

I C B

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Aspectos que deben ser considerados en el diseño y evaluación de los protocolos de ensayos clínicos

Con el fin de ayudar al miembro de un Comité de Ensayos Clínicos o simplemente a un lector de publicaciones médicas a interpretar los datos de un nuevo protocolo o de una nueva publicación, en los últimos años se ha propuesto el uso de las llamadas listas-guía.^{1,2} Se trata de listas que tienen como objetivo servir de recordatorio de todos los elementos o apartados que deberían configurar un ensayo clínico modélico. En ellas se consideran todos los aspectos metodológicos y prácticos que se deberían tener en cuenta cuando se evalúa la pertinencia de un ensayo clínico. Estas listas también pueden ser útiles para los investigadores, a la hora de diseñar o de valorar un protocolo.

Características generales

Un procedimiento de evaluación sistemático debe tener un cierto grado de exhaustividad, pero también tiene que ser aplicable a la mayoría de las situaciones. Es evidente que estos dos propósitos son más un deseo que una realidad. En investigación clínica se pueden dar situaciones muy diversas. Las diferencias en los criterios de evaluación entre distintos observadores pueden conducir a decisiones diferentes –e incluso contradictorias– sobre un mismo protocolo. La aplicación de listas-guía pretende obtener una evaluación más homogénea. Sin embargo, se debe tener presente que todos y cada uno de los apartados no son aplicables como tales a todos los ensayos clínicos. En determinadas circuns-

tancias muchos apartados o bien no son pertinentes o bien no son relevantes.

Objetivos

La lista que se propone no debe sustituir los conocimientos y los criterios clínicos y metodológicos de un profesional. Únicamente pretende servir de recordatorio, ayudar a realizar una evaluación más homogénea y completa de los protocolos de ensayos clínicos con un método común y en definitiva mejorar la investigación clínica en nuestro medio. El documento que sigue ha sido elaborado a partir de otras listas-guía y de nuestra propia experiencia.

Las cuestiones recogidas en el mismo siguen la estructura que deben seguir los protocolos de ensayos clínicos de acuerdo con el proyecto de Real Decreto sobre ensayos clínicos que desarrolla el título III de la Ley del Medicamento.³

Información General

El primer apartado incluye cuestiones generales, que deben dar una primera orientación al miembro de un Comité de Ensayos Clínicos (o de un futuro Comité Ético de Investigación Clínica) cuando revise un protocolo. Las consideraciones a tener en cuenta para el examen de un protocolo sometido a la evaluación de un Comité de Ensayos Clínicos se refieren en el cuadro adjunto.

QUÉ DEBE CONSIDERAR UN COMITÉ DE ENSAYOS CLÍNICOS AL EXAMINAR LOS PROTOCOLOS PRESENTADOS:⁴

- 1) Título apropiado, que refleje los objetivos del ensayo.
- 2) Nombre genérico del fármaco(s), nombre comercial si ya está registrado, países en los que está comercializado, composición de la(s) especialidad(es) farmacéutica(s) evaluada(s), vía de administración y entidad elaboradora de la misma.
- 3) Persona, entidad o laboratorio promotor o patrocinador del ensayo clínico.
- 4) Monitor del ensayo.
- 5) Técnico farmacéutico responsable.
- 6) Investigador principal y colaboradores.
- 7) Hospitales o centros de salud participantes y número esperado de participantes en cada centro.
- 8) Fecha de elaboración del protocolo.
- 9) Grado de confidencialidad del mismo.

Resumen

Su no existencia no debe ser motivo para denegar un protocolo de ensayos clínicos, si bien a veces es pertinente incluir un resumen en las propuestas de protocolos. Obviamente un resumen no puede dar toda la información sobre un estudio clínico. Por eso, aunque necesariamente incompleto, el resumen debe ser preciso. El resumen debería incluir los siguientes apartados: (1) justificación y objetivo del estudio; (2) tipo de ensayo clínico según el objetivo (fase I, II, III o IV) y diseño global (controlado, con distribución aleatoria, con grupos paralelos, con grupos cruzados o bien secuencial) (3) desarrollo unicéntrico o multicéntrico del estudio y centro en el que se va a llevar a cabo; (4) características clínicas de los participantes; (5) variables de valoración en relación con el objetivo; (6) tratamiento(s) del grupo de referencia; (7) tratamiento(s) del grupo en estudio; (8) grado de enmascaramiento de los tratamientos (estudio abierto, a ciego simple o a doble ciego); (9) número de participantes, y (10) consideraciones escuetas sobre los errores de primera y segunda especie.

