

Prontitud regulatoria para facilitar el uso apropiado de la innovación en ensayos clínicos. El ejemplo de los Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD)

Fabio Mejías Fernández.

Médico Residente, Servicio de Farmacología Clínica Hospital de la Princesa, Madrid, España.

En un artículo recientemente publicado en *Drug discovery today* un equipo de investigadores del consorcio *Trials at home*, liderado por Amos de long defienden la buena disposición y prontitud regulatoria, así como la armonización normativa como vehículos para la innovación metodológica y operacional en Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD). El artículo destaca las limitaciones de la metodología actual en ensayos clínicos, incluyendo la lentitud en el reclutamiento, la dificultad para alcanzar muestras suficientemente amplias y la limitada validez externa generalización- de los resultados. Argumentan que los ECD, que acercan las actividades del ensayo a los participantes, ofrecen soluciones potenciales, pero requieren una base sólida de evidencia para respaldar su uso generalizado.

El desarrollo de tecnologías digitales de salud ha permitido en los últimos años la recopilación de datos de participantes en ensayos clínicos fuera de los centros de investigación y más cerca de los hogares. Con la pandemia del Covid-19 se dio impulso a estas metodologías para poder continuar durante el confinamiento los estudios que estaban en marcha. Las nuevas tecnologías permiten la medición de biomarcadores mediante *dried blood spots* y otras tecnologías o la recolección de datos informados por los propios pacientes, entre otros, así como el envío directo a domicilio de la medicación necesaria para los ensayos clínicos. Todo esto ha permitido el desarrollo de ensayos clínicos descentralizados, que reducen los costes e inconvenientes para los participantes, lo cual repercute en una mayor disponibilidad de estos, facilitando el muestreo y potencialmente mejorando la validez externa al reclutar participantes representativos de la población objetivo y recopilar datos en entornos reales.

Sin embargo, hacen falta estudios exploratorios para garantizar los estándares de calidad respecto a los EECC convencionales y abordar posibles problemas éticos. Por ejemplo, los ECD pueden excluir desproporcionadamente a participantes con limitada alfabetización digital o mejorar la representatividad para algunas características, pero no para otras. Actualmente, existe una experiencia y evidencia limitadas sobre los beneficios y limitaciones potenciales de los enfoques de ECD. Estudios piloto a corto plazo con un número limitado de participantes han demostrado que estos enfoques son operativa mente viables y apreciados por los participantes, aunque estos resultados deben confirmarse en estudios más amplios con un seguimiento más prolongado y sobretodo en ensayos previos a la comercialización, dónde la experiencia es aún más limitada.

En la literatura podemos encontrar ECD en diversas áreas terapéuticas como evaluación de suplementos alimenticios, dispositivos médicos, pruebas de detección y medicamentos. Aun con todo, el uso de los ECD sigue siendo relativamente poco frecuente; solo el 3,5% de los ensayos clínicos patrocinados por la industria en ClinicalTrials.gov entre 2000 y 2022 informaron la implementación de tecnologías digitales en salud en los mismos, sin una clara tendencia al aumento en los años más recientes. Sin embargo, las encuestas muestran una mayor disposición a la implementación de ECD por parte de los patrocinadores, principalmente como respuesta a la pandemia.

Investigaciones anteriores han encontrado que, en los protocolos de ensayos clínicos de Fase 1-IV iniciados entre 2019 y 2020, los enfoques de ECD a menudo se utilizaron para complementar, y no para reemplazar,

la realización de ensayos *in situ*. En el contexto del desarrollo de medicamentos, los enfoques de ECD se han utilizado principalmente en entornos posteriores a la comercialización y solo en una medida limitada en ensayos clínicos de fase tardía de medicamentos sin autorización de comercialización o para nuevas indicaciones.

La adopción de ensayos clínicos descentralizados está siendo, pues, lenta especialmente en ensayos para obtener autorización de comercialización. Esto se debe a varios factores, siempre según los autores: la necesidad de que todas las partes interesadas (participantes, investigadores, patrocinadores) se adapten a los ECD; las posibles limitaciones y beneficios de los ECD en cuanto a la carga de trabajo y la transferencia de responsabilidades; la necesidad de tecnología adecuada, de procedimientos de monitorización remota y de variables de resultados validadas para entornos no convencionales; la aversión al riesgo de patrocinadores y reguladores; y las preocupaciones éticas sobre el contacto en persona limitado, la carga para los participantes y la calidad de los datos. A pesar de estas dificultades, los reguladores se muestran abiertos a la colaboración y al aprendizaje mutuo para promover la implementación adecuada de los ECD, reconociendo la necesidad de más evidencia sobre su eficacia y utilidad.

La prontitud regulatoria (*regulatory readiness*) se refiere a la identificación y respuesta oportunas a situaciones e innovaciones emergentes. Durante la pandemia de COVID-19, esto se manifestó en la publicación oportuna de directrices para permitir la continuación de los ensayos clínicos mediante el uso de enfoques de ECD.

