN DE LA FDA EN EL 2020



- **Ampliar criterios de elegibilidad y adoptar prácticas de inscripción inclusivas** debería mejorar la calidad de los estudios al garantizar que población sea más representativa;
- facilitando el **descubrimiento de información de seguridad** importante sobre el uso del fármaco en investigación;
- y al aumentar **la capacidad de comprender el perfil beneficio-riesgo de la terapia en etapas posteriores del desarrollo** del fármaco para la población de fase 3 en toda la población de pacientes que probablemente usarán el fármaco en la práctica clínica.

Planes de diversidad para mejorar el enrolamiento de participantes de poblaciones raciales y étnicas subrepresentadas en ensayos clínicos

Guía de Orientación para la industria

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Abril 2022 / Mayo 2024 (En proceso de aprobación)



- El propósito es brindar **recomendaciones** para desarrollar un **Plan de diversidad racial y étnica** para enrolar a números representativos de participantes de poblaciones raciales y étnicas.
- La guía se centra específicamente en las **características demográficas raciales y étnicas de las poblaciones de estudio**, reconociendo problemas más amplios en disparidades de salud y el acceso diferencial a la atención médica en ciertas poblaciones raciales y étnicas,
- **FDA aconseja la búsqueda de diversidad** en enrolamiento de ensayos clínicos más allá de poblaciones definidas por raza y origen étnico, incluidas otras poblaciones subrepresentadas definidas por datos demográficos como sexo, **identidad de género**, edad, nivel socioeconómico, discapacidad, estado de embarazo, estado de lactancia y co-morbosidad.

Planes de diversidad para mejorar el enrolamiento de participantes de poblaciones raciales y étnicas subrepresentadas en ensayos clínicos

ELEMENTOS DEL PLAN DE DIVERSIDAD RAZA Y ETNICIDAD

Categoría	Alcance recomendado
1. Descripción general de la enfermedad/condición	<p>A. Describir datos disponibles sobre fisiopatología de enfermedad o afección en poblaciones raciales y étnicas subrepresentadas.</p> <p>B. Discutir comprensión actual y evidencia disponible que respalda cualquier similitud y/o diferencia en condición.</p>
2. Alcance de la atención médica	<p>Describir los ensayos o estudios planificados que respaldarán la seguridad, eficacia:</p> <p>A. Diseño del estudio, población del estudio (incluidos criterios de elegibilidad), criterios de valoración y ubicaciones geográficas y cómo estos aspectos del ensayo o estudio pueden abordar la inclusión de poblaciones raciales y étnicas.</p> <p>B. Resuma hallazgos diferenciales de estudios asociados con poblaciones raciales y étnicas y/u otra información relevante.</p>
3. Metas para inscripción planificada de participantes de poblaciones raciales y étnicas subrepresentadas	<p>Definir y justificar la inscripción planificada de participantes de poblaciones raciales y étnicas subrepresentadas.</p> <p>A. Especificar poblaciones raciales y étnicas subrepresentadas.</p> <p>B. Especificar objetivos para inscripción de participantes raciales y étnicos subrepresentados.</p>
4. Plan específico de acciones para enrollar y retener a participantes diversos	<p>A. Describa medidas operativas para inscribir y retener a participantes raciales subrepresentados y a participantes diversos y étnicos.</p> <p>B. Describa estrategias específicas de inscripción y retención de prueba, que incluyen, entre otras:</p> <p>i. Ubicación y acceso a sitio (asistencia lingüística para quienes no hablan inglés, modificaciones para personas con discapacidades, etc.)</p> <p>ii. participación comunitaria sostenida (por ejemplo, consejos asesores y trabajadores de salud comunitarios, etc.);</p> <p>iii. reducir las cargas debidas al diseño/realización del ensayo/estudio (p. ej., número/frecuencia de procedimientos relacionados con el estudio, uso de laboratorio/imagen local, telesalud);</p> <p>A. Describa las métricas para garantizar que se logren los objetivos de inscripción de participantes y especifique acciones.</p>
5. Estado del cumplimiento de los objetivos de inscripción	<p>A. A medida que se actualiza el plan de diversidad (cuando corresponda), las reuniones discuten el estado del cumplimiento de los objetivos de inscripción.</p>

