

ICB digital

septiembre 2024

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº146

artículo breve

El material de reclutamiento en los ensayos clínicos. Una sobrecarga de dudosa utilidad

Ignacio Darnaude Ximénez, Cristina Avendaño Solá

noticias

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

próximo número

nº 147 - noviembre 2024

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

El material de reclutamiento en los ensayos clínicos. Una sobrecarga de dudosa utilidad

Ignacio Darnaude Ximénez, Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del H.U. Puerta de Hierro, Servicio de Farmacología Clínica.

Cristina Avendaño Solá, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del H.U. Puerta de Hierro, Jefa de Servicio de Farmacología Clínica.

INTRODUCCIÓN

El reclutamiento de los participantes constituye un pilar fundamental y uno de los mayores retos para el éxito en los ensayos clínicos, siendo una de las principales causas de su fracaso¹, de retrasos o de limitaciones en su potencia estadística^{2,3}. Se estima que en torno a un 10%⁴ de los estudios se discontinúan por falta de reclutamiento, lo que supone un importante despilfarro de recursos humanos y económicos, además de la pérdida de oportunidad para verificar hipótesis potencialmente válidas.

Diversas estrategias abordan este problema⁵, entre ellas, la elaboración de material de comunicación pública sobre el ensayo. Sin embargo, su eficiencia es cuestionable en comparación con otros métodos⁷ y no resuelve problemas fundamentales como unos criterios de selección y procedimientos de ensayo que se alejan de la práctica clínica, o una inadecuada selección de centros. A pesar de ello, se destinan considerables recursos a la elaboración y evaluación de este material⁶, lo que podría ser inadecuado.

EL VALOR DEL MATERIAL DE RECLUTAMIENTO

En este artículo no consideraremos las particularidades del reclutamiento en ensayos clínicos con voluntarios sanos, que pueden requerir estrategias fuera del ámbito sanitario. Nos centraremos exclusivamente en los ensayos clínicos en pacientes.

El vínculo del paciente con el sistema sanitario y su relación con sus médicos habituales constituye la principal vía de acceso a cualquier ensayo clínico. En este contexto, el material de reclutamiento más importante es la hoja de información al participante, que permite valerse de la relación médico-paciente para proporcionar al paciente la información necesaria para comprender lo que supone participar en el estudio, las cargas y riesgos asociados, así como de potenciales beneficios.

No obstante, la sobrecarga profesional y administrativa a la que están sometidos los médicos suponen un lastre significativo, ya que disminuyen notablemente el tiempo disponible para establecer una relación sólida con el paciente, dedicarse a la investigación y evaluar cuidadosamente, junto al paciente, si incluirle en un ensayo clínico es la mejor opción⁸.

De esta manera, el enfoque en aumentar y diversificar el material de reclutamiento se presenta como una solución superficial que trata de cubrir un problema más profundo, sin abordar la raíz del mismo.

NO POR LLEGAR A MÁS SE RECLUTA MÁS

El material de reclutamiento no se limita al material impreso, sino que cada vez es más frecuente que se busque captar participantes mediante otras tecnologías como son las páginas web o las redes so-

ciales^{9,10}. Esto permite a los investigadores acceder a una red de más de 4.5 mil millones de usuarios⁹ identificados como potenciales participantes, pero se corre el riesgo de perder la perspectiva.

Aunque nos permita alcanzar a millones de personas, no necesariamente significa conectar con los individuos que nos interesan, aquellos realmente subsidiarios de participar en el ensayo. De hecho, una difusión indiscriminada en internet resultaría contraproducente, ya que podría atraer a sujetos que no pueden entrar en el ensayo, y supondría un gasto de recursos que podríamos evitar con un enfoque más dirigido. En el caso de que nuestro objetivo sea precisamente esta difusión más allá del ámbito local, por ejemplo, porque se trate de una enfermedad rara, debemos anticipar y abordar los problemas logísticos y administrativos que esto puede originar teniendo en cuenta la viabilidad real de la gestión y derivación de pacientes provenientes de otras áreas de salud. Actualmente, en nuestro país, la derivación de pacientes entre comunidades autónomas para participar en un ensayo clínico no es una opción en la práctica y tampoco los centros satélites o los ensayos descentralizados están ofreciendo soluciones reales.

