

ETAPA DE EJECUCIÓN

La etapa de ejecución se inicia, en cada centro, el día en que oficialmente comienza el reclutamiento de pacientes en el ensayo clínico. Es recomendable realizar, en un día previo, una reunión de todo el equipo (visita de inicio o “*quick off meeting*”) donde se pase revista a los procedimientos y materiales previstos, para asegurarse de que todos entienden su rol y las acciones a seguir. También es útil mostrar una curva del reclutamiento esperado, que no debe ser lineal porque el inicio es siempre más lento. La curva diseñada permitirá evaluar el desempeño del centro en el tiempo.

Esta reunión es el momento ideal para simular el ingreso de un paciente susceptible de ser reclutado, para repasar todos los procedimientos involucrados y sus responsables. Ello implica recordar quienes están encargados de identificar los participantes potenciales (criterios de elegibilidad), quienes administrarán el proceso del consentimiento informado, quienes harán la aleatorización, etc. Como en una carrera de posta, cada uno hace su parte y dirige al paciente al próximo miembro del equipo, el cual cumplirá su respectiva tarea, y así sucesivamente para terminar cuando el paciente ficticio deja el establecimiento sanitario con instrucciones claras sobre lo que debe hacer hasta la próxima visita de seguimiento.

La etapa de implementación termina el día de la última visita del último paciente reclutado.

Aplicando conceptos de Gestión de Calidad podemos decir que, después de haber aplicado los principios de Aseguramiento de la Calidad en la Etapa Preparatoria, debemos focalizarnos en el Control de Calidad de los **productos** cuyos procesos planificamos y estandarizamos en la etapa anterior. No basta prevenir: hay que verificar que los errores y fallas que queremos evitar, efectivamente no ocurran u ocurran con una frecuencia baja y medible.

Los principales **productos** que pueden ser sujetos a Control de Calidad son:

- Los CRF, respecto a si están completos, si son legibles, si la información capturada es verídica, apropiada y lógica, etc.
- Los formularios de consentimiento informado
- Los exámenes de laboratorio e imagenología
- Los datos registrados en la ficha clínica
- Los cuestionarios, diarios y otros completados por el paciente
- El archivo ordenado y completo de los documentos esenciales en el sitio de investigación
- El envío de los reportes de seguridad dirigidos al patrocinador, al CEC y a la Autoridad Sanitaria en los plazos exigidos

Como vimos en los Capítulos sobre el diseño del CRF y el de DM, la revolución digital nos permite hoy en día incorporar, al interior de la estructura del CTMS, mecanismos de verificación de un sinnúmero de datos que en el pasado debían ser verificados por el monitor en el sitio de investigación. Sin embargo, el rol del monitor sigue siendo necesario, como veremos a continuación.

CONTROL DE CALIDAD - MONITOREO

Contar con un Monitor de Ensayo Clínico es una recomendación de GCP (ICH_E6) y una obligación establecida en las regulaciones de las principales agencias de control de medicamentos del mundo [FDA: 21CFR Part 312.53 y EMA – Guideline for GCP E6(R2)].

El monitor es un profesional elegido y contratado por el patrocinador, cuya misión es asegurarse de que los derechos y el bienestar de los voluntarios están siendo protegidos, que los datos recogidos son exactos, completos y verificables en los documentos-fuente, y que el ensayo clínico está siendo conducido de acuerdo con el protocolo, sus enmiendas, las guías de GCP y las normativas locales aplicables.

El monitor debe acreditar que cuenta con una formación científica y clínica que le permita ejercer sus funciones, las cuales están detalladamente descritas en las guías de GCP y cuyos principales acápites son:

- Actuar como la principal línea de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- Verificar que el investigador tiene las calificaciones y los recursos (equipos y personal) necesarios durante todo el tiempo que dura el ensayo clínico.
- Verificar el uso apropiado del producto de investigación (condiciones de almacenamiento, stock suficiente, dispensación exclusivamente a los sujetos enrolados según el protocolo, la contabilidad del producto, el retorno de unidades no usadas y su destrucción).
- Verificar la adherencia del equipo investigador al protocolo y sus enmiendas.
- Verificar la correcta administración del consentimiento informado a los sujetos enrolados.
- Asegurarse que el investigador recibe el *Brochure* actualizado.
- Verificar que el investigador y su equipo no han delegado tareas y funciones a personal no autorizado.
- Verificar que los criterios de inclusión/exclusión están siendo respetados.
- Verificar que la información recogida en los CRF es exacta y completa.
- Asegurarse que los errores, omisiones o falta de legibilidad son corregidos por personal autorizado y cumpliendo con las instrucciones que permiten rastrear las correcciones. Esto implica asegurarse de que sea posible identificar el dato original, su valor luego de la corrección y quién y cuándo fue hecha dicha corrección.
- Asegurarse que todos los Eventos Adversos son reportados correctamente y dentro de los plazos exigidos.
- Verificar que los documentos esenciales del ensayo están siendo correctamente archivados, según GCP.
- Comunicar al investigador los desvíos identificados en el protocolo, o según GCP o las normativas aplicables, y convenir con él las acciones correctivas necesarias para evitar su reiteración.

Durante la implementación del ensayo clínico el monitor visita regularmente el sitio de investigación y redacta un informe al patrocinador, con los hallazgos de cada visita. Para cumplir con sus tareas, el monitor debe aplicar los POE del patrocinador, o de la CRO, o de la entidad a quien el patrocinador haya delegado estas funciones.

