

2. Manual del Investigador

Tema 2: Principios metodológicos esenciales en los ensayos clínicos

Q.F. Nestor J. Mallea Vizcarra

Responsable del Equipo de Trabajo de
Vigilancia de la Seguridad del Producto
/ SUDEC / DIIS

Instituto Nacional de Salud



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

Manual del Investigador

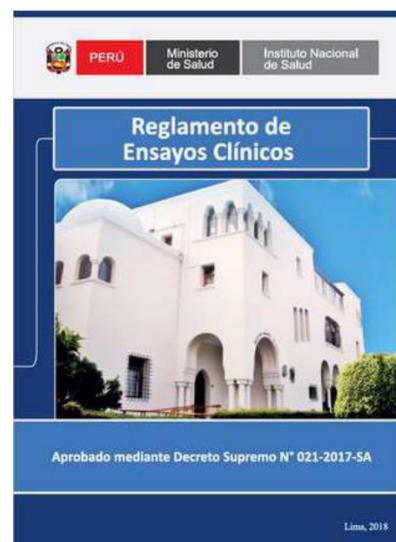
Investigator's Brochure (IB)

* Documento confidencial que describe con detalle y de manera actualizada datos físico-químicos y farmacéuticos, preclínicos y clínicos del producto en investigación

** Contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para el estudio de los medicamentos en investigación en el ser humano.

Objetivo:

Proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, información que permita comprender la razón de ser y el motivo de que sea necesario cumplir los aspectos claves del protocolo, tales como las dosis e intervalo y forma de administración, y procedimientos para monitorizar la seguridad.



* REGLAMENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS D.S. N° 021-2017-SA

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

ICH HARMONISED GUIDELINE

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE
E6(R2)

Current Step 4 version
dated 9 November 2016

** ICH E6 (R2)- GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE

INDICE DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR(ejemplo)

- Declaracion de Confidencialidad (opcional)
- Pagina de firmas (opcional)

1. Indice
2. Resumen
3. Introduccion
4. Propiedades Fisicas, Quimicas y Farmaceuticas, y Formulaciones
5. Estudios no clinicos
 - 5.1 Farmacologia No Clinica
 - 5.2 Farmacocinetica y Metabolismo del Medicamento en animales
 - 5.3 Toxicologia
6. Efectos en Humanos
 - 6.1 Farmacocinetica y Metabolismo del Medicamento en humanos
 - 6.2 Seguridad y Eficacia
 - 6.3 Experiencia durante la fase de comercialización
7. Resumen de datos y guia para el Investigador

Nota: Referencias sobre:

1. Publicaciones
2. Informes

Se deberan encontrar estas referencias al final de cada capitulo.
Apendices (si los hay)

Propiedades Físicas, Químicas, Farmacéuticas y Formulación

- Descripción de la sustancia del producto en investigación.
- Se debe incluir la fórmula química y/o estructural,
- Resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.
- Descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo excipientes y se justificará si fuera clínicamente relevante.
- Instrucciones para el almacenamiento y manejo de la forma de dosis.
- Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

Estudios No Clínicos

Antes de que un medicamento se pueda administrar en seres humanos, se debe investigar sus actividades farmacológicas in vitro e in vivo.

Objetivo: caracterizar los efectos tóxicos

- en los órganos diana
- dependencia de la dosis
- relación con el tiempo de exposición
- reversibilidad

Para estimar la dosis inicial en humanos e identificar los parámetros para monitorizar la seguridad en humanos,

BPL
ICH

Publicaciones de la OCDE sobre la higiene y la seguridad del medio ambiente

Serie sobre Principios de Buenas prácticas de laboratorio y verificación de su conformidad

Número 1

Principios de Buenas prácticas de laboratorio de la OCDE

(tras la revisión de 1997)

Dirección del Medio Ambiente

ORGANIZACION DE COOPERACION Y DESARROLLO ECONOMICOS

París 1998



HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS TRAINING NEWSROOM Search

Home \ ICH Guidelines \ All Guidelines

ICH Guidelines

The ICH topics are divided into the four categories below and ICH topic codes are assigned according to these categories.

Q

Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.

S

Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability, the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

E

Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.