Justificación del estudio

La justificación del estudio tiene que ser breve. Como mínimo debe mencionar los conocimientos actuales (en el momento de diseñar el ensayo clínico) sobre el tema objeto de estudio, debe explicar las razones por las que se realiza el ensayo y debe especificar sus objetivos, es decir la(s) pregunta(s) que se plantea resolver.

Población estudiada

Este apartado debe describir como mínimo los siguientes aspectos: indicación terapéutica, origen de la población, criterios de inclusión, criterios de exclusión y métodos de reclutamiento de los participantes.

Estas cuestiones determinan en parte la validez interna del estudio, pero sobre todo determinan su validez externa, es decir la posibilidad de extrapolación de los resultados a la población general en la práctica clínica habitual. En principio, cuanto más estrictos son los criterios de inclusión, más homogénea es la población participante, pero menos extrapolables serán los resultados (se limita su validez externa).

Medidas de protección de los participantes

Un protocolo de un ensayo clínico debe especificar los pasos que se prevé seguir para obtener el consentimiento informado de los participantes: escrito u oral ante testigo, justificación del mismo, modelo de hoja de información específica para el paciente con la información mínima que se dará a todos los posibles participantes, así como modelo de hoja de consentimiento informado.

Además, debe describir los métodos que se van a aplicar para actualizar el consentimiento informado en caso de que el ensayo se alargue inesperadamente. También debe informar de cómo se protegerá la confidencialidad de los datos del enfermo. Además se deben proponer unos criterios de fracaso terapéutico claros con el fin de evitar que un paciente esté expuesto a un tratamiento ineficaz. Y al mismo tiempo, se deberá precisar un tratamiento de rescate cuando sea apropiado. Finalmente, se deberán adoptar medidas que permitan indemnizar a los sujetos incluidos en el ensayo en caso de sufrir daños como consecuencia de su participación.⁵

Tratamientos administrados

Los protocolos se deben acompañar de información básica sobre los fármacos investigados. Esta debe referirse a las propiedades químicas así como a los datos de la investigación preclínica, que deben incluir las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas, de toxicidad, teratogénica y carcinogénica. También se debe incluir información sobre la investigación

clínica desarrollada hasta el momento con el fármaco investigado. Además, debe existir una base científica para pensar que las modalidades terapéuticas o diagnósticas que se probarán en el ensayo tendrán al menos la misma eficacia que las alternativas ya disponibles.

El protocolo debe dar información sobre caracterización, justificación y ética de los tratamientos aplicados, tanto los de prueba como los de referencia (incluidos los placebos). También se deben indicar las características fisicoquímicas de los tratamientos en estudio (formas farmacéuticas y tipo de enmascaramiento si procede) y aportar información sobre la estabilidad de los mismos y sobre las condiciones de su conservación.

El protocolo debe informar de manera precisa de la pauta de dosificación y la vía de administración, así como de las situaciones en las que se debe suspender el tratamiento, posibles interacciones farmacológicas, tratamientos concomitantes autorizados y métodos para valorar el grado de cumplimiento de los tratamientos probados.

Parámetros de valoración

Los protocolos presentados a un Comité de Ensayos Clínicos deben especificar y justificar las variables que se van a medir, ya sean de tipo clínico o de laboratorio, y sobre todo la variable principal. Se deben definir con precisión los acontecimientos clínicos y las pruebas diagnósticas empleadas para su medición deben ser adecuadas y estar bien definidas.

Es conveniente que el protocolo describa el valor predictivo positivo y negativo de las pruebas diagnósticas utilizadas.^{6,7} En cualquier caso este aspecto debe ser evaluado, incluso si el protocolo no lo considera.

Es esencial que los métodos y técnicas empleados para la medición de las variables sean los apropiados. La validez del estudio y la aceptación de los resultados por las agencias reguladoras y la comunidad científica dependen de la idoneidad de los parámetros de valoración seleccionados. La validez es el grado de concordancia entre la estimación del efecto obtenido en el estudio y el verdadero parámetro poblacional que se pretende estimar. Un estudio tiene una buena validez interna cuando los grupos de estudio se han elegido de tal manera que las diferencias

observadas entre ellos en las variables dependientes estudiadas pueden atribuirse específicamente al efecto hipotético sometido a investigación.⁸

Diseño del ensayo

Como mínimo el protocolo debe especificar las siguientes cuestiones:

- fase de la investigación el fármaco estudiado (I, II, III o IV);
- si el ensayo clínico será unicéntrico o multicéntrico, nacional o internacional;
- si será de grupos paralelos o de grupos cruzados, (en caso de que no sea comparativo debe justificar la ausencia de grupo de comparación);
- si el tamaño de la muestra está predeterminado y cómo ha sido calculado, y
- los métodos de asignación aleatoria, incluyendo la técnica utilizada para asegurar la integridad del proceso de asignación, así como la asignación por bloques (si se utiliza).

