

## Inclusión de mujeres en edad fértil en los ensayos clínicos (I): aspectos regulatorios

Dra. Mar García Saíz<sup>a</sup> - Dra. Mónica Saldaña<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Farmacología Clínica. Hospitales Universitarios Puerta del Mar y de Puerto Real

### NECESIDAD DE INCLUSIÓN DE MUJERES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La inclusión de las mujeres en la investigación clínica, particularmente con nuevos agentes terapéuticos, ha sido motivo de un intenso debate durante varias décadas. Históricamente, las mujeres han estado infrarrepresentadas en los ensayos clínicos relativos a enfermedades que afectan a ambos sexos o incluso en aquellas enfermedades que afectan predominantemente a mujeres.

Como regla general, los ensayos clínicos deberían incluir una muestra de pacientes representativa, en la medida de lo posible, de la población a la que va destinada la intervención objeto de estudio. Por lo tanto, aquellos subgrupos de pacientes con características demográficas diferenciadas y cuyo pronóstico difiere, deben estar presentes en una proporción que se ajuste a su prevalencia real en la población de interés. Con frecuencia, el género se ha descrito como un factor que influye en la presentación de determinadas enfermedades, y que puede modificar sus manifestaciones clínicas y su pronóstico. Es importante destacar que el género puede modificar la farmacocinética, la farmacodinámica, el efecto y la seguridad de un medicamento, incluso en enfermedades que no son específicas de un determinado sexo. En conjunto, esto hace difícil extrapolar los resultados clínicos de eficacia y seguridad obtenidos en ensayos clínicos realizados exclusivamente en hombres a la población femenina y resalta la importancia de realizar investigación clínica en muestras representativas de dicha población.

Históricamente, hubo una tendencia hacia un enfoque paternalista que intentaba proteger a las mujeres al considerarlas un segmento vulnerable de la población; la autonomía de las mujeres para tomar sus propias decisiones se vio menoscabada por este tipo de enfoques. La explicación puede considerarse multifactorial, pero la exposición del embrión y el feto al fármaco experimental, en caso de embarazos involuntarios, era la más evidente, sobre todo después de desastres históricos como el de la talidomida o el dietilestilbestrol en la década de los 60.

Esta tendencia se vio agravada por las recomendaciones normativas de la FDA a finales de los años 70 que excluían a las mujeres en edad fértil de los ensayos clínicos en fases iniciales con nuevos medicamentos (fase I y II de búsqueda de dosis)<sup>1,2</sup>. Esta política planteó cuestiones éticas y científicas trascendentales, ya que presuponía que los datos obtenidos en varones podrían extrapolarse sistemáticamente a las mujeres.

En respuesta a los problemas derivados de las limitaciones de los resultados obtenidos de los ensayos clínicos, se creó en 1990 en EEUU la Oficina para Investigaciones sobre la Salud de la Mujer (ORWH, por sus siglas en inglés) con el fin de asegurar que la investigación llevada a cabo con el apoyo del Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) abordara adecuadamente las cuestiones relativas a la salud de las mu-

jeros<sup>3,4</sup>. Así, en 1993, el NIH en su Ley para la Revitalización estableció guías de trabajo para promover la inclusión de las mujeres y minorías en todas las fases de los ensayos clínicos realizados con nuevos fármacos. También se exigió que al analizar los resultados de los ensayos clínicos se abordaran específicamente las diferencias de género en cuanto a eficacia y seguridad.

Paralelamente, se llevaron a cabo iniciativas reguladoras a ambos lados del Atlántico para evitar la discriminación por motivos de género en el reclutamiento de pacientes en los ensayos clínicos. Actualmente, las Recomendaciones ICH permiten la inclusión de mujeres en edad fértil en los ensayos clínicos, destacando claramente la necesidad de reducir al mínimo el riesgo para el embrión o el feto, como veremos a continuación. Con pequeñas diferencias, estas recomendaciones son consistentes en las 3 principales regiones ICH (EEUU, Unión Europea y Japón).

En nuestro país, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos establece en su preámbulo que es necesario fomentar la investigación clínica de medicamentos destinados al tratamiento de grupos de población como niños, mujeres y ancianos que tradicionalmente han estado poco representados en la investigación clínica<sup>5</sup>.

