

# Durante el Ensayo Clínico. Etapa II

María de la O Fernández  
CRA General Medicines  
Novartis Farmacéutica S.A.



# Durante el ensayo clínico. Etapa II

---

- Aleatorización
- Informes de acontecimientos adversos graves
- Documentación de datos en la historia clínica

# Aleatorización

---

ICH-BPC: “*Proceso de asignar a los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o control utilizando el azar para determinar las asignaciones con el fin de reducir el sesgo”.*

ICH-BPC: Cegamiento: “*Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen la asignación del tratamiento”.*

¿Por qué?: El sesgo puede influenciar el resultado del ensayo e incluso comprometer la validez de los datos y las conclusiones.

La aleatorización y el cegamiento se utilizan para minimizar el sesgo potencial y son característicos de ensayos clínicos bien controlados.

# Aleatorización

---

Primer ensayo aleatorizado: 1747 (James Lindt)

“ Tratamiento del escorbuto”

6 grupos de 2 pacientes:

- zumo de limón y naranja
- cidra
- vitriolo
- vinagre
- nuez moscada
- agua de mar

# Aleatorización

---

Mecanismos de aleatorización:

Dependen del diseño y propósito del estudio.

Los más utilizados ...

- Bloques de medicación: asignación de la medicación empezando por el n<sup>o</sup> de aleatorización más bajo
- Mediante sistema telefónico: asignación de un n<sup>o</sup> aleatorio.

# Aleatorización

---

Tipos de cegamiento:

- Ensayo abierto: investigador, paciente y sponsor conocen el tratamiento asignado
- Simple ciego: paciente no conoce el tratamiento asignado. Investigador y sponsor sí
- Doble ciego: Paciente, investigador y sponsor no conocen el ttt asignado.

En este caso la asignación de tratamiento a un nº de aleatorización la realiza una empresa externa al sponsor.

(variante: sponsor si conoce ttt asignado)

# Aleatorización

---

Nº de medicación se corresponde con una rama de tratamiento (depende del protocolo).

Sobres / Códigos de randomización: asignación.

- Permanecen cerrados durante el ensayo (1 copia en el centro, 1 copia en el sponsor)
- La asignación del tratamiento se abre una vez realizado el análisis de datos.

# Aleatorización

---

Es obligación del investigador ...:

- seguir los procedimientos de asignación aleatoria del ensayo
- en ensayo ciegos asegurarse de el código solamente se abre en conformidad con el protocolo.
- documentar y notificar al sponsor cualquier apertura prematura del código (ej. ruptura accidental, SAE ..)

# 9.- Durante el ensayo clínico. Etapa II

---

- Aleatorización
- Informes de acontecimientos adversos graves
- Documentación de datos en la historia clínica

# Informes de Acontecimientos Adversos graves

---

ICH-BPC – AE: *“Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que NO necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento”.*

Por tanto un AE puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo hallazgos anormales de laboratorio), síntoma o enfermedad.

# Informes de Acontecimientos Adversos graves

---

ICH-BPC – SAE: *Cualquier ocurrencia médica desfavorable que a cualquier dosis:*

- *resulta en fallecimiento*
- *amenaza la vida*
- *requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización ya existente*  
*(no aplica a hospitalizaciones programadas previo ensayo)*
- *da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa*
- *ó es una anomalía congénita/defecto de nacimiento*

*Puede o no tener relación con la medicación del estudio*



# Informes de Acontecimientos Adversos graves

---

Valoración de la relación de causalidad:

EL SAE puede considerarse:

No sospechoso de estar relacionado con la medicación de estudio

Sospechoso de estar relacionado con la medicación de estudio

A tener en cuenta:

- Intervalo de tiempo entre la aparición del SAE y la administración de la medicación del estudio
- Efecto de otros fármacos u otros tratamientos
- Efecto de la patología del estudio
- Efecto de otras patologías co-existentes

# Informes de Acontecimientos Adversos graves

---

Si un SAE es:

Serio

Sospechoso

Inesperado (no especificado en IB o ficha técnica)

...se debe emitir un Investigator Notification para:

- Mantener a resto de investigadores informados sobre temas de seguridad
- Permitir a Novartis cumplir con los requerimientos reguladores

*.... Ello no necesariamente significa que el SAE fuese causado por la mediación del estudio.*

# Informes de Acontecimientos Adversos graves

---

Requerimientos reguladores:

Sponsor es el responsable de reportar IN a autoridades sanitarias:

- Muerte o amenaza la vida: 7 días + 8 días de follow-up
- Resto: 15 días.

Y a resto de investigadores del ensayo.

El investigador es el responsable de notificar los SAEs sospechosos a su comité ético local

# 9.- Durante el ensayo clínico. Etapa II

---

- Aleatorización
- Informes de acontecimientos adversos graves
- Documentación de datos en la historia clínica

# Documentación de datos en la historia clínica

---

ICH-BCP: Datos Fuente: *“Toda la información en registros originales y copias certificadas de los registros originales de los hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un estudio clínico necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio.”*

Los datos fuente está contenidos en los DOCUMENTOS FUENTE.

Ej: historia clínica o copias certificadas de la misma, resultados de laboratorio, placas de rayos X, diarios de paciente, etc.

# Documentación de datos en la historia clínica

---

Los documentos fuente son el PRIMER registro de información (*datos fuente*) por lo que deben ser:

- **ATRIBUIBLES:** mediante fecha y firma (idem con la correcciones) deben permitir seguir una trazabilidad.
- **ORIGINALES:** debe ser el primer registro.
- **PRECISOS**
- **CONTEMPORÁNEOS:** Registro al momento de la observación
- **LEÍBLES** y registrados en un medio permanente (ej. copia ECGs)

# Documentación de datos en la historia clínica

---

En el caso de registros informatizados se deben cumplir los mismos requisitos y además:

- Tener un sistema de seguridad para evitar pérdidas de información
- Tener un sistema de acceso (usuario – contraseña)
- Un registro de audit trail (quién y cuándo se hacen los cambios)

# Documentación de datos en la historia clínica

---

La investigación clínica requiere un registro de información mayor que el requerido en la práctica clínica habitual.

Ello incluye todos los datos fuente que permiten verificar:

- Criterios de inclusión/exclusión
- Datos de eficacia y seguridad específicos del protocolo
- Otra información potencialmente relevante para la seguridad del paciente: medicación concomitante, efectos adversos, etc

Registro de los datos para el ensayo en mismos documentos que los utilizados en práctica clínica habitual (no plantillas)

# Documentación de datos en la historia clínica

---

H. Clínica previa al ensayo clínico debe estar disponible para verificar criterios inclusión/exclusión

En el caso de pacientes derivados:

- Obtener copias certificadas de la historia clínica
- Si no posible: realizar una anamnesis del paciente previa a la inclusión

*SI NO HAY SUFICIENTE INFORMACIÓN PARA VERIFICAR LA ELEGIBILIDAD DEL PACIENTE SEGÚN CRITERIOS DEL PROTOCOLO, EL PACIENTE NO PODRÁ SER INCLUÍDO.*

# Documentación de datos en la historia clínica

---

Es obligación del sponsor ...:

- Asegurarse que esté especificado en el protocolo o en otro acuerdo escrito que el investigador permite el acceso directo a los documentos fuente para la monitorización, auditorías e inspecciones.
- Verificar que cada sujeto haya dado su consentimiento para que se tenga acceso directo a sus registros médicos originales durante la monitorización, auditoría o inspección.