El protocolo también debe justificar la relación existente entre el objetivo del estudio y la duración e intensidad o frecuencia de las visitas de seguimiento del enfermo.

Calendario de las visitas y de la recopilación de datos

Los protocolos de ensayos clínicos deben incluir información precisa sobre la duración total prevista del proyecto, así como sobre el calendario y la duración del estudio para cada participante. También deben especificar claramente la secuencia de visitas y exámenes a realizar, tanto los basales como los de seguimiento y finalización, la lista de los datos que se registrarán en cada visita y un modelo del cuaderno de recogida de datos. Asimismo, deben preverse las pérdidas de seguimiento y abandonos a lo largo del estudio (*drop-outs*).

Procesamiento y análisis de los datos

Este apartado debe incluir información sobre la manera cómo se ha determinado el número de participantes en el ensayo.⁹ De esta cifra, así como de la homogeneidad de la población participante y de la magnitud de las diferencias que se desea poner de manifiesto, dependen los niveles previstos de protección frente a los errores de primera y segunda especie (errores de tipo I y de tipo II).

Asimismo, el protocolo debe especificar el centro y grupo responsables de la codificación y el procesamiento informático de los datos, los métodos de entrada de los mismos, los criterios utilizados para decidir la finalización de la entrada de datos, los métodos de análisis y de seguimiento de los enfermos que no han seguido el tratamiento, las pruebas estadísticas descriptivas y analíticas –así como la justificación de su elección– y referencias bibliográficas sobre los métodos de análisis y descripción de los que previamente no habían sido publicados.¹⁰

En algunos protocolos se prevé un análisis «por intención de tratamiento». Consiste en analizar a todos los pacientes inicialmente incluidos en el ensayo, sin tener en cuenta las desviaciones del protocolo, como falta de cumplimiento, uso de medicación no permitida o retirada prematura. Esta orientación permite la comparación de los grupos de tratamiento en términos que corresponden más a la «vida real». Además, minimiza la posibilidad de introducir un sesgo porque se haya excluido a pacientes del análisis por razones que pueden estar directa o indirectamente relacionadas con la respuesta al tratamiento.¹¹

Recogida de información sobre acontecimientos adversos

Los protocolos de ensayos clínicos deben dar información sobre la estructura del cuestionario y deben incluir la hoja en la que se van a consignar los acontecimientos adversos. La recogida de estos datos se puede realizar con un cuestionario abierto o cerrado y con preguntas orientadas o espontáneas.

Además, se debe describir la manera cómo se evaluarán la intensidad y la gravedad de los efectos indeseables y los métodos o algoritmos que se van a aplicar para establecer su relación de causalidad con la exposición a los tratamientos estudiados. Asimismo, se deben especificar los criterios que se van a aplicar en caso de que sea preciso finalizar el ensayo clínico a causa de una reacción adversa y debe constar el compromiso de notificar los acontecimientos adversos graves o inesperados a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

UN ENSAYO CLÍNICO ES ADECUADO CUANDO:

- 1) Existe una razón científica válida para su realización y sus objetivos están bien definidos.
- 2) El diseño empleado permite dar respuesta a la(s) pregunta(s) formulada(s). El grupo de referencia es el adecuado para determinar el efecto del fármaco.
- 3) Los criterios de selección de los sujetos son los apropiados para asegurar que tienen realmente la enfermedad que se pretende estudiar. Asimismo, los criterios de exclusión se especifican de manera adecuada.
- 4) El método de asignación de los pacientes a los diferentes grupos de tratamiento permite que éstos sean comparables en relación a las variables más importantes. Para conseguirlo, es indispensable la asignación al azar, con o sin estratificación.
- 5) La variable principal es adecuada para la enfermedad o síntoma que se está estudiando.
- 6) Los métodos y técnicas analíticas de medición seleccionados para valorar la respuesta de los sujetos son adecuados y están bien definidos.
- 7) El número de pacientes incluidos es el necesario para alcanzar los objetivos del estudio. (Si el diseño es secuencial, no es estrictamente necesario determinar un número prefijado de pacientes).
- 8) Se especifican las medidas previstas para minimizar los sesgos. El protocolo del ensayo clínico debería describir los procedimientos usados para conseguirlo, tales como el enmascaramiento.
- 9) El proyecto incluye un método estadístico adecuado. Además, valora la validez externa y por tanto las posibilidades de extrapolar los resultados a la población general. Entre otras cosas, prevé el análisis de la comparabilidad de los grupos respecto a los valores basales en las variables pronósticas relevantes.
- 10) La recogida de información sobre acontecimientos adversos está especificada en el protocolo. (En su defecto, se incluyen en las hojas de recogida de datos).
- 11) En el protocolo se anticipan las pérdidas de seguimiento y el análisis final que de ellas se va a hacer.
- 12) El protocolo contiene un texto específico de consentimiento informado, ya sea oral ante testigo o escrito.
- 13) Se prevén medidas que permitan indemnizar a los sujetos incluidos en el ensayo en caso de que sufran daños como consecuencia de su participación.
- 14) Se garantiza la fiabilidad y veracidad de los datos en su realización.

Procedimientos para asegurar la calidad del ensayo

Aunque sea de una forma resumida, es conveniente dar información precisa sobre el control de calidad en la recogida de datos, los programas informáticos y los métodos de análisis previstos, así como los métodos y técnicas aplicados para asegurar la realización del estudio. También se debe describir el papel específico del monitor. En muchos ensayos está previsto hacer evaluaciones intermedias de los resultados; es

preciso describir su frecuencia, los métodos para realizarlas y los procedimientos aplicados para tomar decisiones que se deriven de las mismas, así como el nivel de protección frente a los posibles errores de tipo I que se puedan cometer en estas evaluaciones.

Documentos que se deben incluir en el protocolo

Además de lo especificado en los apartados anteriores, los protocolos deben acompañarse de los siguientes documentos:

- compromiso de los investigadores de cumplimiento de las normas aplicables a la investigación clínica en España;
- compromiso de enviar al Comité de Ensayos Clínicos (y en el futuro al Comité Ético de Investigación Clínica) toda la información relativa a la autorización, inicio, desarrollo, resultados y eventual publicación del ensayo clínico, y
- opcionalmente –y según la norma de cada centro– un informe sobre las condiciones económicas y contractuales que se pactan con el promotor.

Bibliografía

La bibliografía debe ser la estrictamente necesaria. Entre diferentes posibilidades es preferible seleccionar los trabajos de acceso más fácil.

Apéndices

En muchos casos se incluyen uno o más Apéndices junto al protocolo. En ellos se especifican análisis, métodos y definiciones especiales empleados en el estudio.

Bibliografía

1. Gardner MJ, Machin D, Campbell MJ. Use of check lists in assessing the statistical content of medical studies. *Br Med J* 1986;292:810-2.
2. Chalmers TC, Smith Jr H, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clinical Trials* 1981;2:31-49.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE, 306:38228-46, 1990 (22 de diciembre).
4. Huth EJ. Structured abstracts for papers reporting clinical trials. *Ann Intern Med* 1987;106:626-7.
5. Chalmers TC. Ethical implications of rejecting patients for clinical trials. *JAMA* 1990;263:865.
6. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clín (Barc)* 1988;90:779-85.
7. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (y II). *Med Clín (Barc)* 1988;91:177-83.
8. Porta M, Alvarez-Dardet C, Bolúmar F, Plasencia A, Velilla E. La calidad de la información clínica (I): Validez. *Med Clín (Barc)* 1987;89:741-7.
9. Porta M, Moreno V, Sanz F, Carné X, Velilla E. Una cuestión de poder. *Med Clín (Barc)* 1989;92:223-8.
10. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983;286:1489-93.
11. Makuch RW, Johnson MF. Dilemmas in the use of active control groups in clinical research. *IRB: A Review of Human Subjects Research* 1989;11:1-5.

Desde 1988 la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo ha organizado bianualmente una reunión de miembros de Comités de Ensayos Clínicos. La III Reunión, prevista para los días 4,5, y 6 de noviembre de 1992 en San Sebastián, tendrá como tema monográfico el Real Decreto sobre ensayos clínicos, que desarrolla la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. En ella se pretende informar sobre su contenido y plantear cuestiones de orden metodológico, organizativo y administrativo.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Esteve Colomé (Secretario), Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès, Emilio Vargas.

Comité de redacción: Xavier Carné, Esteve Colomé, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano.
Colaboradora: Inés Galende.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron - 08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109

El Boletín *ICB* es editado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.