M

Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

Buenas Prácticas de Laboratorio

ALCANCE:

- Para apoyar solicitudes de permisos de investigación o comercialización para productos regulados.
- Asegurar la calidad e integridad de los datos de seguridad.
- Esto incluye: medicamentos para uso humano, productos biológicos, cosméticos, productos médicos, dispositivos para uso humano, productos electrónicos, aditivos alimentarios y colorantes, medicamentos veterinarios, aditivos para piensos y productos de tabaco

Estudios que no están bajo el alcance de las BPL

- Estudios clínicos en humanos
- Investigación básica (estudios de farmacología no clínica para mecanismos de acción, eficacia)
- Estudios de toxicología de descubrimiento
- Evaluación farmacocinética no clínica que no forma parte de un estudio de BPL
- Bioanálisis de muestras para ensayos clínicos.

Estudios Preclínicos

A. TOXICOLOGÍA GENERAL

- Aguda
- Subaguda
- Crónica

B. TOXICOLOGÍA ESPECIAL

- Fertilidad
- Embriotoxicidad



Estudios de Toxicología Crónica



Match a la ruta de administración de los estudios clínicos



La duración puede ser desde 2 semanas hasta los 6 meses



Determinan el NOAEL



Determina las toxicidades limitantes de dosis



Determina la reversibilidad de los signos al retiro de la droga en investigación

La información proporcionada, si se conoce/está disponible, según sea el caso, puede incluir lo siguiente:

- Especies probadas.
- Número y sexo de los animales en cada grupo.
- Dosis unitaria (por ejemplo, miligramo/kilogramo (mg/kg)).
- Intervalo de dosis.
- Vía de administración.
- Duración de la dosis.
- Información sobre la distribución sistémica.
- Duración del seguimiento después de la exposición.
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos y tóxicos.
 - Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos.
 - Tiempo para la aparición/ocurrencia de efectos.
 - Reversibilidad de los efectos.
 - Duración de los efectos.
 - Respuesta a la dosis (dosis/respuesta).

ICH Guideline M3 (R2)

GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS



Pharmacology studies



Estimation of the First Dose in Human



Reproduction Toxicity Studies



Nonclinical Abuse Liability



Toxicokinetic and Pharmacokinetic Studies



Local Tolerance Studies



Carcinogenicity Studies



Other Toxicity Studies



Acute Toxicity Studies



Genotoxicity Studies



Immunotoxicity



Combination drug toxicity testing



Repeated Dose Toxicity Studies



Carcinogenicity Studies



Photosafety Testing

*** ICH S6 - PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS

ICH Guideline S7A

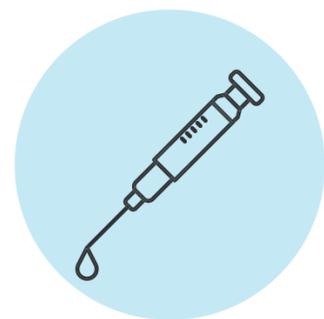
SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS S7A



CNS (Functional Observation Battery/Irwin Tests to Electrophysiology)



Respiratory



CV (hERG, Telemetry)



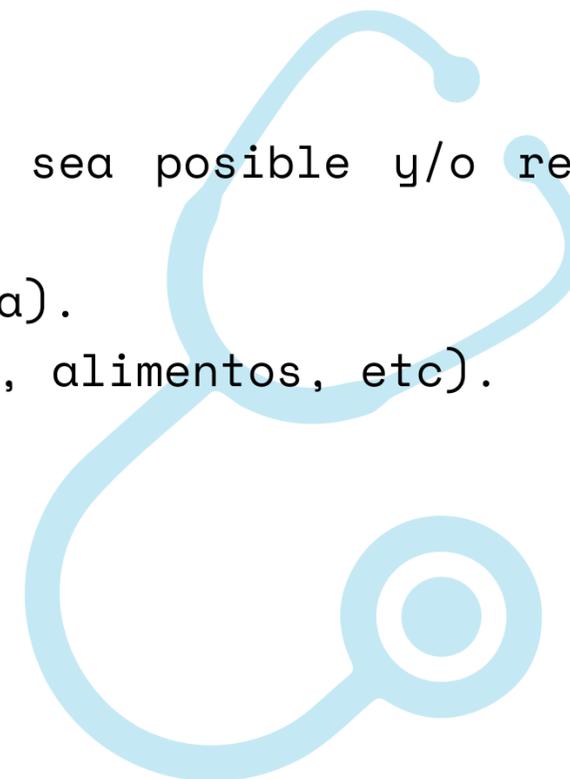
Ancillary studies

*** ICH S6 - PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS

Estudios Clínicos

Farmacocinetica y Metabolismo del Medicamento en humanos.

- Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, cuando sea posible y/o relativa) utilizando una forma de dosificación de referencia.
- Subgrupos de población (p.ej. sexo, edad y función orgánica alterada).
- Interacciones (p.ej. interacciones entre el PI y otros medicamentos, alimentos, etc).
- Otros (PK poblacional)



Estudios Clínicos

Seguridad y Eficacia

- Resumen de información sobre la seguridad, farmacodinamia, eficacia y respuesta a la dosis (dosis/respuesta).
- Incluir metabolitos, cuando sea el caso.
- Resúmenes de seguridad y eficacia a través de múltiples estudios por indicaciones en subgrupos.
- Descripción de los riesgos posibles y las reacciones adversas que se anticipen.
- Precauciones o monitoreo especial.



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

GRACIAS

 nmallea@ins.gob.pe



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

Protocolo de Investigación

Anthony Bautista Pariona, MD.

Evaluador de Ensayos Clínicos

ETEC/DIIS

Instituto Nacional de Salud



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Requerimiento:

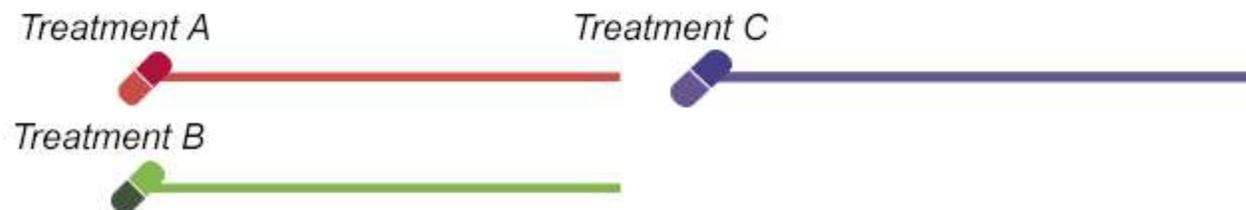
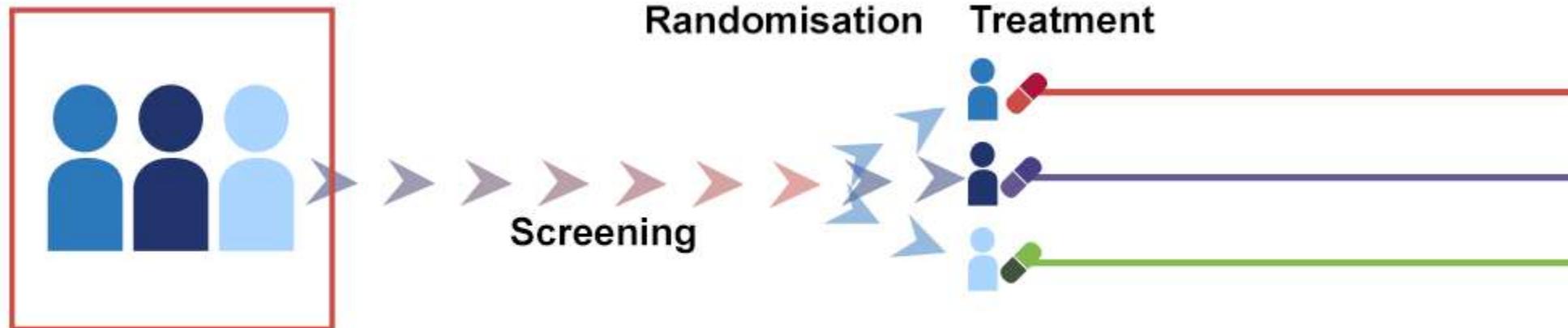
Tipo de ensayo (Grupos paralelos, Grupos cruzados, Factorial, De un solo grupo)

Razón de asignación (1:1, 2:1, 3:1)

Marco de trabajo (Superioridad, Equivalencia, No inferioridad, exploratorio)

Tipo de Ensayo

Parallel Trial



European Patients Academy on Therapeutic Innovation. Website: <https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>

