

Fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencias de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y la coordinación de las investigaciones

Informe del Director General

1. En mayo de 2022, la 75.^a Asamblea Mundial de la Salud adoptó la resolución WHA75.8 sobre el fortalecimiento de los ensayos clínicos¹ para proporcionar evidencias de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y coordinación de las investigaciones.
2. Reconociendo que «los ensayos clínicos bien diseñados² y bien ejecutados son indispensables para evaluar la seguridad y eficacia de las intervenciones de salud» y reconociendo «la importancia de promover la equidad en la capacidad de ensayos clínicos», la Asamblea de la Salud se propuso mejorar la calidad de la evidencia generada en los ensayos clínicos y su coordinación. Además, observó que «es probable que los ensayos clínicos sobre nuevas intervenciones de salud produzcan un resultado más claro cuando se llevan a cabo en diversos entornos, especialmente en todos los principales grupos de población a los que la intervención pretende beneficiar, prestando especial atención a las poblaciones infrarrepresentadas»; estos grupos poblacionales pueden ser las mujeres —en especial, las embarazadas y las que amamantan—, los niños y otros grupos infrarrepresentados en dichos ensayos, como las personas vulnerables y marginadas. Además de las diversas peticiones dirigidas al Director General, la Asamblea de la Salud señaló varias medidas posibles para los investigadores clínicos, los patrocinadores

¹ «La OMS define ensayo clínico como todo estudio de investigación que asigna prospectivamente participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones relacionadas con la salud para evaluar los efectos en los resultados de salud. Los ensayos clínicos también pueden denominarse ensayos intervencionistas. Entre las intervenciones se incluyen las siguientes, si bien la lista no es exhaustiva: medicamentos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos, procedimientos radiológicos, dispositivos, tratamientos comportamentales, cambios en el proceso de atención, atención preventiva, etc. Esta definición incluye ensayos de fase I a fase IV». *Declaración conjunta sobre divulgación pública de los resultados de pruebas clínicas*, 2017 (<https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>), consultado el 25 de mayo de 2022.

² A lo largo de toda esta resolución, la expresión «ensayos bien diseñados» se refiere a ensayos que son adecuados desde el punto de vista científico y ético. Para poder presentarlos a las autoridades de reglamentación de los productos médicos, los ensayos deben cumplir lo dispuesto en las directrices del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), si bien puede que algunos Estados Miembros tengan en cuenta las directrices de la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA). Con el fin de generar evidencias suficientemente robustas que permitan adoptar decisiones, por ejemplo el uso generalizado de terapias o de tratamientos preventivos, los ensayos deberían diseñarse, realizarse, analizarse y notificarse debidamente. Un ensayo bien diseñado deber ser también viable desde un punto de vista práctico.

de ensayos, los financiadores de estudios, los comités de ética en la investigación y los organismos nacionales de reglamentación que son elementos fundamentales del ecosistema de los ensayos clínicos.

MEDIDAS PARA APLICAR LA RESOLUCIÓN WHA75.8, INCLUIDAS LAS APORTACIONES CONSOLIDADAS DE LAS CONSULTAS SOLICITADAS POR LA ASAMBLEA DE LA SALUD

3. En la resolución WHA75.8, la Asamblea de la Salud pidió al Director General que, entre otras cosas, organizara, «de forma transparente, consultas en línea con las partes interesadas, el Marco para la Colaboración con Agentes No Estatales, los Estados Miembros, organizaciones no gubernamentales que incluyan a grupos de pacientes, entidades del sector privado, en particular asociaciones empresarias internacionales, fundaciones filantrópicas e instituciones académicas, según proceda, sobre las funciones de la Secretaría de la OMS, los Estados Miembros¹ y los agentes no estatales, e identificar y proponer a los Estados Miembros, para su examen por los órganos deliberantes, prácticas óptimas y otras medidas destinadas a fortalecer el ecosistema mundial de ensayos clínicos, teniendo en cuenta las iniciativas pertinentes, según proceda».

4. Para poner en marcha la respuesta a ese mandato,² en agosto de 2022 se envió a todos los departamentos técnicos de la Secretaría un documento en el que se formulaban preguntas para recabar aportaciones. Posteriormente, la Secretaría organizó una reunión de coordinación interna sobre la aplicación de la resolución WHA75.8 (2022) con el fin de determinar las iniciativas, prioridades y sinergias existentes y de colaborar en torno a los elementos esenciales necesarios para llevar a la práctica la resolución. Con ese fin, se pidió a los departamentos técnicos que alentaran a las partes interesadas a presentar aportaciones a las principales cuestiones que deseaban que se incluyeran en el informe sobre las consultas a las partes interesadas que había solicitado la Asamblea de la Salud.