Internet puede ser un recurso muy valioso en el reclutamiento, por lo que debemos manejarlo con precisión y con una estrategia dirigida a la población diana, de forma que suponga una herramienta útil en lugar de una potencial fuente de nuevos problemas.

LOS COSTES DEL MATERIAL DE RECLUTAMIENTO

El coste creciente de la investigación clínica repercute en la salud pública, ya que afecta negativamente a la posibilidad de llevar a cabo nuevos ensayos clínicos, limitando opciones novedosas de tratamiento y repercutiendo en el precio final de aquellos medicamentos que sí que desarrollan¹¹. Si bien el material de reclutamiento no supone el factor con mayor peso en el coste, se trata de un ejemplo de elementos donde podemos realizar una reducción de gastos atendiendo al valor de los resultados que consiguen.

Los estudios disponibles arrojan diferentes resultados a la hora de dictaminar cuales son los materiales de reclutamiento más eficientes^{7,10,12}, pero coinciden en los pilares que deben fundamentar la estrategia. Por ejemplo: en un estudio sobre el coste-efectividad de estrategias de reclutamiento utilizados en un ensayo clínico australiano de fase III con pacientes diabéticos¹² se observó que la estrategia más eficiente fue utilizar anuncios en radio local, con un coste de 286\$ australianos (162€ aproximadamente) por paciente reclutado. Por otro lado, la estrategia menos eficiente fue la de los anuncios televisivos nacionales, con un coste de 10.000\$ australianos (6.154€ aproximadamente) por paciente reclutado. Entre ambas se encontró la estrategia que denominan “asociada al sistema de salud”, que incluye el material impreso como folletos o carteles, además del coste del tiempo del personal dedicado a involucrar a los centros de atención primaria. Esta estrategia tenía un coste de 1.423\$ australianos (876€ aproximadamente) por paciente reclutado, además de ser la que más tiempo del personal requería para llevarla a cabo. La conclusión de los autores, que va en línea con otros trabajos publicados^{7,10}, no es que la radio sea el mejor modo de captar participantes, sino que era el más apropiado para su estudio dado el enfoque local que utilizaron.

Los medios en papel mantienen costes de producción elevados, suponen un incremento en la carga de los profesionales sanitarios y no por ello ofrece mejores resultados¹². De hecho, en muchos casos observamos que ni siquiera se llegan a utilizar, suponiendo un desperdicio de recursos. Con una estrategia adecuada, podemos ahorrar costes, mejorar el reclutamiento e incluso tener un impacto positivo desde una perspectiva ecológica.

Entre los recursos destinados, es especialmente preocupante el trabajo que supone para el CEIm la evaluación de dichos materiales de reclutamiento que, aunque tengan una utilidad cuestionable, están creciendo en cantidad y diversidad.

DEVALUANDO LA LABOR DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

El CEIm tiene un papel vital para velar por los intereses de los pacientes y garantizar que el ensayo, además de reunir la calidad científica necesaria y cumplir con la normativa aplicable, está organizado para proteger adecuadamente a los pacientes¹³.

Según el Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos del 5 de Julio de 2016¹⁴ y el Anexo 1 de instrucciones para la realización de ensayos clínicos¹⁵ el CEIm se encarga de evaluar la documentación relacionada con los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de sujetos¹⁴ incluyendo cartas, llamadas telefónicas, folletos publicitarios, posters, anuncios y sucedáneos, indicando cómo y dónde se usará cada material¹⁵.

La sobrecarga de materiales de reclutamiento acrecienta la sobrecarga de los CEIm. Es frecuente, al evaluar un ensayo clínico, encontrarse docenas de documentos referidos a materiales que difieren poco entre sí, pero que requieren ser revisados y aprobados de forma individual. Esto se complementa a menudo con el envío innecesario al CEIm de material dirigido al paciente que no es preciso evaluar por no ser material de reclutamiento. Por otro lado, dado que se dirige a población residente en España, el Comité esperaría no solo una traducción correcta al español (no es raro encontrarse con traducciones automáticas de pésima calidad), sino también una adaptación al entorno español (*¿tiene sentido derivar a www.clinicaltrials.gov, por ejemplo, sin mencionar REec?*).