MONITOREO DE ENSAYOS NO COMERCIALES O INSTITUCIONALES

Los ensayos clínicos cuyo patrocinador no es una empresa farmacéutica son infrecuentes en Chile, pero han ido en aumento desde la década de 1990. Financiados por fondos concursables (FONDEF-CONICYT en su mayoría), es frecuente constatar que el patrocinador (la institución que firma el convenio con CONICYT) no asume formalmente las responsabilidades estipuladas según GCP. En todo caso, actualmente, ni el ente financiador impone estándares de control de calidad de los datos generados durante la ejecución de los proyectos de investigación, ni la entidad beneficiaria se los autoimpone.

Surge la pregunta sobre cómo se monitorean en otros países los ensayos clínicos no patrocinados por la industria farmacéutica, llamados también **ensayos no comerciales o institucionales**. No es común encontrar descripciones de ello en la literatura. En Estados Unidos, uno de los Institutos de los NIH, el National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR), tiene en su estructura interna dos unidades dedicadas especialmente a supervisar la calidad de los proyectos financiados con sus fondos (OCTOM-*Office of Clinical Trials Operations & Management* y CROMS-*Clinical Research Operations & Management Support*), esta última con claras funciones de monitoreo¹.

En Francia, donde el 30% de los ensayos clínicos son institucionales, los patrocinadores, que son, por ejemplo, Centros del INSERM u Hospitales-Universitarios, tienen estructuras que implementan la gestión de calidad de los ensayos clínicos (no solo el monitoreo sino también el apoyo metodológico, estadístico, de farmacovigilancia, etc.) cuyo financiamiento viene incluido en la propuesta dirigida al ente financiador.

MONITOREO CENTRALIZADO

La introducción de las tecnologías de la información ha revolucionado la manera de conducir los ensayos clínicos. Los sistemas electrónicos de captura de datos permiten un monitoreo centralizado de una buena parte de los datos generados, mediante la verificación y demanda de corrección en tiempo real de datos faltantes, dudosos o inconsistentes. Incluso se reconoce que ciertas anomalías, tales como el fraude y la fabricación de datos, pueden ser detectadas más rápidamente gracias a técnicas de monitoreo centralizado. Más aun, el monitoreo centralizado puede guiar al monitor en su visita al sitio, haciéndola más eficiente.

EXTENSION Y NATURALEZA DEL MONITOREO EN EL SITIO

Con el objeto de cumplir las responsabilidades impuestas al patrocinador por ICH-GCP la industria farmacéutica ha implementado históricamente visitas de monitoreo frecuentes al sitio de investigación. Durante estas visitas una parte importante del tiempo del monitor se ocupa en verificar que el 100% de los datos capturados en el CRF corresponde a los respectivos documentos-fuente. Esto representa una carga de trabajo enorme con su costo consecuente.

En los últimos años, la aplicación de estos estándares tan maximalistas y costosos ha sido cuestionada por los patrocinadores de ensayos clínicos institucionales, agencias gubernamentales, instituciones académicas etc. Actualmente, hay consenso respecto a que lo más apropiado es desarrollar **Planes de Monitoreo Adaptados al Riesgo**^{2,3}.

La FDA se refiere, en la página 9 del referido documento, a dos grandes proyectos, uno francés (OPTIMON) y otro alemán (ADAMON), que han estudiado cómo implementar lo que llaman Monitoreo Adaptado al Riesgo y han propuesto instrumentos que permiten catalogar el riesgo inicial y sus posibles cambios en el curso del estudio. Cada categoría conlleva diferentes

¹ NIDCR_Clinical_Monitoring_Guidelines: <http://www.nidcr.nih.gov/research/toolkit/>

² FDA - Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations - A risk-based approach to monitoring. 2013

³ EMA - Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2011.

alternativas de supervisión que combinan monitoreo presencial en el sitio y monitoreo centralizado desde la Unidad de Gestión de Datos.

El riesgo, en este contexto, se define como la probabilidad de que ocurran desvíos a las guías de BPC (*GCP*). Por lo tanto, involucra el riesgo potencial que pueda atentar contra la seguridad y bienestar de las personas que participan como voluntarios, así como el riesgo que pueda amenazar la credibilidad o confiabilidad de los datos.

Las categorías definidas por OPTIMON se establecieron según si la intervención evaluada es un producto farmacéutico, una técnica quirúrgica, un dispositivo médico, o no es una intervención (ejemplos de estos últimos son: estudios de fisiopatología, genéticos, de calidad de vida, cuestionarios, etc.). Estas categorías son:

- Riesgo A: riesgo potencial bajo o insignificante.
- Riesgo B: riesgo potencial cercano al habitual asociado a los cuidados de salud.
- Riesgo C: riesgo potencial alto.
- Riesgo D: riesgo potencial muy alto.

Las estrategias de monitoreo que se desprenden del uso de este instrumento son variadas y complejas de resumir. Usar este instrumento no es obligatorio, lo realmente importante es destacar que existe la posibilidad de ir ajustando el tipo y la frecuencia del monitoreo presencial en función de la evaluación del riesgo identificado en diferentes momentos de la conducción del ensayo clínico.

Es así como el monitor clínico seguirá visitando los sitios, pero con menos frecuencia y con tareas asignadas en función del monitoreo centralizado.