Tipo de Ensayo

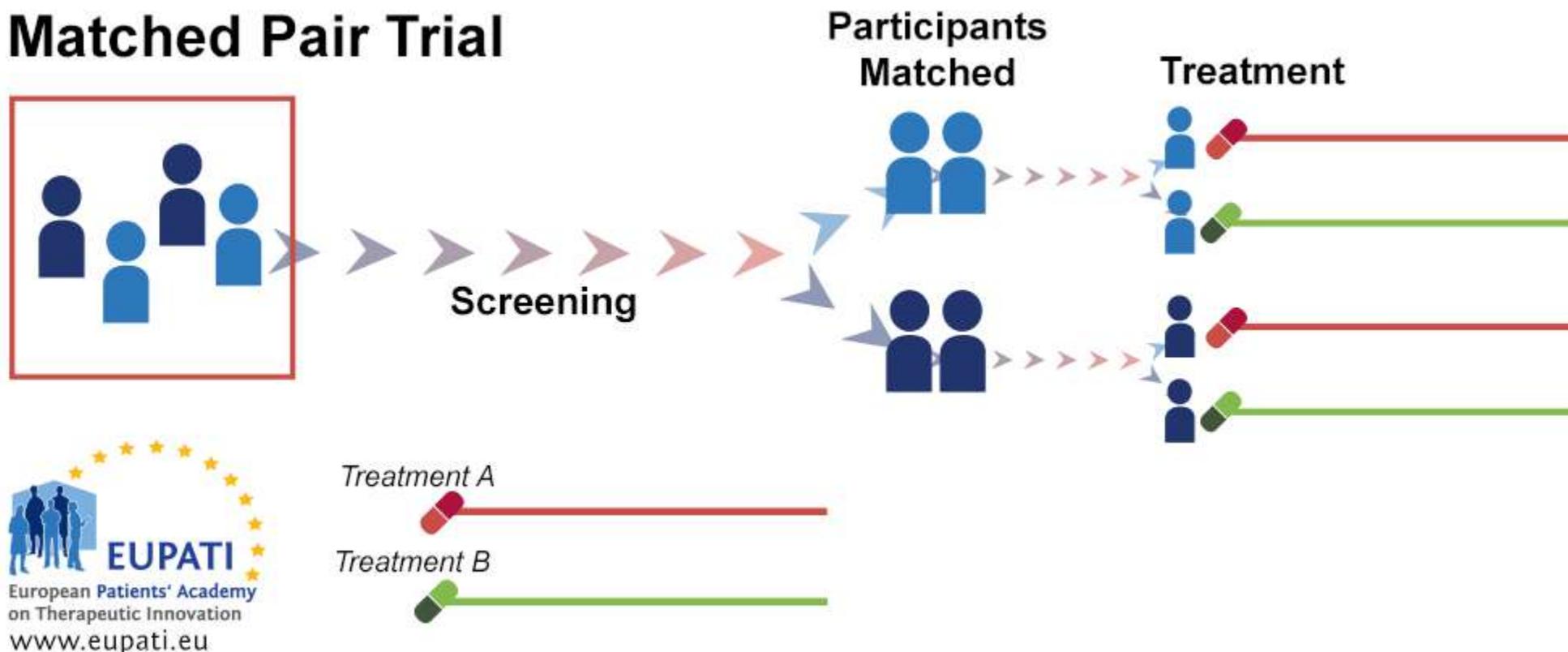
Cross-over Trial



European Patients Academy on Therapeutic Innovation. Website: <https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>

Tipo de Ensayo

Matched Pair Trial



European Patients Academy on Therapeutic Innovation. Website: <https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>