5. En octubre del mismo año se abrió una página de consulta pública en el sitio web de la OMS para que los Estados Miembros y los agentes no estatales formularan aportaciones y observaciones de conformidad con la resolución, a fin de cotejar las aportaciones sobre las funciones de los Estados Miembros,¹ los agentes no estatales y la Secretaría, así como recomendaciones sobre las prácticas óptimas y otras medidas para afianzar el ecosistema mundial de ensayos clínicos, teniendo en cuenta otras iniciativas cuando procediera, para que las examinaran los órganos deliberantes.

6. La Secretaría celebró una consulta con los Estados Miembros el 6 de octubre de 2022 y otra con los agentes no estatales al día siguiente. En ambas reuniones se explicó la consulta en línea que tuvo lugar del 12 de octubre al 11 de noviembre de 2022 y las mejoras que hay que introducir en el ecosistema mundial de ensayos clínicos que se realizan tanto en un tiempo normal como durante las emergencias de salud pública de importancia internacional. En el presente informe se resumen las aportaciones recibidas, y está previsto publicar un informe más extenso sobre la consulta antes de la reunión del Consejo. Dado que dichas aportaciones son extensas y contienen mucha información importante, la Secretaría está tratando de obtener autorización para hacerlas todas públicas y así lo hará en cuanto reciba dicha autorización.

7. En las respuestas a la consulta realizada en línea se respaldó la función de convocatoria de la OMS que le permite establecer prioridades para la investigación a escala mundial. En el marco del Plan de I+D de la OMS se han publicado varios documentos que respaldan la obtención de pruebas de alta

¹ Y las organizaciones de integración económica regional, según proceda.

² La Secretaría ha publicado un sitio en línea con información y recursos pertinentes en relación con la resolución WHA75.8 (<https://www.who.int/our-work/science-division/research-for-health/implementation-of-the-resolution-on-clinical-trials>), consultado el 15 de diciembre de 2022.

calidad relacionadas con patógenos y enfermedades epidémicas y potencialmente pandémicas.¹ Estas publicaciones abarcan desde hojas de ruta para la investigación y el desarrollo, perfiles de productos y diseños de ensayos consensuados, incluidos sus criterios de valoración, hasta la coordinación de las partes interesadas. La Secretaría ha establecido procedimientos normalizados para definir las prioridades en materia de investigación y perfiles de productos en todas las áreas de enfermedad. En los últimos dos años se han publicado más de 20 perfiles basándose en procedimientos armonizados.²

8. En un ejercicio de catalogación de las redes de ensayos clínicos realizado tras la adopción de la resolución WHA75.8 se detectaron lagunas en algunas regiones.³ Se anima a las partes interesadas que hayan realizado este tipo de ejercicios a enviar sus resultados a la Secretaría para que esta los incluya en la relación más exhaustiva del ecosistema que se está confeccionando y que servirá de base para su labor futura.

9. El Acelerador mundial para formas pediátricas es una red coordinada por la OMS que desempeña una importante función a la hora de priorizar la investigación sobre distintas áreas de enfermedad en los niños y adolescentes y que contribuirá a poner en práctica la resolución WHA75.8 mediante la agilización de la obtención de pruebas clínicas y la promoción de prácticas óptimas en la investigación y el desarrollo de medicamentos pediátricos.⁴

10. La Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la OMS ha elaborado recientemente orientaciones armonizadas sobre los elementos relacionados con los resultados que deben notificarse en los registros de ensayos clínicos, que serán de utilidad para que los Estados Miembros ayuden a que los registros de ensayos y los responsables políticos apliquen estas orientaciones.

11. Durante las consultas celebradas entre octubre y noviembre de 2022 se recibieron 273 aportaciones, de las cuales 53 procedían de Estados Miembros, incluidos organismos gubernamentales, y 63 de agentes no estatales. Estas son las principales conclusiones de la consulta:⁵

- La principal laguna estratégica radica en el sistema general de fortalecimiento del ecosistema de ensayos clínicos, de modo que las capacidades que existen para efectuarlos en un tiempo normal puedan aplicarse en las situaciones de emergencia. Se señalaron las siguientes necesidades críticas como parte de ese fortalecimiento: trabajar para aumentar la capacidad de realizar ensayos clínicos (tanto en cuanto al personal como a la infraestructura), sobre todo en los países de ingresos medianos y bajos; seguir desarrollando las redes de ensayos clínicos para coordinarse e intercambiar datos; procesos nacionales e internacionales de priorización, con apoyo político, para orientar las cuestiones en materia de investigación que deben abordarse a fin de cambiar las políticas mediante ensayos clínicos a gran escala con asignación aleatoria; crear las competencias necesarias en las instituciones en materia de investigación para aplicar adecuadamente los procedimientos de los ensayos; sistemas y personal para gestionar, analizar

¹ OMS. Proyecto de I+D [sitio en Internet] (www.who.int/teams/blueprint), consultado el 21 de noviembre de 2022.