Vale la pena notar que el monitoreo presencial en el sitio de investigación será siempre necesario cuando se desee hacer la verificación de los datos ingresados en el CRF/eCRF respecto al documento fuente original. Sin embargo, esta verificación también puede ser modulada en función del grado de riesgo evaluado. Para ello, es importante definir cuáles son los datos críticos. La FDA detalla los que habitualmente se consideran críticos:

- La verificación de que el consentimiento informado fue obtenido apropiadamente.
- El cumplimiento de los criterios de elegibilidad asociados a la exclusión de pacientes por consideraciones de seguridad.
- El cumplimiento de las instrucciones sobre el manejo y la contabilidad del producto en experimentación.
- El cumplimiento de las definiciones y registros estipulados en el protocolo respecto a
 - o el desenlace principal
 - o las evaluaciones periódicas de seguridad
 - o la identificación y el registro de eventos adversos serios, abandonos/retiros de pacientes, pérdida de seguimiento

En resumen, en los últimos 15 años el concepto de monitoreo de un ensayo clínico ha evolucionado mucho. Las tecnologías de la información han transformado esta actividad mejorando su eficiencia, la rapidez de análisis y reacción para corregir errores y recuperar datos que antes se perdían, economizando recursos que pueden ser mejor utilizados. El monitoreo en el sitio seguirá existiendo, pero probablemente con un mayor énfasis en tareas más focalizadas y adaptadas a la complejidad del protocolo, el grado de experiencia del equipo investigador y otros aspectos.

INSPECCIONES

La autorización del uso provisional del producto sin registro sanitario, que emite el ISP, establece en su Resolución que el titular se compromete a acceder a las inspecciones que pueda realizar la autoridad sanitaria y que están destinadas a la verificación del cumplimiento de la autorización y de las Buenas Prácticas Clínicas.

La Resolución Exenta N°405 del ISP, en febrero de 2015, actualiza la Guía de Inspección de Ensayos Clínicos Farmacológicos. La Resolución, a la que se puede acceder en el sitio web de ANAMED ⁴, define la inspección como la “acción de la autoridad sanitaria regulatoria competente de realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y cualquier otro recurso que considere que esté relacionado con el estudio, y que pueda estar localizado en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del Patrocinador y/o de la Organización de Investigación por Contrato (CRO, OIC) o en otros sitios que la autoridad regulatoria considere apropiado”.

Los ensayos clínicos sometidos a inspección son seleccionados dándosele prioridad a aquellos que presentan un riesgo mayor o que ya presentaron objeciones durante una inspección previa. Los criterios de riesgo pueden ser:

- Inclusión de poblaciones vulnerables
- Estudios clínicos de fases tempranas
- Impacto de la investigación en las decisiones de aprobación del producto

Las visitas rutinarias de inspección son anunciadas al patrocinador o CRO con una antelación máxima de 10 días hábiles. Las visitas de inspección “por causa” pueden ser anunciadas con una antelación de 24 a 48 horas como máximo. Las visitas “por causa” se realizan como consecuencia de una denuncia de infracción a las buenas prácticas clínicas, o de información actualizada de seguridad que amerite dicha visita, o de hallazgos en una inspección previa cuyas acciones correctivas deben ser verificadas.

Al término de la visita el inspector elabora en el mismo Centro un Acta de Inspección donde deja constancia de los hallazgos resueltos y los no resueltos. El Acta la firman en 3 originales el investigador, el representante del patrocinador y el inspector.

En el Acta de Inspección deben constar las observaciones y hallazgos clasificados según su criticidad e impacto en la salud de los sujetos en investigación, en tipo 1 (graves), 2 (moderados) y 3 (leves).

En caso de detectar hallazgos tipos 1 o 2 durante la visita de inspección, si el hallazgo afecta directamente el manejo del producto farmacéutico en investigación se pueden aplicar las medidas sanitarias de Prohibición del Funcionamiento del establecimiento (paralización total o parcial de las actividades de investigación, de enrolamiento, de apoyo clínico, de almacenamiento y/o distribución, de promoción o publicidad) y/o Decomiso - Destrucción (incautación o retención total de los productos farmacéuticos), además del respectivo inicio de un Sumario Sanitario.

En caso de detectar hallazgos tipo 3 durante la visita de inspección, se asigna un plazo máximo de 10 días para dar una respuesta al ISP en que se plantee el plan de prevención y mejora y documentos anexos digitalizados (si aplica).

⁴ ANAMED - Guías e Instructivos - Ensayos Clínicos - Guía de Inspección de Ensayos Clínicos http://www.ispch.cl/anamed/_guias_instructivos

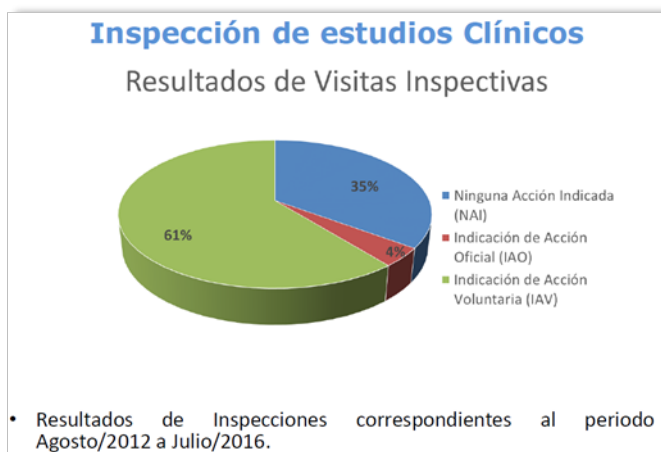
En el caso que el solicitante haga omisión de lo requerido en el Acta de Inspección, o a los plazos establecidos, o que los incumplimientos hayan sido clasificados como tipos 1 o 2, dependiendo de la gravedad de la infracción se decidirá en el ISP si procede cancelar la autorización de importación o fabricación y el uso provisional del producto farmacéutico en investigación, lo que implica la recolección, destrucción o desnaturalización, cuando así lo determine el Instituto, de las unidades del producto farmacéutico que se encuentren almacenadas en las dependencias del Patrocinador y/o CRO, en los Centros de Investigación y de aquellas ya distribuidas a los pacientes.