Este tipo de cuestiones se traducen en que la labor de Comité se trivializa, y se les convierte en algo similar a “correctores de estilo”. Los evaluadores cada vez deben dedicarle más tiempo a valorar un número creciente de documentos enmarañados en las carpetas CTIS; amenazando la disponibilidad de tiempo para valorar aquellos aspectos éticos o metodológicos relevantes del estudio en cuestión, lo que plantea dudas sobre la eficiencia del proceso de evaluación.

El argumento de que todo material individual dirigido al paciente debe revisarse por el Comité con el fin de proteger al paciente carece de coherencia si se repara en que se revisa el documento inicial que atrae al paciente, pero a menudo se omite la revisión del segundo contacto, aquel que ocurre entre el participante y el teleoperador. Revisar el guion de respuestas preparadas a las preguntas de los participantes y asegurar que se dispone de los medios adecuados para facilitar la derivación del posible participante que cumpla criterios (en lugar de informar al paciente de que se dirija al centro del ensayo o a su médico para que organice una derivación que puede ser imposible), podría repercutir en un beneficio para el paciente. Sin embargo, estimamos exagerada la revisión de este guion por el Comité, y entendemos que recae bajo responsabilidad de promotor e investigadores. En este sentido cabe plantear si el Comité debe revisar la estrategia de reclutamiento y aspectos críticos del mismo, como la existencia de compensación, la viabilidad de las derivaciones o la atención en centros satélites, y el promotor debe ser responsable de la revisión detallada de los materiales impresos finales, manual de respuestas telefónicas o contenido en la web del ensayo.

PROPUESTAS DE MEJORA

Resulta lógico considerar que el material de reclutamiento no puede, *per se*, solucionar todos los problemas de reclutamiento existentes, pero queda en mano de Comités y promotores que se trate de un recurso útil y eficiente para la investigación clínica en lugar de un lastre para la misma.

El material de reclutamiento se debe entender como la herramienta del clínico para llegar a los potenciales participantes. En este sentido consideramos que el punto de partida debería ser una hoja de información al paciente que transmita adecuadamente el significado de participar en el ensayo clínico y que es

preceptivamente evaluada por el Comité. Esta información podría suponer el “documento maestro” a partir del cual el promotor elabore los diferentes materiales de reclutamiento que considere necesarios. De este modo se evitaría que el Comité realice evaluaciones redundantes, el paciente contaría con una información válida evaluada y aprobada por el Comité y el promotor mantendría una cierta libertad y flexibilidad para disponer de diferentes materiales según considere, ateniéndose a dicha base común.

Para difundir la información sobre el ensayo a los enfermos potencialmente interesados en participar, consideramos necesario destacar el papel de las asociaciones de pacientes y de herramientas con un potencial quizá desaprovechado como es el Registro Español de estudios clínicos (REec). Esta web, teóricamente enfocada a los ciudadanos, debería mejorar su diseño para facilitar el acceso a la información de los ensayos disponibles, facilitando su involucración en los mismos.

CONCLUSIONES

El material de reclutamiento a menudo no es efectivo para abordar problemas fundamentales de reclutamiento en ensayos clínicos, y su proliferación y diversificación genera problemas de uso ineficiente de recursos.

Para aumentar la eficiencia de la difusión de información, consideramos necesario valorar soluciones como pueden ser las asociaciones de pacientes o REec, y considerar el uso responsable por el promotor y equipo investigador de un único documento fuente, revisado por el Comité, como punto de partida para el material adicional de reclutamiento.

Es necesario optimizar la estrategia de reclutamiento enfocada a nivel local para llegar a aquellos pacientes con verdadero potencial para participar en el ensayo y, por otro lado, facilitar la derivación de pacientes y la colaboración entre centros, para ofrecer a los pacientes aquellos ensayos clínicos que supongan para ellos una oportunidad terapéutica.

Finalmente, conviene tener en cuenta que la simplificación de los ensayos y, sobre todo, la reducción de los procedimientos engorrosos con los que se carga al equipo investigador y a los pacientes, supondría una mejora sustancial del reclutamiento.

Por ello, consideramos necesaria una actuación conjunta de los Comités, mediante la creación de un grupo de trabajo que desarrolle directrices viables para transmitir a los promotores, permitiendo así lograr la implementación de cambios reales.