Tipo de Ensayo

Withdrawal Trial



Treatment



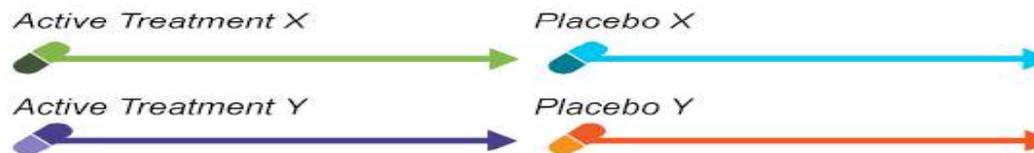
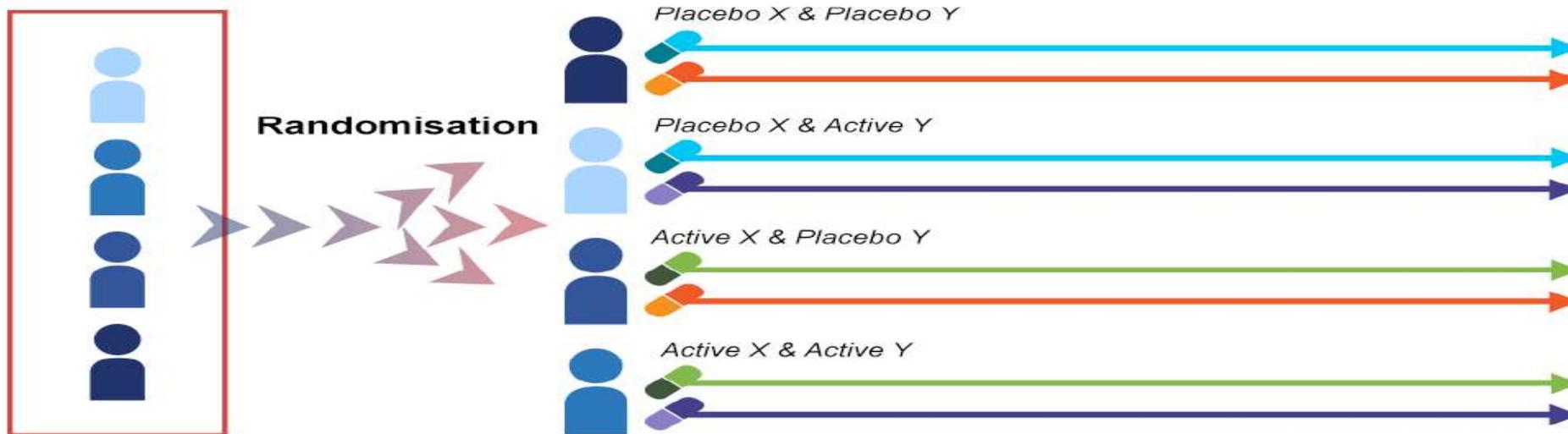
Placebo



European Patients Academy on Therapeutic Innovation. Website: <https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>

Tipo de Ensayo

2x2 Factorial design



European Patients Academy on Therapeutic Innovation. Website: <https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>

Ejemplo:

El [REDACTED] es un ensayo clínico de Fase II, aleatorizado, de etiqueta abierta, para comparar un régimen de tratamiento de [REDACTED] con un régimen de tratamiento estándar de cuidado (EDC) [REDACTED]

[REDACTED] Los participantes serán asignados al azar a uno de dos brazos de tratamiento del estudio que se indican a continuación y la asignación al azar se estratificará según [REDACTED]

[REDACTED] Un centro de investigación clínica [REDACTED]

No se reporta el Marco de Trabajo ni la razón de asignación

Requerimiento: Justificación del diseño y de los criterios de valoración considerados

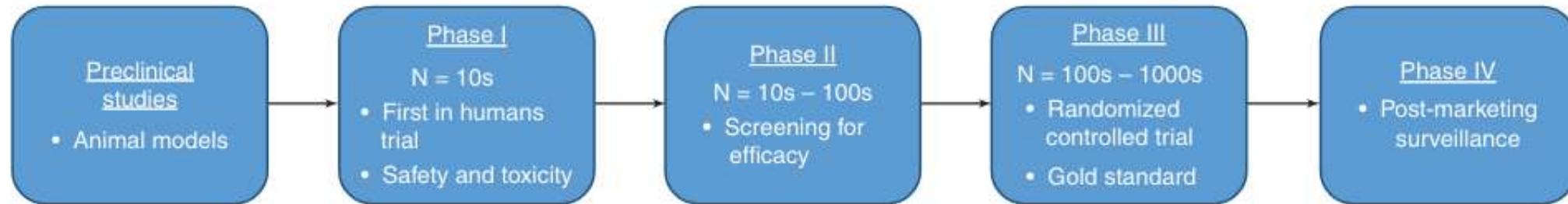


Fig. 4.1 Overview of clinical trials

Pawlik TM, Sosa JA. Clinical Trials. Springer 2020.