Estas medidas legales y reglamentarias han tenido un efecto positivo en la minimización del problema. Cuando se han realizado revisiones sistemáticas de las solicitudes de autorización de comercialización de nuevos medicamentos presentadas a las autoridades reguladoras de EEUU y la Unión Europea (UE), no se han observado sesgos importantes relacionados con el género en los ensayos pivotaes<sup>6</sup>.

A pesar de estos cambios regulatorios y de un giro en la perspectiva ética, aún existe controversia sobre si las cuestiones de género son adecuadamente consideradas en el diseño y análisis de los ensayos clínicos con medicamentos. En los Comités de Ética de la Investigación (CEI) se siguen planteando dudas sobre la necesidad de incluir mujeres en edad fértil en determinados ensayos clínicos y las medidas más adecuadas para minimizar los posibles riesgos, así como la información que dichas mujeres deben recibir.

### **MEDIDAS PARA MINIMIZAR LOS RIESGOS EN LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL**

Se considera que una mujer está en edad fértil y, por tanto, tiene capacidad reproductiva, desde la menarquia y hasta que se convierte en posmenopáusica, salvo que haya sido sometida a métodos de esterilización permanente (histerectomía, salpingectomía bilateral y ooforectomía bilateral)<sup>7</sup>. El estado posmenopáusico se define como la ausencia de menstruación durante 12 meses, siempre que no exista otra causa médica que lo explique. En ocasiones puede ser preciso un estudio hormonal para confirmar que la mujer se encuentra en fase postmenopáusica.

### **Condiciones para inclusión de mujeres en edad fértil en los ensayos clínicos con medicamentos**

En general, es recomendable que en los ensayos clínicos se incluyan sujetos de ambos sexos y con un rango de edades adecuado para la enfermedad de la que se trate. Únicamente estaría justificado no incluir mujeres en edad fértil en un ensayo clínico:

- Cuando la enfermedad o condición a tratar sea exclusiva del sexo masculino, por ejemplo enfermedades asociadas a los órganos sexuales o reproductores masculinos, enfermedades hereditarias ligadas al sexo u otras condiciones patológicas que únicamente se presenten en varones.

- Cuando la población femenina a tratar sea exclusivamente postmenopáusica, por ejemplo, la prevención de la osteoporosis postmenopáusica.
- Cuando se utilice como medicamento en investigación un producto ya autorizado y comercializado en cuya ficha técnica se contraindique su uso en mujeres en edad fértil.

El resto de situaciones en las que un promotor excluya a las mujeres en edad fértil de un ensayo clínico, debe ser evaluado de forma individualizada analizando si la justificación que se propone es coherente con los datos del desarrollo no clínico y clínico del medicamento en investigación.

Según establece la Guía M 3 (R2) de la ICH (“*Note for Guidance on Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals*”)<sup>8</sup>, la inclusión de mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva en los ensayos clínicos requiere minimizar el riesgo de una exposición no intencionada del embrión o el feto. Hay diferentes aproximaciones para alcanzar este objetivo.

Una primera estrategia es la de realizar estudios no clínicos de toxicidad reproductiva (estudios de desarrollo embriofetal) que permitan comprender el riesgo del medicamento para tomar las precauciones necesarias durante una potencial exposición (Tabla 1). Hay que recordar que dentro de los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva se incluyen los estudios de fertilidad, los estudios de desarrollo embriofetal (teratogenicidad) y los estudios de toxicidad peri-postnatal.

Una segunda aproximación es limitar el riesgo tomando las precauciones necesarias para prevenir un embarazo durante el ensayo clínico, como veremos posteriormente.

