

FASE DE EJECUCIÓN

INFORMES PERIÓDICOS

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

- **Informes de análisis intermedarios** 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, complejidad y 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 intermedarios 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 intermedarios se justifican más fácilmente cuando la duración del ensayo clínico se extiende bastante en el tiempo y los resultados son esperados, ya sea con gran optimismo, ya sea con cierta inquietud. Ellos permiten, a veces, dilucidar la incertidumbre antes de lo planificado, pero a cambio de no poco esfuerzo, costos adicionales, sin contar que muchas veces la conclusión es que el ensayo debe simplemente continuar. Es así como, el protocolo puede establecer un análisis intermedario para ser efectuado en el momento que se hayan observado un número determinado de desenlaces (por ejemplo, 50% de los desenlaces 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 las informaciones que les presenta el estadístico responsable del estudio. Al final de la reunión, el DMC se pronuncia respecto a los resultados presentados y emite recomendaciones sobre la continuidad del ensayo clínico.

El informe que emite el DMC no trae 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 PERIÓDICOS DEL PROGRESO DEL ENSAYO

Este informe puede ser fácilmente generado 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, si 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 éste 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. Normalmente, 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 conformarse 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*)¹ es un informe de seguridad estandarizado cuya guía fue desarrollada por ICH y publicada en agosto 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.
- 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.

¹ ICH Guideline - Development Safety Update Report - E2F.
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/development-safety-update-report.html>

El DSUR también debe incluir hallazgos significativos 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 en qué fecha 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 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

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 significativos 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 DSURs

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

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

Existen situaciones que pueden ocurrir durante la conducción de un ensayo clínico que pueden traer como consecuencia que los participantes voluntarios deban pasar por el proceso de renovar el consentimiento 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, sin embargo, no es infrecuente que durante el desarrollo de éstos se establezcan serotecas, bancos de tejidos u otras muestras biológicas, las que son transportadas a un laboratorio de mayor complejidad para realizar estudios más sofisticados con un objetivo claramente predefinido en el protocolo.

El 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 separado y específico para este objetivo). Lo que

puede ocurrir posteriormente es que nuevas ideas surjan 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 de materiales biológicos de origen humano ². 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 usando materiales biológicos para los cuales el consentimiento puede ser obtenido
 - No hay evidencia 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 desvelado en caso de ser esto necesario (ICH-E6: 6.4.8). Este procedimiento debe quedar explícitamente detallado en un POE, el que debe estar operacional a cualquier momento. Copias de este documento deben estar disponibles en el Archivo del Ensayo Clínico en las oficinas del Patrocinador (y CROs, 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

² 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

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 que se puede verificar al instante, a través de un cuestionario que se debe contestar al hacer la solicitud, si las razones para decidir 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 CECs:

- 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 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 SAEs. 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 DMCs (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 SAEs, la

ruptura del código tornará el ciego inútil, lo que podría poner en cuestión los resultados del estudio. Las agencias reguladoras han propuesto opciones para evitar esta dificultad, las que no han sido armonizadas, todo lo cual ha traído alguna confusión. Un connotado experto en fármaco-vigilancia comenta este tema en su blog, el que pueden visitar los interesados en profundizar el asunto³.

Como conclusión, podemos decir que 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 deben mantenerse ciegos para no introducir sesgos en el estudio.

³ 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/>