Esto aplica cuando se comprueba la ocurrencia de:

- Ejecución de protocolos de investigación sin cumplir con las disposiciones de la normativa vigente, las Buenas Prácticas Clínicas y los procedimientos del caso, si la gravedad lo amerita.
- Incumplimiento de los deberes de confidencialidad respecto de los datos personales a los cuales haya tenido acceso con ocasión de la ejecución de un protocolo.
- Exista certeza de que los datos suministrados en la solicitud de autorización son falsos.

Los posibles resultados de una visita de inspección son:

- a) **Ninguna Acción Indicada (NAI)**: no se encontraron condiciones o prácticas objetables.
- b) **Indicación de Acción Voluntaria (IAV)**: se encontraron prácticas objetables pero que no pasan el umbral para una acción mayor (hallazgos tipo 3).
- c) **Indicación de Acción Oficial (IAO)**: los hallazgos son graves. Se constataron violaciones a GCP y a las normativas vigentes que ponen en peligro la seguridad de los pacientes o la integridad de los datos (hallazgos tipos 1 y 2)



El **Gráfico 7**, tomado de una presentación de las estadísticas de la Sección de Inspección de ISP-ANAMED, muestra los resultados de las inspecciones realizadas durante 4 años.

Solamente 4% de las inspecciones han tenido como resultado una IAO. Sin embargo, sólo un tercio de

las inspecciones no encontraron prácticas objetables.

Algunos hallazgos frecuentes son:

- Manejo inapropiado del producto en investigación (experimental y control). Esto engloba, por ejemplo, problemas de almacenamiento, registro de temperatura, ausencia o mal mantenimiento de la contabilidad del producto, personal de farmacia no entrenado.
- Incumplimiento de la normativa vigente: violaciones a las exigencias del consentimiento informado. Por ejemplo: consentimiento no fue firmado por el participante, o fue firmado antes de obtener la autorización del ISP, o el uso de una versión del consentimiento informado que no ha sido aprobada por el CEC, etc.

- Incumplimiento de las guías de GCP. Por ejemplo: archivo incompleto (versión del protocolo desactualizada, carencia de la autorización del director del Establecimiento, falta la copia de la póliza de seguro), delegación no documentada de funciones de los miembros del equipo.

Cuando el resultado de una inspección corresponde a una IAO, además de iniciar un Sumario Sanitario, las medidas que se pueden tomar son, entre otras:

1. Suspensión temporal o definitiva del reclutamiento de sujetos del estudio en el centro;
2. Suspensión temporal o definitiva del estudio en el centro;
3. Suspensión parcial o total de los estudios realizados por ese patrocinador y/o con ese equipo de investigación;
4. Suspensión del estudio inspeccionado en todos los centros del país.

La mejor recomendación es estar siempre preparados para recibir una visita de inspección y no tener que precipitarse a revisar los archivos, documentos, CRF, contabilidad de la farmacia, cuando se recibe un anuncio de inspección.

ENMIENDAS AL PROTOCOLO

Una enmienda al protocolo es, según ICH-E6 (acápito 1.45), la descripción escrita de uno o varios cambios al protocolo o una clarificación formal de algún aspecto de este.

El investigador no debe efectuar ningún desvío o cambio del protocolo sin el acuerdo del patrocinador y previa aprobación de la enmienda por el CEC que lo revisó y dio su opinión favorable inicialmente. El investigador puede efectuar un desvío cuando tenga como objeto eliminar un peligro inminente que amenace al voluntario participante, o cuando el cambio involucre sólo cambios administrativos o logísticos (ejemplo: cambio de monitor, cambio de un número de teléfono, etc.) Este tipo de desvíos deben ser informados sin tardar al patrocinador, al CEC y a la autoridad sanitaria. Si el desvío amerita una enmienda, esta debe redactarse y ser aprobada por las instancias mencionadas.

Ejemplos de cambios que deben ser objeto de una enmienda:

- Cambios de la dosis o del tiempo de exposición al producto experimental.
- Cambios importantes en el diseño del ensayo clínico (por ejemplo: agregar o eliminar un brazo del estudio, establecer un Comité de Monitoreo de los Datos *post* inicio.)
- Incluir o retirar un procedimiento o test diagnóstico relacionado con la seguridad del paciente o con el desenlace resultado principal (por ejemplo: agregar o eliminar una biopsia, un examen de imagenología, una visita completa, etc.)