NOTA

Los Comités y las personas interesadas en colaborar en el grupo de trabajo se pueden poner en contacto con los autores a través del mail: secreceic.hpth@salud.madrid.org y/o ig.darnaude@gmail.com.

REFERENCIAS

1. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018 Aug 7;11:156-164. doi: 10.1016/j.conctc.2018.08.001. PMID: 30112460; PMCID: PMC6092479.
2. Chaudhari N, Ravi R, Gogtay NJ, Thattai UM. Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res*. 2020 Apr-Jun;11(2):64-69. doi: 10.4103/picr.PICR_206_19. Epub 2020 May 6. PMID: 32670830; PMCID: PMC7342338.

3. Idhay B, Fang Y, Butler A, Moran J, Li Z, Lee J, Ta C, Liu C, Yuan C, Chen H, Stanley E, Hripcsak G, Larson E, Marder K, Chung W, Ruotolo B, Weng C. Uncovering key clinical trial features influencing recruitment. *J Clin Transl Sci*. 2023 Sep 4;7(1):e199. doi: 10.1017/cts.2023.623. PMID: 37830010; PMCID: PMC10565197.
4. Kasenda B, von Elm E, You J, Blumle A, Tomonaga Y, Saccilotto R, et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *JAMA* 2014;311:1045e51. doi: 10.1001/jama.2014.1361. PMID: 24618966.
5. Treweek S, Pitkethly M, Cook J, Fraser C, Mitchell E, Sullivan F, Jackson C, Taskila TK, Gardner H. Strategies to improve recruitment to randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 22;2(2):MR000013. doi: 10.1002/14651858.MR000013.pub6. PMID: 29468635; PMCID: PMC7078793.
6. Pinto BM, Dunsiger SI. The many faces of recruitment in a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2021 Mar;102:106285. doi: 10.1016/j.cct.2021.106285. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33482396; PMCID: PMC10202098.
7. Kakumanu S, Manns BJ, Tran S, Saunders-Smith T, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Tsuyuki R, Ivers N, Southern D, Bakal J, Campbell DJT. Cost analysis and efficacy of recruitment strategies used in a large pragmatic community-based clinical trial targeting low-income seniors: a comparative descriptive analysis. *Trials*. 2019 Oct 7;20(1):577. doi: 10.1186/s13063-019-3652-5. PMID: 31590686; PMCID: PMC6781395.
8. Yates SW. Physician Stress and Burnout. *Am J Med*. 2020 Feb;133(2):160-164. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.034. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520624.
9. Darko EM, Kleib M, Olson J. Social Media Use for Research Participant Recruitment: Integrative Literature Review. *J Med Internet Res*. 2022 Aug 4;24(8):e38015. doi: 10.2196/38015. PMID: 35925655; PMCID: PMC9389385.
10. Tsaltskan V, Sanchez Baez R, Firestein GS. Cost-effectiveness of social media advertising as a recruitment tool: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Sci*. 2023 Aug 7;7(1):e180. doi: 10.1017/cts.2023.596. PMID: 37745929; PMCID: PMC10514690.
11. Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clin Trials*. 2016 Apr;13(2):117-26. doi: 10.1177/1740774515625964. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26908540.
12. Bessell E, Markovic TP, Caterson ID, Hendy C, Burk J, Picone T, Fuller NR. Cost-effectiveness analysis of recruitment strategies in a large diabetes prevention trial conducted across two sites in Sydney, Australia. *Contemp Clin Trials*. 2024 Feb;137:107421. doi: 10.1016/j.cct.2023.107421. Epub 2023 Dec 23. PMID: 38145712.
13. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación, por el Comité Director de Bioética del consejo europeo, del 7 de febrero de 2011. Disponible en: <https://comitedebioetica.isciii.es/wp-content/uploads/2023/10/Guia-para-Comites-de-Etica-de-Investigacion-1.pdf>
14. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>
15. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o en el Portal CTIS de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo1-Ins-AEMPS-EC.pdf>

Congreso SEFC

El **XXXII Congreso de la SEFC** se celebrará en Santiago de Compostela del 16 al 18 de octubre 2024.

Inscripciones abiertas en la web: <https://sefcsantiago2024.com/SEFC2024>



Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche