

## FASE PREPARATORIA

Esta es la fase principal de cualquier ensayo clínico. Este periodo de preparación tiene una duración variable; ya que depende, entre otros, de la complejidad de la patología, del tratamiento a realizar, del tipo de fármaco en desarrollo, de los objetivos a fijar, así como de los resultados analizados de los estudios previos y la experiencia del equipo investigador en ensayos de este tipo.

En general, la industria farmacéutica, tiene una extensa experiencia en la realización de ensayos clínicos, por lo que muchas de estas tareas están estandarizadas y cuentan con modelos prediseñados. La contabilidad es especialmente importante para todo tipo de fármacos, sin embargo queremos ejemplificar a través de productos oncológicos, cuyo estudio tendrá un diseño de Formularios de Registro de Datos (CRF, por su sigla en inglés) que suele ser el mismo para registrar los datos demográficos, los antecedentes clínicos (propios de la patología), los eventos adversos (por ejemplo, los productos antineoplásicos), la contabilidad de los fármacos administrados (por ejemplo vía endovenosa), etc. Los CRFs sólo necesitarán las modificaciones puntuales que determine el protocolo final, lo que dependerá del objetivo, criterios de inclusión y exclusión, procedimientos y fase del estudio. En estos casos, la concepción de los documentos necesitará menos tiempo que si se comenzara de cero. Incluso el protocolo puede ser escrito a partir de un modelo pre-llenado. La Universidad de California muestra en su sitio web modelos de protocolos para diferentes tipos de ensayos clínicos (ver en: <http://hub.ucsf.edu/protocol-development>). En base a la idea del diseño del protocolo y sus objetivos, el investigador pueden realizar la búsqueda de las herramientas necesarias que están disponibles como ayuda en su etapa de preparación de un ensayo clínico.

## REDACCIÓN DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO SIGUIENDO BPC ICH-E6

Como ya mencionamos anteriormente, el documento ICH-E6 es el texto de Buenas Prácticas Clínicas de referencia (GCP, por su sigla en inglés). El capítulo 6 de ICH-E6 es una guía detallada de las secciones que debe contener cualquier protocolo de ensayo clínico. Es altamente recomendable seguir la guía, desarrollar todas las secciones, incluso mantener el orden propuesto. Informaciones que no caben naturalmente en ninguna sección, se recomienda incluirlos en anexo. Hay que tomar cuidado en no llenar el protocolo de detalles que no son exigidos aquí, en particular, descripciones de actividades que son materia de procedimientos operativos estándar, los que deben estar descritos en documentos separados (ver Anexo 1 POE Redacción del protocolo del ensayo clínico).

El protocolo de un ensayo clínico es un documento esencialmente metodológico: define el objetivo, el perfil de los pacientes que participarán, el diseño, los tratamientos a comparar, el desenlace principal, cómo se medirá este desenlace, cómo se evaluará la eventual toxicidad de los tratamientos, cómo se supervisará la calidad de los datos recogidos, cómo se analizarán los datos, etc. El documento es bastante claro al explicar los contenidos de cada sección, por lo que no lo revisaremos en detalle. A continuación, describiremos algunos puntos de secciones claves en los que vale la pena profundizar:

- **Información General:** aquí aparecen informaciones administrativas bastante simples. Sin embargo, algunas personas se confunden respecto al concepto de “patrocinador”. Si surge alguna duda, conviene consultar la definición que viene al inicio del documento ICH-E6 y la que establece el Reglamento de la ley 20.120 (Decreto 114). El patrocinador de un ensayo clínico, en el marco del desarrollo de un nuevo fármaco, financiado con fondos públicos a

través de fondos concursables, es la institución que se adjudicó los fondos, la que debe tener responsabilidad jurídica y contar con un seguro contra terceros.

- **Antecedentes:** según ICH-E6, en esta sección debemos encontrar un “resumen de los hallazgos provenientes de los estudios no-clínicos que potencialmente tienen significancia clínica y de estudios clínicos que son relevantes para el estudio.” Existe en algunos investigadores una tendencia a redactar extensos textos para justificar, con datos de ciencia básica o con argumentaciones epidemiológicas generales, el ensayo clínico propuesto. Esto debe reducirse al mínimo, pues se entiende que el producto experimental está dirigido a una patología relevante que ya ha dado muestras de gozar de ciertas propiedades que han sido comprobadas en las fases tempranas de su desarrollo. Además, ICH-E6 prevé la existencia de otro documento: el *Brochure del Investigador*, (para más detalles, ver capítulo 7 de ICH-E6). Este documento compila de manera muy detallada toda la información actualizada disponible sobre el desarrollo pre-clínico, clínico (fases previas I y II) y farmacéutico del producto en estudio, de tal manera que, en la práctica, la sección de “Antecedentes” del protocolo debe comenzar con un buen resumen del *Brochure* que sintetice el perfil de eficacia y toxicidad actual del tratamiento experimental. Ahora bien, lo que el *Brochure* no contiene y debe desarrollarse claramente en esta sección del protocolo es la justificación del tratamiento-control escogido (sea un placebo o un comparador de referencia), del desenlace principal escogido, de los supuestos respecto a la tasa de eficacia del tratamiento-control, así como su perfil de seguridad. Referencias a revisiones sistemáticas y meta-análisis respecto a estos puntos son recomendables.
- **Objetivos del estudio:** todo ensayo clínico tiene un objetivo principal y uno o más objetivos secundarios. El **objetivo principal** de un ensayo clínico es evaluar la eficacia del tratamiento experimental comparándola con la eficacia de un tratamiento-control. Hay ensayos clínicos que pueden tener como objetivo principal demostrar la no-inferioridad o la equivalencia respecto a un tratamiento de referencia, la interacción con otros fármacos, etc. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos evalúa la superioridad de un nuevo fármaco (o, de manera genérica, la superioridad de una nueva intervención).

Los **objetivos secundarios** pueden ser varios. Con frecuencia consisten en evaluar la tolerancia, la aceptabilidad, la presencia de potenciales marcadores genéticos, etc.

- **Diseño del estudio:** el documento de BPC ICH-E6 es algo parco en esta sección que, por su importancia, vamos a comentar con más detalle. Recomendamos en este punto leer la guía CONSORT (*Consolidated Standards for Reporting Trials*), disponible en el sitio web <http://www.consort-statement.org/>, en particular, el documento *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration document*. Existe una traducción al español de algunos documentos (ver en: <http://www.consort-statement.org/downloads/translations>), pero no del documento indicado arriba, que es más extenso, trae ejemplos y es mucho más rico en contenidos. Se recomienda consultar el sitio web directamente, pues la guía se revisa regularmente y ya ha sido modificada producto de estas revisiones.

En esta sección del protocolo hay que definir aspectos cruciales de su diseño:

- El diseño más común es el de 2 ramas paralelas, pero hay otros, cómo el de 3 o más ramas, el diseño cruzado (cross-over, en inglés), plan factorial, clusters, etc.
- La definición del desenlace (*endpoint* o *outcome*, en inglés) principal debe ser exhaustiva, esto es, no debe dejar ningún espacio a la ambigüedad o a diferentes

interpretaciones que puedan tener los investigadores. No basta decir que el desenlace es “infarto al miocardio”, debe especificarse quién, cuándo y cómo se efectuará dicho diagnóstico de manera que tenga validez interna y externa.

- Tampoco es suficiente declarar que el ensayo será aleatorizado. Es necesario explicar el mecanismo mediante el cual se realizará la asignación aleatoria del tratamiento a los grupos (experimental y control), en especial, se debe describir cómo se garantizará que el código de aleatorización se mantendrá oculto y las situaciones en que será legítimo abrir el código.
- La descripción de los tratamientos (experimental y control) debe ser detallada: su formulación, vía de administración, posología, condiciones de almacenamiento, rotulado, etc. Si el tratamiento control es un fármaco comercializado, debe utilizarse respetando las condiciones de uso recomendadas por el fabricante (indicaciones, dosis, etc.) Si el control es un placebo se debe describir su contenido (excipientes, suero fisiológico, etc.)
- Si el ensayo será simple ciego, doble ciego, ciego para los evaluadores, u otra modalidad, debe quedar claramente descrito.
- En lugar de escribir un largo texto para explicar cómo se realizará el seguimiento de los pacientes en el tiempo, es recomendable contar con una tabla de seguimiento mostrando en el eje vertical (columnas) las intervenciones y las respectivas actividades a desarrollarse en cada visita del paciente (ejemplo: examen físico, exámenes de laboratorio, imagenología, biopsia, muestras para ser almacenadas, reporte de eventos adversos, solicitud de consentimiento, visitas médicas, exámenes clínicos, entre otros) y en eje horizontal (filas) la periodicidad de seguimiento de las distintas intervenciones realizadas (ejemplo: Día 0, Semana 1, Semana 4, etc.) En el siguiente gráfico se muestra un ejemplo de este tipo de tablas de seguimiento.