Una vez aprobada, la enmienda es un documento que se adosa como Anexo al protocolo. Formalmente debe contener toda la información pertinente: título del protocolo original, título de la enmienda resumiendo su contenido, un texto con la justificación de la enmienda y finalmente el nuevo texto con la enmienda en cuestión. Una enmienda puede significar cambios en diferentes partes del protocolo, por lo que se debe numerarlas y hacer referencia de ellas al pie de cada página donde se inserte un nuevo texto en el protocolo. Por último, en el pie de página la referencia debe indicar la fecha de redacción, el número de enmienda (si es la primera, segunda, etc.). El investigador debe

enviarla al CEC para su aprobación. El patrocinador, por su parte, la hace llegar al ISP para su aprobación.

INFORMES PERIÓDICOS

Durante la conducción del ensayo clínico hay informes que deben ser generados y comunicados a las instancias correspondientes (CEC, ISP). Estos pueden ser de tres tipos:

- **Informes de análisis intermediarios** planeados en el protocolo o fruto de reuniones del DMC constituido para realizar el seguimiento del ensayo clínico.
- **Informes sobre el progreso del ensayo clínico** solicitados habitualmente por el CEC, los que, como mínimo, son anuales, pero que pueden ser más frecuentes dependiendo de la duración, la complejidad y el riesgo potencial involucrado.
- **Informes de seguridad** (DSUR) que genera el patrocinador periódicamente, por obligación regulatoria.

A continuación se detallan los principales aspectos de estos informes.

INFORMES DE ANÁLISIS INTERMEDIARIOS

Los análisis intermediarios deben estar previstos y descritos en el protocolo inicial o, en su defecto, quedar establecidos con posterioridad mediante una enmienda al protocolo, acompañada de las autorizaciones correspondientes.

Los análisis intermediarios se justifican más fácilmente cuando la duración del ensayo clínico se extiende bastante en el tiempo y los resultados son esperados con gran optimismo o con cierta inquietud. Ellos permiten, a veces, dilucidar la incertidumbre antes de lo planificado, pero a cambio de no poco esfuerzo, con costos adicionales, y considerando que muchas veces la conclusión es que el ensayo debe simplemente continuar. Es así como el protocolo puede establecer un análisis intermediario para ser efectuado en el momento que se haya observado un número determinado de resultados (por ejemplo, 50% de los resultados esperados) o, si el foco es la seguridad, en el momento en que se juzga que la exposición acumulada de pacientes al producto experimental es suficiente para hacer un análisis relevante.

Cada vez con más frecuencia los ensayos clínicos son supervisados por un Comité de Monitoreo de los Datos (DMC), conformado por expertos externos independientes (ver Capítulo Requisitos Regulatorios) los que tienen acceso a los datos descodificados (no ciegos) del ensayo clínico durante una reunión cerrada/confidencial donde analizan la información que les presenta el estadístico responsable del estudio. Al final de la reunión, el DMC se pronuncia

COMITÉ DE MONITOREO DE DATOS (DMC)

Los aspectos que el DMC normalmente examina y sobre los que entrega su recomendación son los siguientes:

Los grupos asignados aleatoriamente ¿Son comparables al inicio?

¿Tienen los datos la calidad exigida?

¿Son los grupos diferentes respecto a los datos de seguridad y toxicidad?

¿Son los grupos diferentes respecto a los datos de eficacia?

¿Debe continuar el ensayo clínico?

¿Debe modificarse el protocolo?

respecto a los resultados presentados y emite recomendaciones sobre la continuidad del ensayo clínico.

El informe que emite el DMC no muestra resultados ni datos, los que se mantendrán sin darse a conocer, pues la decisión última es del patrocinador y los investigadores. El informe sólo describe el contexto del estudio, su estado de avance, los procesos que se cumplieron durante la reunión, los temas que se trataron y las recomendaciones que se acordaron.

El mandante del DMC, en general, el patrocinador, puede no adoptar las recomendaciones del DMC, pues habitualmente no son vinculantes (dependerá de los términos de referencia acordados inicialmente). En todo caso, respecto al informe, si la decisión es continuar, no hay razón para dar a conocer los datos y si la decisión es interrumpir el estudio, los responsables (patrocinador e investigadores) deben cumplir con las mismas formalidades del fin de un ensayo clínico habitual.

Los destinatarios del informe son, principalmente, el patrocinador y los investigadores. No es mandatorio enviarlo al CEC y a la agencia reguladora, aunque se acostumbra hacerlo. En todo caso, si la decisión es interrumpir el estudio o modificar el protocolo, estos serán informados y en el caso de necesitar nuevas autorizaciones, estas deberán ser tramitadas.

INFORMES DE AVANCE PERIÓDICOS DEL PROGRESO DEL ENSAYO

Este informe puede ser generado fácilmente por el investigador responsable cuando el ensayo clínico es conducido en un centro único (lo que es cada vez más infrecuente). De lo contrario, debe ser generado por el conjunto de investigadores responsables de cada centro, idealmente en una reunión de coordinación de todos ellos. En general el investigador principal del centro coordinador es quien mantiene las comunicaciones con el CEC que supervisa el estudio y es, por lo tanto, quien envía el informe.