Diversidad en el Reglamento de Ensayos Clínicos de Perú

DECRETO SUPREMO N° 021-2017-SA

Artículo 24. De los ensayos clínicos en grupos subordinados

La realización de ensayos clínicos en grupos subordinados sólo podrá efectuarse cuando se cumplan, además de lo dispuesto en el Título II del presente Reglamento, las siguientes condiciones:

- a) Cuando se realicen investigaciones en grupos subordinados, en el CIEI deberán participar uno o más miembros de la población en estudio, u otra persona de la sociedad capaz de cautelar las condiciones y derechos humanos que correspondan al grupo en cuestión.
- b) La participación, el rechazo o retiro de su consentimiento durante el estudio de los sujetos en investigación, no afecte su situación académica, laboral, militar o la relacionada con el proceso judicial al que estuvieran sujetos...

Artículo 25. Ensayos clínicos en pueblos indígenas u originarios

La realización de ensayos clínicos en pueblos indígenas u originarios sólo podrá efectuarse cuando se cumplan, además de lo dispuesto en el Título II del presente Reglamento, las siguientes condiciones:

- a) Cuando el producto o conocimiento generado por la investigación esté disponible o se aplique para beneficio potencial de dichas comunidades.
- b) Cuando el investigador principal cuente con la aprobación de la autoridad regional de salud correspondiente...
- c) Los patrocinadores e investigadores deberán desarrollar formas y medios culturalmente apropiados con antropólogos, sociólogos, traductores e intérpretes para comunicar la información necesaria y cumplir el proceso de consentimiento informado...
- d) No procederá que se les incluya como sujetos de investigación cuando los individuos que conforman una comunidad no tengan la capacidad para comprender las implicancias de participar en una investigación, pese al empleo de un traductor o intérprete.
- e) En el caso de incluir el almacenamiento de muestras biológicas, adicionalmente, se deberá contar con la autorización del gobierno regional y local correspondiente, y de las autoridades comunitarias respectivas, quienes deberán considerar el interés de la comunidad involucrada.

Diversidad en la Guía para la revisión ética de los ensayos clínicos por los comités institucionales de ética en investigación

Resolución Directoral 007-2020-OGITT/INS

Criterio ético 3: SELECCIÓN EQUITATIVA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN

- Históricamente, las **poblaciones vulnerables**, desproporcionalmente, han **asumido los costos de los ensayos clínicos...**
- Como regla general, los CIEI deben considerar que **todas las personas son potencialmente elegibles** para participar en un ensayo clínico. Por ende, los criterios de inclusión y exclusión deben estar justificados y responder a criterios estrictamente científicos...
- Los sujetos de investigación deben ser representativos del grupo de beneficiarios finales del producto de investigación ya que, de lo contrario, los resultados de los ensayos clínicos no serían útiles para brindar tratamientos efectivos a diversos tipos de población, afectándose con ello también la validez científica de los estudios...
- Para mayor información sobre la selección de los individuos que participan en ensayos clínicos, es recomendable revisar la pauta 3 de las Pautas CIOMS 2016.

Diversidad en la Guía para la revisión ética de los ensayos clínicos por los comités institucionales de ética en investigación

Resolución Directoral 007-2020-OGITT/INS

Criterio ético 5: RESPETO POR LAS PERSONAS

Protección de personas y grupos vulnerables

- Según la Declaración de Helsinki, la vulnerabilidad hace referencia a las posibilidades de sufrir explotación, abusos o daño adicional. Tradicionalmente se ha catalogado a grupos enteros como vulnerables (poblaciones indígenas, mujeres embarazadas, minorías, personas de bajos recursos, etc.); sin embargo, ello ha **estereotipado a estas poblaciones** y no ha distinguido entre los individuos que las conforman y las diferentes vulnerabilidades que pueden o no presentar.
- De conformidad con las Pautas CIOMS 2016, los CIEI deben evitar clasificar a grupos enteros como intrínsecamente vulnerables y, por el contrario, deben analizar la vulnerabilidad de los sujetos de investigación de manera específica y dinámica, teniendo en cuenta el contexto...
- Los CIEI deben identificar las vulnerabilidades de los sujetos de investigación para poder determinar las protecciones especiales adicionales que estos requieren a fin de salvaguardar su seguridad, bienestar y derechos. Para mayor información, puede revisarse la pauta 15 de las Pautas CIOMS 2016.