Fases de Ensayos Clínicos:

Fase I: Farmacocinética y farmacodinamia. Efecto y seguridad preliminar. Voluntarios sanos o pacientes*

Fase II: Eficacia preliminar y su medición. Relación dosis-respuesta. Ampliar datos de seguridad. Pacientes o voluntarios sanos**

Fase III: Eficacia y seguridad. Considera alternativas terapéuticas disponibles. Muestra más amplia y representativa. Pacientes o voluntarios sanos**

Fase IV: Posterior al Registro Sanitario. Eficacia y seguridad a largo plazo en grandes poblaciones

** En algunos casos (El REC no especifica en qué casos)*

*** En estudios de Prevención*

Reglamento de Ensayos Clínicos (REC, aprobado con DS N°021-2017) – Artículo 2, Numeral 18.

Ejemplo:

Ensayo clínico de Fase III comparado con placebo, doble ciego

Manual del Investigador:

*Metabolismo y excreción **no evaluados en humanos***

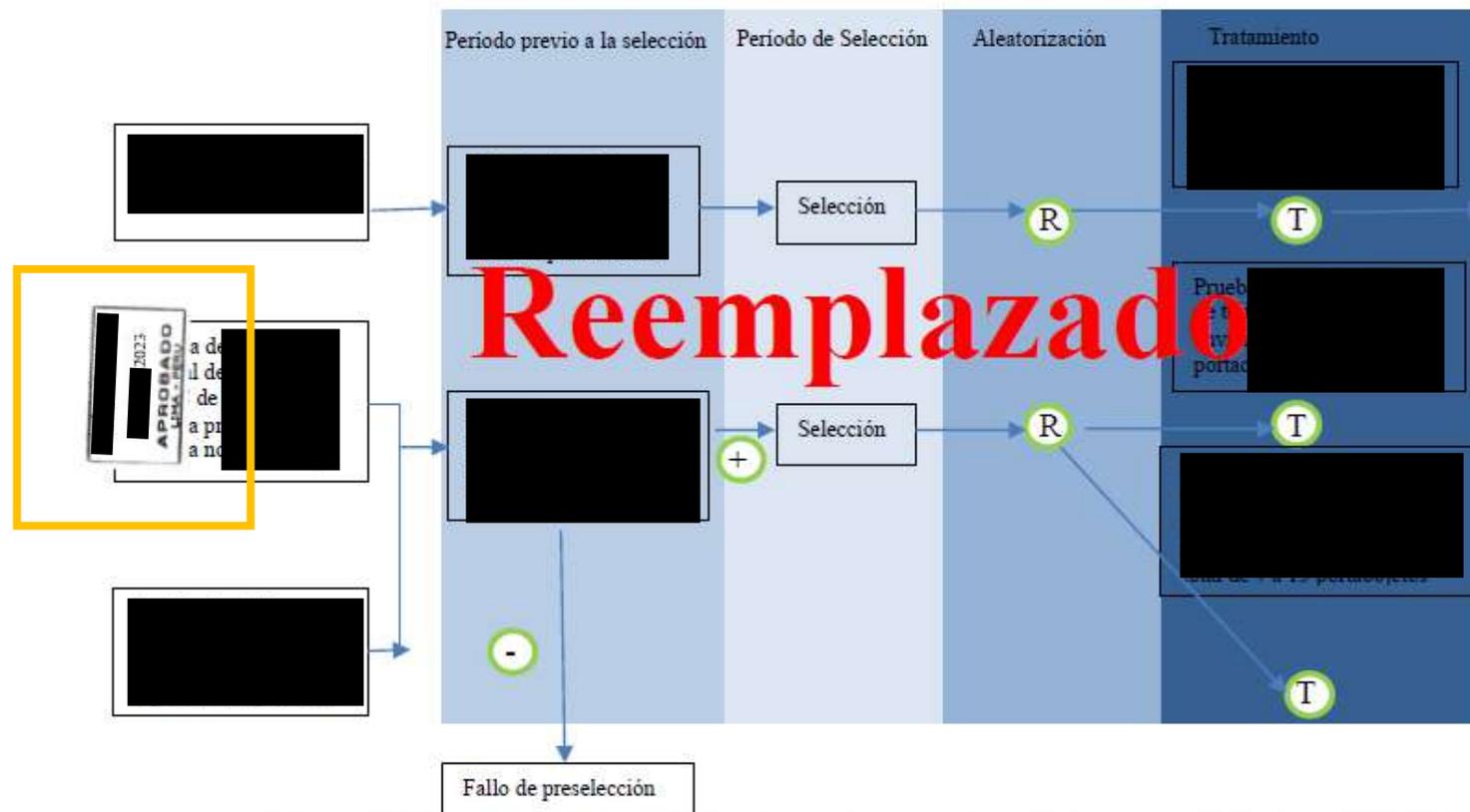
5.2.2.6 Excreción

No disponible en seres humanos.