² OMS. Target product profiles. Ginebra, Organización Mundial de la Salud [sitio en Internet] (<https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/analyses-and-syntheses/target-product-profile/who-target-product-profiles>), consultado el 10 de noviembre de 2022.

³ OMS. Rapid scoping study on global clinical trials infrastructure - Final Report (diciembre de 2021). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/essence/rapid-scoping-study-report.pdf>), consultado el 10 de noviembre de 2022.

⁴ OMS. Global Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f). Ginebra, Organización Mundial de la Salud [sitio en Internet] (<https://www.who.int/initiatives/gap-f>), consultado el 10 de noviembre de 2022.

⁵ Existe un informe complementario con resúmenes más completos de las aportaciones recibidas que puede consultarse en el siguiente enlace (en inglés solamente): <https://www.who.int/publications/m/item/supplementary-report-on-implementing-wha-resolution-75.8-on-strengthening-clinical-trials-to-provide-high-quality-evidence-on-health-interventions-and-to-improve-research-quality-and-coordination>, consultado el 5 de enero de 2023.

e intercambiar datos de forma segura y respetando las normativas nacionales; procedimientos para informar rápidamente de resultados completos desglosados por sexo, edad y otras variables importantes, incluidos los medios para enviar conjuntos de datos básicos de los ensayos tras eliminar la información identificativa y anonimizar a los pacientes; reconocer la función central de los pacientes y las comunidades en el ecosistema; y velar por la sostenibilidad de las mejoras introducidas en el ecosistema.

- La consulta pública puso de relieve la importancia crucial de reforzar los organismos nacionales de reglamentación y los comités nacionales de ética (y también la de sus lagunas), así como la clara necesidad de armonizar los numerosos y diversos procedimientos de examen entre países y comités. Esta falta de armonización de los exámenes reglamentarios y éticos afecta actualmente a la eficiencia y la rapidez, dado que muchas prioridades en materia de investigación solo pueden atenderse mediante ensayos multinacionales.
- Casi todos los encuestados comentaron la gran necesidad de aumentar la capacidad para realizar ensayos en los países de ingresos más bajos, centrándose en reforzar el liderazgo de los países en relación con los ensayos clínicos y las alianzas igualitarias para investigar en dichos países. Este incremento de la capacidad incluye un compromiso más firme con las autoridades de estos países y una mayor atención a factores que van más allá de la autorización de comercialización, como la asequibilidad, la disponibilidad y la idoneidad para ayudar a garantizar un acceso más rápido y equitativo a las nuevas tecnologías.
- Se manifestó apoyo a nuevas modalidades de ensayo, como los ensayos clínicos descentralizados e informatizados, que incorporan las perspectivas de los pacientes, las tecnologías móviles y la telemedicina.
- La pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha puesto de manifiesto las ventajas de los enfoques intersectoriales e innovadores para respaldar los ensayos adaptativos en plataformas multinacionales, vinculados en la medida de lo posible a protocolos generales (o protocolos «maestros») preestablecidos, con el fin de obtener rápidamente datos que sustenten los procesos de establecimiento de directrices y de autorización reglamentaria. Se señaló la necesidad de establecer procedimientos armonizados para facilitar la realización oportuna de ensayos multinacionales de alta calidad que satisfagan las prioridades nacionales e internacionales en materia de investigación. Entre los puntos débiles detectados figuran la excesiva burocracia y el despilfarro que genera la realización de muchos ensayos mal diseñados y que proporcionan poca información útil.
- Se señaló que es importante aumentar la colaboración y la coordinación internacionales para financiar eficazmente las prioridades acordadas y para realizar ensayos multinacionales y multirregionales cuando proceda. En la actualidad, faltan mecanismos eficaces de coordinación para los ensayos y financiación en todas las áreas de enfermedad y regiones de la OMS.
- Se señaló igualmente la necesidad de encontrar formas de agilizar los procedimientos y su aplicación para que las capacidades empleadas para realizar ensayos en un tiempo normal se puedan aplicar en casos de emergencia, lo que incluye aligerar los plazos de aprobación en esas situaciones en todos los países.