Los aspectos que debe abordar el informe son, como mínimo, los siguientes:

- Identificación clara del ensayo clínico por su título completo, número único de registro (corresponde al número único que aparece en la Plantilla del POE: Redacción del Protocolo para Ensayo Clínico), identificación y fecha de aprobación del CEC, etc.
- Detalles administrativos: número e identificación de los centros con sus investigadores responsables. Patrocinador, con la persona de contacto y detalles (dirección, fono, email). Fecha de inicio (primer paciente reclutado) y de término planeado. Número de enmiendas registradas.
- Cumplimiento de las exigencias éticas y regulatorias respecto a la protección de los voluntarios participantes en el ensayo. Enmiendas al consentimiento informado, si las hubiere.
- Informe de las tasas de reclutamiento/no elegibilidad/abandono del estudio, en función de las tasas planificadas. Acciones implementadas para corregir desvíos respecto a las tasas esperadas.
- Informe sobre la adherencia al protocolo del ensayo clínico, los desvíos al protocolo observados y acciones correctoras desarrolladas.
- Informe sobre los eventos adversos observados y una evaluación actualizada del riesgo/beneficio.

- Informe sobre el cumplimiento del ciego y el ocultamiento del código de aleatorización.
- Otras informaciones, incluso externas al estudio, que hayan impactado la conducción de éste. Ejemplos de ello son:
 - o Si el ensayo clínico prevé la constitución de un DMC, los informes que este evacúe pueden tener gran impacto en el curso del estudio y sus conclusiones deben ser recogidas por el Comité Directivo. EL DMC puede interrumpir el ensayo por futilidad o por razones de seguridad; también puede interrumpirlo prematuramente por eficacia, cuando los datos acumulados lo indiquen de manera incontestable (definición que debe estar detallada previamente).
 - o Un ejemplo de información externa que debe tenerse en consideración es la publicación de resultados provenientes de estudios similares (que pueden ser favorables o no al estudio en curso).
- Conclusiones y evaluación general.

Si la envergadura o la importancia del ensayo clínico llevaron a la conformación, por protocolo, de un Comité Directivo o *Steering Committee* (ver Capítulo Requisitos Regulatorios), será éste quien redacte el informe, el que será comunicado al CEC. El patrocinador lo enviará por su parte al ISP.

La periodicidad mínima del envío de un informe de progreso lo debe definir el CEC en su autorización inicial. Habitualmente es de un año. Sin embargo, la frecuencia dependerá de la evaluación de los riesgos percibidos por el CEC respecto a la seguridad y bienestar de los pacientes participantes o de otros elementos que éste considere pertinentes. No obstante, tratándose de un ensayo clínico multicéntrico internacional, el CEC deberá adaptarse a los plazos de las reuniones del Comité Directivo, a menos que esté interesado solamente en informaciones locales, en cuyo caso deberá solicitar las informaciones específicas al investigador principal.

INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD (DSUR)

El DSUR (*Development Safety Update Report*)⁵ es un informe de seguridad estandarizado cuya Guía fue desarrollada por ICH y publicada en agosto de 2010. La EMA lo implementó al mes siguiente y la FDA, 1 año más tarde. La Guía es un documento de 31 páginas que detalla cómo el patrocinador debe redactar el informe periódico de seguridad de los productos farmacológicos o biológicos que estén en desarrollo bajo su responsabilidad. Este informe es obligatorio, independientemente de si el producto está registrado o no.

El DSUR debe entregar información de seguridad respecto a todos los ensayos clínicos en curso y otros estudios que estén siendo conducidos o hayan sido completados durante el período de revisión correspondiente. Por lo tanto, incluyen:

- Ensayos clínicos de fase I - III donde se administra el producto objeto del informe.

⁵ ICH Guideline - Development Safety Update Report - E2F.
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/development-safety-update-report.html>

- Ensayos clínicos con productos comercializados utilizados en las indicaciones para las que fueron registrados (fase IV).
- Uso terapéutico de un fármaco en desarrollo (ejemplos: programa de acceso expandido, programa humanitario o compasivo, uso individual en caso de emergencia).
- Ensayos clínicos conducidos con el objeto de fundamentar cambios en el proceso de manufactura de un fármaco.

El DSUR también debe incluir hallazgos importantes pertinentes a la seguridad del producto en desarrollo, los que incluyen:

- Estudios observacionales o epidemiológicos
- Estudios no-clínicos (toxicológicos o *in vitro*)
- Cambios en la manufactura o microbiológicos
- Estudios publicados recientemente en la literatura científica
- Ensayos clínicos cuyos resultados hayan indicado ausencia de eficacia y que puedan impactar la seguridad de los pacientes (ejemplo: empeoramiento de la condición clínica de una enfermedad de mal pronóstico)
- Hallazgos de seguridad relevantes provenientes de cualquier fuente sobre productos de la misma clase terapéutica
- Estudios clínicos conducidos por un socio con quien hay acuerdos contractuales de co-desarrollo del producto objeto del DSUR.

Para determinar la fecha cuando se debe generar el DSUR de un producto en desarrollo se debe primero determinar la "Fecha de Nacimiento del Desarrollo Internacional" (DIBD - *Development International Birth Date*) que corresponde a la fecha en que se otorgó al patrocinador la primera autorización para conducir un ensayo clínico con el producto en cualquier país en el mundo.