**Tabla 1. Estudios no clínicos de toxicidad reproductiva requeridos para la inclusión de mujeres en edad fértil en ensayos clínicos (EC) en diversas circunstancias o situaciones.**

Estudios no clínicos de toxicidad reproductiva requeridos	Referencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de toxicidad sobre el <i>desarrollo embriofetal</i> completados</li> </ul> <p>Antes de la inclusión de mujeres en edad fértil en cualquier EC en Europa y Japón. En EEUU, dichos estudios pueden retrasarse hasta el comienzo de la fase III.</p>	ICH M3(R2) (Sección 11.3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los estudios de <i>toxicidad reproductiva</i></li> <li>• Batería estándar de <i>test de genotoxicidad</i></li> </ul> <p>Antes de la inclusión de mujeres en edad fértil en cualquier EC si no se van a usar medidas anticonceptivas altamente efectivas o si se desconoce si la mujer está embarazada (Europa, Japón y EEUU).</p>	ICH M3(R2) (Sección 11.3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos preliminares de estudios de <i>toxicidad reproductiva</i> (en dos especies animales)</li> </ul> <p>Si se emplean las adecuadas precauciones para prevenir el embarazo, se podrían incluir mujeres en edad fértil (hasta 150) en EC de una duración relativamente corta (hasta 3 meses), lo que suele corresponder a las fases I y II, mientras se obtienen los resultados definitivos de dichos estudios.</p>	ICH M3(R2) (Sección 11.3) (Notas 4 y 5)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> </ul> <p>Si se emplean las precauciones suficientes para prevenir el embarazo y se da alguna de las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EC de corta duración (2 semanas) con un control intensivo del riesgo de embarazo.</li> <li>- La enfermedad objeto de estudio se produce de forma predominante en mujeres y los objetivos del ensayo no se pueden alcanzar de una manera efectiva sin la inclusión de mujeres en edad fértil.</li> <li>- Se conoce adecuadamente el mecanismo de acción del medicamento, el tipo de agente terapéutico, la extensión de la exposición fetal o hay dificultades para llevar a cabo los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva en un modelo animal adecuado.</li> </ul>	ICH M3(R2) (Sección 11.3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de <i>fertilidad femenina</i></li> </ul> <p>No condicionan la inclusión de mujeres en edad fértil en EC fase I y II, pero deben estar realizados antes del comienzo de EC a mayor escala (mayor duración o número de pacientes), por ejemplo EC fase III.</p>	ICH M3(R2) (Sección 11.3) (Nota 2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de <i>toxicidad peri-postnatal</i></li> </ul> <p>No condicionan la inclusión de mujeres en edad fértil en EC, pero deben estar realizados antes de la autorización y comercialización del medicamento.</p>	ICH M3(R2) (Sección 11.3)

Un caso particular es el de los medicamentos biotecnológicos y los medicamentos antineoplásicos citotóxicos/citostáticos, en los que los test estándar de genotoxicidad y los estudios de toxicidad reproductiva pueden no ser obligatorios o están adaptados al perfil del medicamento y la población a la que van dirigidos<sup>9,10</sup>. La inclusión de mujeres en edad fértil en estos ensayos clínicos debe acompañarse de importantes medidas preventivas para evitar el embarazo.

### Medidas para reducir la potencial exposición embriofetal a medicamentos en investigación en los ensayos clínicos

Como se ha mencionado anteriormente, las medidas para reducir la potencial exposición embriofetal al medicamento en investigación consisten en incluir mujeres en las que se haya descartado la gestación mediante la determinación de  $\beta$ -HCG y la adopción de métodos anticonceptivos apropiados.

La Guía M3 (R2) de la ICH<sup>8</sup> aborda -sólo parcialmente- el uso de medidas anticonceptivas como fórmula para reducir el riesgo de una exposición no intencionada del embrión o feto producto de un posible embarazo de las participantes en los ensayos clínicos. En este documento, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas altamente eficaces en el contexto de la investigación clínica y se definen como tal aquellas que, solas o en combinación, producen una tasa de fallos inferior al 1% durante un año de uso cuando se emplean de forma consistente y correcta; sin embargo, esta guía no establece qué métodos cumplen este requisito. La Agencia de Medicamentos del Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) publicó un documento en 2010 que trataba esta cuestión por vez primera desde el punto de vista de una autoridad reguladora europea<sup>11</sup>.