- Se señalaron también las lagunas en los datos sobre grupos de población y enfermedades específicas, así como los sesgos de género en los datos, que pueden hacer que estos grupos no reciban las intervenciones que necesitan. Esta información incluye, entre otros, datos sobre niños, adolescentes y mujeres embarazadas y lactantes. Se mencionaron además algunos puntos débiles, como la falta de desglose de los datos por sexo y género y la escasez de datos relativos a los patógenos prioritarios de la OMS, como los de las enfermedades tropicales desatendidas y los del Plan de I+D, así como a los nuevos antibióticos para patógenos muy resistentes. Es necesario tomar medidas para colmar estas lagunas en la base empírica mundial.

12. Los contribuyentes dijeron que esperaban que la Secretaría examinase las orientaciones existentes y publicase los resultados de la catalogación de la base de referencia del ecosistema, lo cual incluye la infraestructura, las capacidades, las normas, los procesos de gobernanza (incluidos los de los organismos nacionales de reglamentación y los comités de ética en la investigación), las redes, el registro de ensayos y las normativas pertinentes. La Secretaría, siguiendo los procesos habituales de la OMS, ha empezado a elaborar nuevas orientaciones sobre la calidad de los ensayos clínicos y el fortalecimiento del ecosistema, para lo cual se ha constituido un grupo directivo interno, como se pidió en la resolución WHA75.8 (2022). A finales de 2023 se debería disponer de un proyecto de nuevas orientaciones para entablar consultas sobre él con las partes interesadas. Como punto de partida, la Secretaría está examinando las orientaciones existentes, incluidas las del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano, un informe sobre la investigación clínica en lugares con recursos limitados,¹ unas orientaciones para realizar ensayos clínicos aleatorizados correctamente² y la bibliografía reciente sobre métodos para efectuar ensayos clínicos. Con el fin de ayudar a los Estados Miembros a reforzar su sistema de reglamentación, tal como se insta a hacer en la resolución WHA67.20 (2014) sobre el fortalecimiento del sistema de reglamentación de los productos médicos, la Secretaría utiliza una Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos.³ Además de ayudar a crear capacidad para efectuar la supervisión ética de la investigación, la Secretaría publicó en octubre de 2022 una versión preliminar de una herramienta de la OMS para la evaluación comparativa de la supervisión ética de la investigación en seres humanos relacionada con la salud.⁴ La Secretaría está elaborando rápidamente orientaciones y pondrá al día la situación en su informe a la 76.^a Asamblea Mundial de la Salud.

13. Además de elaborar las orientaciones solicitadas en la resolución WHA75.8 (2022), la Secretaría tiene intención de crear una herramienta de autoevaluación con indicadores de la madurez del ecosistema de los ensayos clínicos para utilizarla en los niveles nacional e internacional, que estará armonizada con el marco de la resolución.

¹ CIOMS. Clinical research in resource-limited settings: a consensus by a CIOMS working group. Ginebra, Council for International Organizations for Medical Sciences, 2021 (cioms.ch/publications/product/clinical-research-in-low-resource-settings/), consultado el 10 de noviembre de 2022.

² The Good Clinical Trials Collaborative: new proportionate guidance for Randomized Controlled Trials (RCTs) (www.goodtrials.org), consultado el 10 de noviembre de 2022.

³ OMS. Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos – Revisión VI. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240020245>), consultado el 10 de noviembre de 2022.

⁴ OMS. WHO tool for benchmarking ethics oversight of health-related research with human participants. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2022 [sitio en Internet] (<https://www.who.int/publications/m/item/who-tool-for-benchmarking-ethics-oversight-of-health-related-research-with-human-participants>), consultado el 10 de noviembre de 2022.

INTERVENCIÓN DEL CONSEJO EJECUTIVO

14. Se invita al Consejo a tomar nota del informe y a tener en cuenta las preguntas siguientes:

- De conformidad con la resolución WHA75.8, ¿cuál sería la mejor forma en que la Secretaría podría prestar apoyo a los Estados Miembros y a otras partes interesadas para hacer, a nivel nacional, una relación de la infraestructura, las capacidades y las grandes redes de ensayos existentes que puedan realizar rápidamente ensayos de alta calidad a gran escala cuando surja la necesidad y que abarquen todos los niveles pertinentes de los sistemas de salud, incluida la atención primaria?
- ¿Qué opina el Consejo del plan de la Secretaría establecido en el párrafo 13 para crear una herramienta de autoevaluación para el ecosistema de los ensayos clínicos?

= = =