El principal destinatario del DSUR es la autoridad regulatoria de cada país, quien debe recibirlo al menos anualmente. La autorización del uso provisional del producto sin registro

TABLA de CONTENIDOS del DSUR

Introducción

Estado de registros en el mundo

Acciones por motivos de seguridad en el período

Cambios en la información de referencia de seguridad

Inventario de los Ensayos Clínicos en curso y completados

Exposición Acumulativa Estimada

Durante el desarrollo

Durante la comercialización

Listados y Tablas de resumen de los datos de seguridad

Hallazgos importantes en los ensayos clínicos durante el periodo del informe

Hallazgos de seguridad identificados en estudios no intervencionales

Otras informaciones de seguridad de ensayos o estudios clínicos

Hallazgos de seguridad durante la comercialización

Datos no clínicos

Literatura

Otros DSUR

Ausencia de eficacia

Información específica de regiones

Información de último momento (*late-breaking*)

Evaluación global de la seguridad

Resumen de riesgos importantes

Conclusiones

Anexos al DSUR

sanitario que emite el ISP establece en su Resolución que el titular se compromete a remitir el DSUR periódicamente. Es importante recordar que no es un informe que se genera en función de los tiempos de un ensayo clínico en particular, sino en función del DIBD del producto.

La Tabla de Contenidos del DSUR está predeterminado en la guía ICH-E2F (ver recuadro).

El punto 3 de la Tabla de Contenidos se refiere a acciones que pudiesen haber sido tomadas por diferentes entidades (CEC, ISP) en conexión con alguna evaluación de la seguridad. Por ejemplo:

- Rechazo de autorización de un ensayo clínico por razones éticas o de seguridad;
- Suspensión completa o parcial de un ensayo clínico en curso o término anticipado de éste por razones de seguridad o por ausencia de eficacia;
- Retiro del producto en investigación o su comparador por fallas en su manufactura, etiquetado, información al paciente, etc.;
- Rechazo de la solicitud de registro para la indicación propuesta, incluyendo retiro voluntario de la solicitud de registro.

Para facilitar la generación de este informe, la guía de ICH ofrece plantillas para completar las diferentes tablas y listados exigidos por el informe.

Finalmente, el Anexo C es un ejemplo ficticio del punto 19: “Resumen de riesgos importantes”, preparado durante 3 años consecutivos.

RE-CONSENTIMIENTO INFORMADO

Existen situaciones que pueden ocurrir durante la conducción de un ensayo clínico que tengan como consecuencia el que los participantes voluntarios deban pasar por el proceso de renovar el consentimiento informado que otorgaron inicialmente.

La primera situación está prevista en las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, conocida como pautas CIOMS, las que, en su Pauta 6, indican que “los patrocinadores e investigadores tienen el deber de renovar el consentimiento informado de cada sujeto si se producen cambios significativos en las condiciones o procedimientos de la investigación o si aparece nueva información que podría afectar la voluntad de los sujetos de continuar participando”.

La misma Pauta 6 indica que “los patrocinadores e investigadores tienen el deber de renovar el consentimiento informado de cada sujeto en estudios longitudinales de larga duración, a intervalos predeterminados, incluso si no se producen cambios en el diseño u objetivos de la investigación”. Esta recomendación es sin duda razonable y, aunque los ensayos clínicos son raramente muy extendidos en el tiempo, hay excepciones donde debe aplicarse. La definición de lo que se entiende por “larga duración” es una materia que puede prestarse a interpretación. Si un protocolo prevé un seguimiento prolongado (6 meses, 1 año o más) y no planifica renovar el consentimiento, el Comité Ético Científico sería la entidad indicada para establecer esta exigencia al momento de aprobar la realización del ensayo, si así lo juzgara necesario.

La segunda situación es común en estudios epidemiológicos y tal vez menos común en el marco de los ensayos clínicos: no es infrecuente que durante el desarrollo de éstos se establezcan serotecas, bancos de tejidos u

otras muestras biológicas, que son transportadas a un laboratorio de mayor complejidad para realizar estudios más sofisticados, con un objetivo claramente predefinido en el protocolo.

Un ejemplo que se ha vuelto habitual es el de estudios fármaco-genómicos que se plantean como objetivos secundarios durante un ensayo clínico y que buscan confirmar hipótesis planteadas en el marco de la Medicina Personalizada, muy en boga en estos tiempos. Estas muestras se toman luego de haber obtenido el consentimiento informado de los pacientes (muchas veces se utiliza un formulario aparte y específico para este objetivo). Posteriormente pueden surgir nuevas ideas que planteen la necesidad de hacer otros estudios sobre las mismas muestras almacenadas, para los cuales los pacientes no consintieron su uso. Esta situación está prevista en varias guías y recomendaciones internacionales. Las Pautas CIOMS abordan el tema en la Pauta 4, en el subtítulo *Uso secundario de registros de investigación o de muestras biológicas*.

El Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, en su recomendación adicional de 2006, se pronunció específicamente sobre la investigación con materiales biológicos de origen humano⁶. Su Capítulo VI – *Uso de Material biológico en proyectos de investigación*, dice:

- Regla general: Solo se debe realizar investigación en materiales biológicos en la medida que se ajustan al consentimiento otorgado por la persona involucrada. La persona involucrada puede establecer restricciones al uso de sus materiales biológicos.
- Materiales biológicos identificables:
 - o Si el propósito de la investigación no se ajusta al consentimiento inicial, se deben emprender esfuerzos razonables para contactar a la persona con el fin de obtener su consentimiento para el uso propuesto.
 - o Si el contacto no se consigue, a pesar de los esfuerzos, estos materiales biológicos sólo pueden usarse en investigación si se cumplen las siguientes condiciones sujetas a una evaluación independiente:
 - La investigación aborda un importante asunto de interés científico.
 - Los objetivos de la investigación no se alcanzarían razonablemente al menos que se utilicen los materiales biológicos para los cuales se obtuvo el consentimiento informado.
 - No hay evidencia de que la persona involucrada se ha opuesto expresamente a tal uso para investigación.