Enfoque de Interseccionalidad

- La interseccionalidad es la interacción entre dos o más factores sociales que definen a una persona. Cuestiones de la identidad como el género, la etnia, la raza, la ubicación geográfica, o incluso la edad no afectan a una persona de forma separada. Al contrario: estos se combinan de distintas formas, generando desigualdades (o ventajas) diversas.

¿Por qué me importa saberlo?

- Atraviesa la equidad de género, la inclusión de diversidad de etnias, discapacidades y orientaciones sexuales, así como la inclusión de grupos vulnerables (como los adultos mayores y migrantes).
- Las mujeres pertenecientes a grupos diversos, es decir afrodescendientes, indígenas, LGBTIQ+ y personas con discapacidad, tienen experiencias específicas y se enfrentan a desafíos particulares.

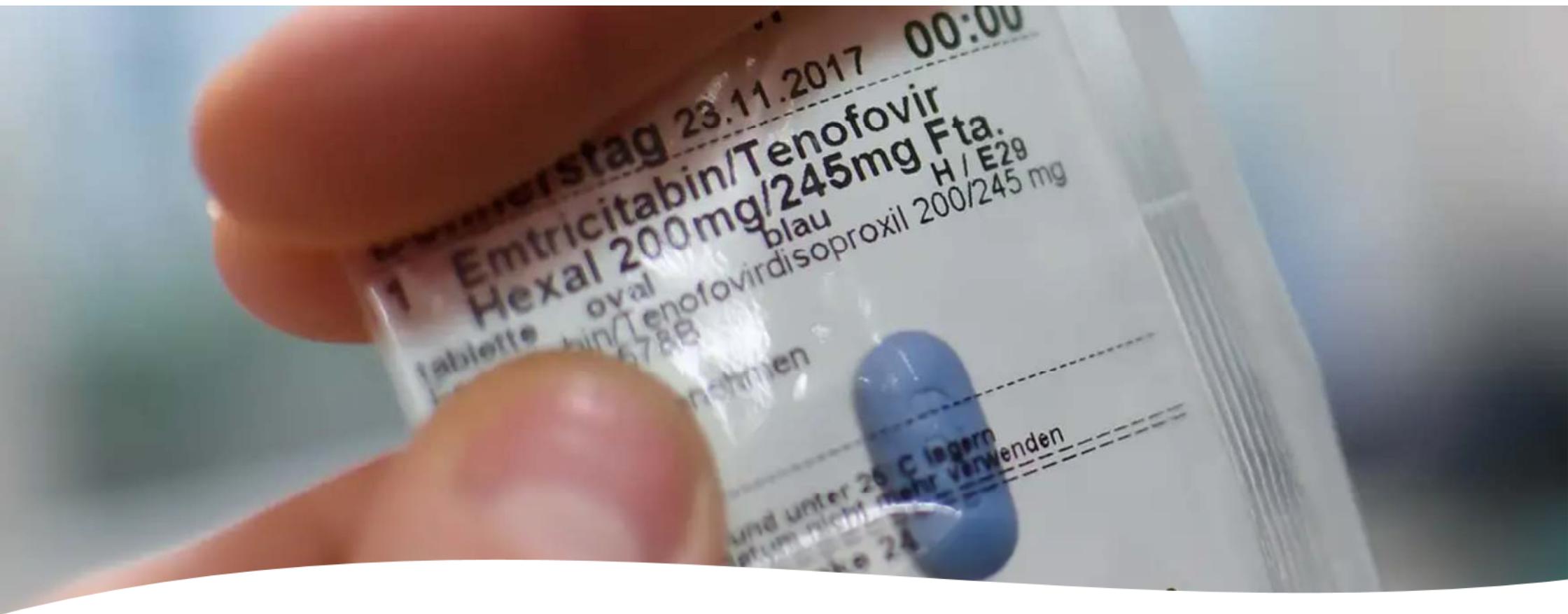


¿Cómo afectan las grandes ausencias?