### Flujograma y Procedimientos



	Día 0	Día 30		Día 90	Día 120
Consentimiento	x				
Intervención		x			
Medición 1	x	x		x	x
Medición 2	x				x
Medición 3	x			x	x
Medición 4	x				x

**Gráfico 2. Modelo de seguimiento de los pacientes en un ensayo clínico.**

#### **Criterios de inclusión para la selección de pacientes al estudio.**

Los criterios de inclusión son los que permiten delinear el **perfil del paciente requerido**, en general, son condiciones positivas (el paciente tiene una patología o condición definida, confirmada por los exámenes de laboratorio establecidos, acepta voluntariamente participar, pertenece al rango de edad determinada, etc.)

- **Criterios de exclusión de pacientes al estudio:** son condiciones negativas que impiden al paciente participar pues aumentan el riesgo del paciente (no puede tener una alteración de función hepática o renal u otra, no puede haber recibido otro producto experimental en el pasado reciente, no puede estar recibiendo medicamentos que tengan interacción con los del estudio, etc.) Debe quedar definido las acciones a seguir si un paciente interrumpe el tratamiento.
- **Evaluación de la seguridad.** Se deben describir los eventos adversos (ver definiciones en ICH-E2A *Clinical Safety Management*) esperados con ambos tratamientos (experimental y control) y cómo serán detectados y manejados (esto implica la organización de un sistema de vigilancia y reporte oportuno de los eventos adversos serios a las instancias correspondientes indicadas en ICH-E2A).

## PROCEDIMIENTO

**Consideraciones estadísticas.** Se debe describir cómo se pretende analizar los datos, si se planea realizar algún análisis intermedio y, en ese caso, qué medidas de corrección se tomarán respecto al nivel de significación de los tests realizados. Un aspecto frecuentemente olvidado en esta sección es el que se refiere a los datos faltantes, ellos deben ser evitados y se deben establecer procedimientos para recuperarlos a tiempo y, en caso de ser irre recuperables, se debe definir cómo serán tratados en el análisis estadístico.

**Consideraciones éticas.** Una sección especial del protocolo es el que se refiere a los aspectos éticos del ensayo clínico en cuestión. No basta decir que se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes. Se debe elaborar respecto a todos los elementos pertinentes, por ejemplo, respecto a la necesidad de realizar el ensayo clínico, a la situación de “equipoise” que justifica el objetivo planteado, a la justificación de realizar el ensayo en una población vulnerable (cuando sea el caso), etc. El tema de las consideraciones éticas, es abordado con profundidad en el capítulo 5 “Aspectos éticos de la investigación”.

### Redacción del formulario de consentimiento informado según BPC ICH-E6

La redacción del formulario de consentimiento informado para un ensayo clínico es una actividad delicada que debe iniciarse una vez que el protocolo está suficientemente avanzado en sus líneas generales, pues se trata de redactar un documento que explique en palabras no técnicas la necesidad de realizar el ensayo clínico, los potenciales riesgos y beneficios y las actividades y compromisos que este involucra para el paciente, entre otros asuntos.

Centros con experiencia previa en ensayos clínicos y que han desarrollado **Procedimientos Operativos Estándar (POEs)** pueden tener una lista de verificación (*check list*) o una plantilla con los encabezamientos indicando los temas que deben ser abordados. Esto ayuda a no olvidar algún aspecto importante, también permite ocupar frases ya utilizadas y que resultaron adecuadas para comunicar a los voluntarios algunos conceptos difíciles de explicar (por ejemplo, la aleatorización, el ciego, el placebo).

**BPC establece que el formulario de consentimiento**, al igual que la conversación con el voluntario potencial, debe abordar 20 contenidos, lo que no hace fácil la tarea de redactar un documento simple y fácil de leer. Tal vez lo más difícil sea redactar los ítems sobre los posibles riesgos y beneficios que conlleva participar en el estudio.

Las Pautas de CIOMS (páginas 42 a 44) proponen un listado de 26 contenidos para ser abordados por el consentimiento informado. La mayoría de ellos se superponen con los indicados por BPC ICH-E6, pero CIOMS añade algunos. En el capítulo 5 sobre “Aspectos éticos de la investigación”, se describen en detalle los aspectos considerados en la redacción del consentimiento informado.