Esto es solo un fragmento de la Recomendación. Es aconsejable leerlo integralmente en el caso de enfrentarse a una situación de esta naturaleza.

RUPTURA DEL CÓDIGO - APERTURA DEL CIEGO

Todo protocolo de un ensayo clínico, cuyo diseño conlleva el ciego o enmascaramiento del producto asignado a cada participante (experimental o control), debe especificar el procedimiento mediante el cual el ciego es abierto en caso necesario (ICH-E6: 6.4.8). Este procedimiento debe quedar explícitamente detallado en un POE, el que debe estar disponible en todo momento. Copias de este documento deben estar disponibles en el Archivo del

⁶ Council of Europe. Recommendation on research on biological materials of human origin. http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/Rec_2006_4.pdf

Ensayo Clínico en las oficinas del patrocinador (y CRO, cuando ello aplique) y de los investigadores (ICH-E6: 8.2.17).

RAZONES Y MÉTODOS

Las razones válidas para romper el código de un paciente en particular deben estar descritas en el protocolo. Muchas veces la redacción es un poco vaga y se limita a establecer que la necesidad de abrir el ciego puede presentarse en situaciones excepcionales donde conocer los medicamentos que el paciente está recibiendo puede influir en el manejo de su condición. En realidad, estas situaciones son raras e incluso en caso de una sospecha de intoxicación por sobredosis, a menos que exista un antídoto, la información no es de mucha utilidad pues el manejo del cuadro es genérico para este tipo de situaciones.

Los métodos utilizados para romper el código son de dos tipos: uno, el más antiguo y simple, consiste en preparar un conjunto de sobres sellados, uno para cada paciente. Estos sobres quedan habitualmente a cargo del personal de farmacia quien se encarga de cumplir con el POE y de no abrir el ciego innecesariamente. Un sistema derivado de éste, pero un poco más sofisticado, es el de envases especiales que tienen una parte de la etiqueta cubierta y sellada, que se puede retirar y rasgar para acceder a la información. La integridad de estos sobres o envases debe ser verificada por el monitor en sus visitas a terreno.

El otro método utiliza tecnologías de Sistemas de Voz o Sistemas *Web* Interactivos. Estos tienen la ventaja de que la ruptura del código queda inmediatamente documentada y se puede verificar al instante, a través de un cuestionario que se debe contestar al hacer la solicitud, si las razones para abrir el ciego son válidas.

Lo importante es recordar que la técnica del ciego o enmascaramiento de los tratamientos es una de las grandes fortalezas metodológicas de los ensayos clínicos, que le permite llegar a conclusiones robustas sobre la eficacia de un fármaco. Implementar esta técnica no es fácil ni mucho menos barato. En consecuencia, el ciego es un atributo del estudio que debe protegerse durante toda su realización y no debe infringirse salvo en situaciones excepcionales, debidamente justificadas.

En relación con las decisiones de quebrar el código de asignación de tratamiento en los ensayos ciegos, es que los CEC:

- Deben asegurarse que los términos en que están redactadas las condiciones de ruptura del código en el protocolo propuesto son claras y aceptables.
- Deben discutirse con el investigador principal **antes** del inicio del estudio (y durante su ejecución) la naturaleza y la frecuencia de los eventos adversos serios que se puede anticipar que serán observados (basados en datos epidemiológicos, toxicidad del fármaco, gravedad de la patología, etc.).
- Deben apoyarse en los DMC, cuya opinión puede ser solicitada frente a dudas de este tipo.

REPORTES DE SEGURIDAD CIEGOS O ABIERTOS

En el pasado, las agencias regulatorias no exigían la ruptura del código en los reportes expeditos (antes de 15 o 7 días) de casos individuales de SAE.

Sin embargo, en los últimos años esto ha cambiado y las agencias regulatorias no aceptan más reportes ciegos. Esta mudanza está asociada a varios elementos: inicialmente, una mayor preocupación por mejorar los procesos de análisis del riesgo/beneficio de manera continua, lo que fue de la mano con el aumento de la constitución de DMC (que eran escasos y hoy son la regla) y también con el progreso tecnológico observado en las capacidades de las bases de datos de fármaco-vigilancia (por ejemplo: antiguamente los que accedían a la base de datos veían todo o no veían nada; hoy, se puede tener acceso diferenciado y auditable).

El progreso, como siempre, mejora las cosas, pero también las complica. Por ejemplo, si en un ensayo clínico se prevé la ocurrencia frecuente de SAE, la ruptura del código tornará el ciego inútil, lo que podría poner en duda los resultados del estudio. Las agencias reguladoras han propuesto opciones para evitar esta dificultad, las que no han sido armonizadas, creando alguna confusión. Un connotado experto en fármaco-vigilancia comenta este tema en su *blog*, que pueden visitar los interesados en profundizar el asunto⁷.

Como conclusión, lo recomendable es que sea el patrocinador/CRO quien rompe el código para los efectos de redactar el reporte de seguridad a la autoridad sanitaria o al DMC y que los investigadores y sus equipos deban mantenerse ciegos para no introducir sesgos en el estudio.

⁷ Bart Cobert - Breaking the blind in clinical trials - reporting to health authorities, investigators, IRBs - Ethics Committees. <http://www.c3ihc.com/blog/breaking-the-blind-in-clinical-trials-reporting-to-health-authorities-investigators-irbsethics-committees/>