Por ejemplo:

- La orientación sexual
- La identidad/expresión de Género
- Las características sexuales de las personas

Es decir, las personas LGBTI+



CASO 1

Estudio de Profilaxis Pre-Exposición al VIH con Tenofovir

Año 2007

¿Una pastilla al día servirá para prevenir la infección por VIH?

Tensión entre lo Técnico-Methodológico, lo Ético y lo Político

Créditos: Carlos F. Cáceres, MD, PhD



Nuevas Estrategias Preventivas en VIH en el 2007

La prevención de VIH se basaba en la promoción de cambios de conducta sexual (sexo protegido y selección de parejas) más control de ETS.

- Conciencia de limitaciones de dicha estrategia particularmente en personas que dependen de otras para practicar sexo protegido
- Estrategias en prueba:
 - Vacunas
 - Microbicidas vaginales y rectales
 - Circuncisión masculina
 - Profilaxis pre-exposición (ARV en seronegativos en alto riesgo)
- En esta última categoría se ha decidido probar la efectividad del uso del ARV Tenofovir para prevenir la infección por VIH en varios estudios en el mundo.



CASO 1

Estudio de Profilaxis Pre-Exposición al VIH con Tenofovir

Se planificaron ensayos clínicos en varios países para evaluar la eficacia de dosis diarias de tenofovir para prevenir la transmisión del VIH entre grupos de mayor incidencia, pero algunos experimentaron problemas de aceptabilidad/legitimidad comunitaria, incluidas acusaciones de problemas éticos, que llevaron a su cancelación.

Los planes para realizar un estudio de este tipo en Perú a través de una asociación entre instituciones estadounidenses y nacionales estaban en curso, pero la comunicación con la comunidad parecía insuficiente dada lo sensible del estudio.

CASO 1

Estudio de Profilaxis Pre-Exposición al VIH con Tenofovir

- Investigaciones sobre PrEP con Tenofovir (Ghana, Malawi, Botswana, Tailandia, EEUU).
- En EEUU sólo inocuidad (no se prueba eficacia)
- Clima controversial: Estudio fue cancelado en Nigeria; detenido en Camboya y Camerún;
- Mayores preocupaciones: Poblaciones vulnerables, no provisión de TARGA posterior, no provisión de mejor método de prevención estándar en grupo de control (Tailandia).
- Necesidad de re-pensar la relación entre investigadores y comunidad
- Investigaciones en comunidad requieren:
 - Ser aprobadas desde punto de vista ético (por comité de ética reconocido e independiente)
 - Legitimidad comunitaria: Ser conocidas y vistas favorablemente por la comunidad
 - Investigaciones no deben iniciarse sin gozar de la confianza de la comunidad
 - (Justas, beneficiosas para la comunidad, con beneficios que superan los riesgos, con protocolos que se cumplen, particularmente el protocolo ético; etc.)
 - De alguna manera, otorgar un “consentimiento informado” comunitario

CASO 1

Retos de la mayor participación

- Involucramiento horizontal de la comunidad es un proceso de difusión de poder
 - Todavía difícil de aceptar para muchos investigadores
 - Oportunidades: Apoyo al estudio
 - Amenazas desde la comunidad: Politización; demandas irracionales
 - Amenazas desde investigadores: Co-opción de líderes; clientelismo (puede ocurrir en los comités asesores comunitarios – pérdida de independencia)
- Entonces, necesidad de reglas claras y transparencia en los procesos.

CASO 1

¿Que se concluyó luego del dialogo?

- PrEP es recurso potencialmente valioso para prevención, pero este estudio plantea dilemas éticos que comités deben evaluar
- Debate comunitario de la investigación es proceso crucial, distinto del de revisión ética y de la aprobación oficial (INS)
- Importancia del acompañamiento externo del estudio por parte de la comunidad, desde posición transparente y clara en objetivos (asegurar los derechos de las personas)
- Una mejor regulación de los procesos de investigación, incluyendo revisión ética y participación comunitaria, puede avanzar la agenda de ciudadanía y protección de los derechos de los participantes y sus comunidades.