La Red Holandesa de Regulación Científica (Regulatory Science Network Netherlands) destaca dos factores que pueden facilitar la aprobación regulatoria de innovaciones: la investigación exploratoria y el establecimiento de requisitos regulatorios.

Se necesita investigación exploratoria para validar la efectividad de los enfoques de ECD. Esto implica evaluar el impacto de diferentes elementos de los ECD (reclutamiento online, consentimiento remoto, recopilación de datos con tecnologías de salud digitales, visitas de salud a domicilio, monitorización remota de seguridad, envío directo de medicamentos) comparándolos con los ensayos clínicos convencionales en cuanto a reclutamiento, retención, satisfacción de participantes e investigadores, representatividad y calidad de los datos. Los ensayos clínicos híbridos con una parte descentralizada y una parte clásica

pueden facilitar este aprendizaje al ser óptimos para la comparación de ambos abordajes.

Por su parte, los "*regulatory sandboxes*" (entornos de prueba reguladores), permiten evaluar enfoques innovadores en condiciones reales bajo supervisión, pudiendo centrarse en aspectos como el suministro directo de medicamentos y el consentimiento informado asíncrono. Ejemplos como proyectos piloto en Suecia, Australia, Canadá y EE.UU., ayudan a evaluar los ECD.

Para facilitar la innovación es necesaria, además, la adopción por parte de las agencias reguladoras de procedimientos armonizados en la UE y evitar la sobrerregulación. Las regulaciones no armonizadas dificultan la implementación de innovaciones; por ejemplo, la falta de legislación nacional sobre el suministro directo de medicamentos a los participantes requiere evaluaciones caso por caso por comités de ética y autoridades competentes.

Se necesita una perspectiva armonizada a nivel de la UE, considerando a diversos actores (expertos en ética, evaluadores de los EEC, inspectores, expertos en evaluación de tecnología sanitaria, pacientes, investigadores, profesionales sanitarios, público general, financiadores y patrocinadores). La armonización se facilita mediante evaluaciones conjuntas según el Reglamento de Ensayos Clínicos (UE 536/2014) y consultas científicas conjuntas según el reglamento de evaluación de tecnología sanitaria (UE 2021/2282).

La falta de atención a los potenciales beneficios y una actitud cautelosa hacia los ECD se han observado en una revisión ética simulada de un protocolo de estudio, debido principalmente a la falta de contacto personal y al aumento de la responsabilidad de los participantes en la recopilación de datos. Además de la seguridad y la carga para el participante, las limitaciones potenciales de los ECD, según los reguladores, se relacionan con la calidad de los datos (datos faltantes y variabilidad) y la posible exclusión de personas con limitada alfabetización digital.

Si bien estas preocupaciones son legítimas, se necesita más evidencia para corroborarlas. Centrarse en los riesgos potenciales de los ECD que no difieren fundamentalmente de los ensayos convencionales podría provocar una sobrerregulación. Se deben considerar tanto los beneficios directos de la intervención como los beneficios colaterales derivados de la participación en el ensayo. Los enfoques innovadores, incluidos los ECD, deben cumplir los mismos estándares que los ensayos

clínicos convencionales. Las directrices recomiendan justificar de manera explícita el uso de ciertas actividades de los ECD (consentimiento remoto, ausencia de exploración física, envío directo de medicamentos). Se deben considerar las limitaciones en los protocolos de los ECD y en los ensayos convencionales.

Para los ensayos clínicos confirmatorios de fase tardía, se recomiendan criterios de elegibilidad amplios para facilitar la participación de la población objetivo. Los ensayos clínicos de fase tardía para medicamentos nuevos deben realizarse en un entorno que se asemeje al uso previsto del medicamento por lo que utilizar un enfoque híbrido que permita parece de una oportunidad. Los medicamentos destinados a ser administrados en el hogar por los propios pacientes o cuidadores deberían, de hecho, evaluarse utilizando un enfoque de ECD, particularmente en ensayos confirmatorios, una vez que se ha dilucidado suficientemente el perfil de seguridad del medicamento. De esta manera, se obtendrá evidencia significativa que refleje la práctica clínica real (*real world data*) para informar la toma de decisiones regulatorias y clínicas.

Si bien los ECD pueden abordar varios desafíos de los ensayos clínicos, su uso actualmente es limitado, al igual que la evidencia sobre sus beneficios y limitaciones.

La investigación exploratoria proporcionará evidencia sobre la utilidad de los ECD en relación con la carga de participación, la calidad de los datos y la representatividad de los participantes. Simultáneamente, concluyen los autores del artículo, los reguladores deben buscar la armonización y evitar la sobrerregulación al establecer requisitos para supervisar la realización de los ECD.

REFERENCIAS

Amos J. de Jong, Mira G.P. Zuidegeest, Ya red Santa-Ana-Tellez, Anthonius de Boer, Helga Gardarsdottir, Regulatory readiness to facilitate the appropriate use of innovation in clinical trials: The case of decentralized clinical trial approaches, *Drug Discovery Today*, Volume 29, Issue 11, 2024.