Posteriormente, en 2014, el *Clinical Trials Facilitation Group* de la Red de Agencias Europeas de Medicamentos (HMA) redactó un documento que aborda por primera vez con carácter general en la UE este problema<sup>7</sup>. Este documento mantiene la recomendación del empleo de métodos anticonceptivos altamente eficaces y su definición, y clasifica los métodos anticonceptivos en dos categorías (tabla 2):

1. Métodos anticonceptivos altamente eficaces con una tasa de fallos anual inferior al 1%
2. Métodos de control de la natalidad aceptables con una tasa de fallos anual superior al 1%

**Tabla 2. Métodos anticonceptivos altamente eficaces y aceptables**

<b>Métodos anticonceptivos</b>	
<b>Altamente eficaces (tasa de fallos anual &lt;1%)</b>	<b>Aceptables (tasa de fallos anual &gt;1%)</b>
Anticonceptivos hormonales combinados (combinación de estrógenos y progestágenos) intra-vaginales o transdérmicos.	Anticonceptivos hormonales basados en progestágenos, en los que la inhibición de la ovulación no es el principal mecanismo de acción.
Anticonceptivos hormonales con progestágenos que inhiben la ovulación orales, inyectables o implantables.	Preservativos (masculinos o femeninos) con o sin espermicidas.
Dispositivos intrauterinos (DIU).	Capuchón cervical con espermicidas.
Dispositivos intrauterinos con sistemas liberadores de hormonas.	Diafragma con espermicidas.
Oclusión tubárica bilateral.	Esponja cervical, con espermicidas.
Pareja sometida a vasectomía.	
Abstinencia sexual.	

La eficacia de los anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación podría verse afectada por una potencial interacción farmacocinética o farmacodinámica con el medicamento en investigación, aspecto que debe ser considerado a la hora de la elección del método anticonceptivo.

En cuanto a la abstinencia, se considera un método anticonceptivo altamente eficaz siempre y cuando forme parte del estilo de vida del sujeto. La abstinencia periódica (métodos post-ovulación basados en los cambios de temperatura, moco cervical) no se considera un método anticonceptivo fiable. La duración del ensayo puede ser un factor determinante en la fiabilidad de la abstinencia, ya que cuanto menor es la duración del ensayo, mayor es el cumplimiento de la abstinencia.

Los métodos anticonceptivos altamente eficaces deben mantenerse durante todo el periodo de exposición al medicamento e, incluso, posteriormente. El investigador, como responsable asistencial de los participantes, debe asegurar el cumplimiento de estas medidas mediante el refuerzo educativo adecuado y mediante la realización de test de embarazo durante el ensayo clínico, según se establezca en el protocolo.

- 
- <sup>1</sup> Lippman A. The Inclusion of Women in Clinical Trials: Are We Asking the Right Questions?. *Women and Health Protection*, Toronto, 2006.
- <sup>2</sup> Fullerton JT, Sadler GR. Ethical considerations related to the inclusion of women in clinical trials. *J Midwifery Womens Health* 2004;49(3):194-202.
- <sup>3</sup> Pinn VW. The role of the NIH's Office of Research on Women's Health. *Acad Med* 1994;69(9):698-702.
- <sup>4</sup> Merkatz RB. Inclusion of women in clinical trials: a historical overview of scientific, ethical, and legal issues. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1998;27(1):78-84.
- <sup>5</sup> España. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307, de 24 de diciembre.
- <sup>6</sup> European Medicines Agency. Gender considerations in the conduct of clinical trials (EMA/CHMP/3916/2005). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500059887.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf)
- <sup>7</sup> Heads of Medicines Agencies (HMA). Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials. Clinical Trial Facilitation Group, Septiembre 2014. Disponible en: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/CTFG/2014\\_09\\_HMA\\_CTFG\\_Contraception.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf)
- <sup>8</sup> European Medicines Agency. Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (ICH M3 (R2)), EMA/CPMP/ICH/286/95. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002720.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf)
- <sup>9</sup> European Medicines Agency. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals (ICH S6 (R1)), EMA/CHMP/ICH/731268/1998. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002828.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf)
- <sup>10</sup> European Medicines Agency. Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (ICH S9), EMA/CHMP/ICH/646107/08. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500043471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500043471.pdf)
- <sup>11</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Contraceptive guidelines in clinical trials. Version 2 – amended 21 May 2010. Clarification of contraceptive wording in clinical trials conducted in the UK.