Respuesta:

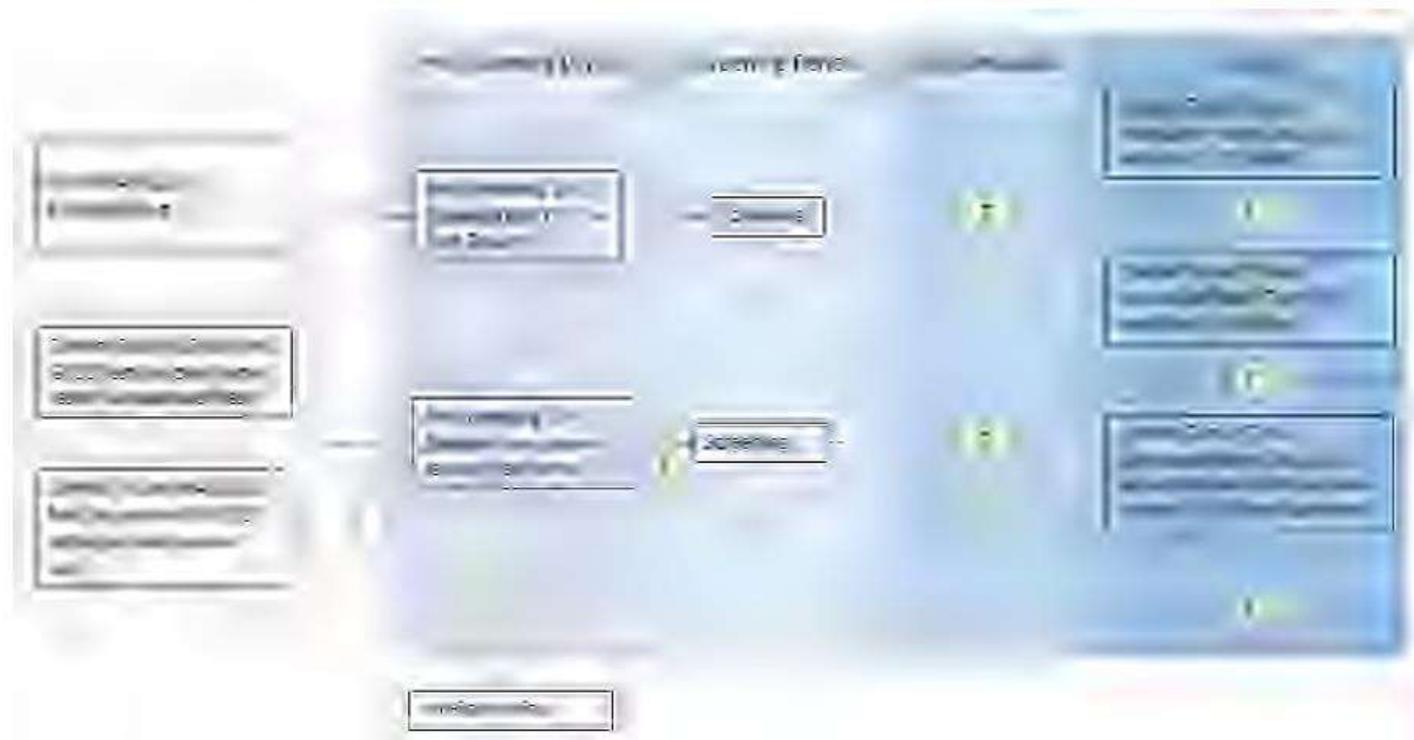
*El Patrocinador **prevé realizar un estudio para evaluar el balance de masas, el metabolismo, la excreción y la PK** de XXXXX después de la administración oral de una única dosis. **Los datos disponibles del estudio XXXXXX respaldan la relación riesgo/beneficio del estudio de fase 3 previsto***

Ejemplo: Diagramas esquemáticos no legibles



Abreviaturas: + = prueba positiva; - = prueba negativa; ADNtc = ácido desoxirribonucleico tumoral circulante; FCI = formulario de consentimiento informado; R = aleatorización; T = tratamiento.

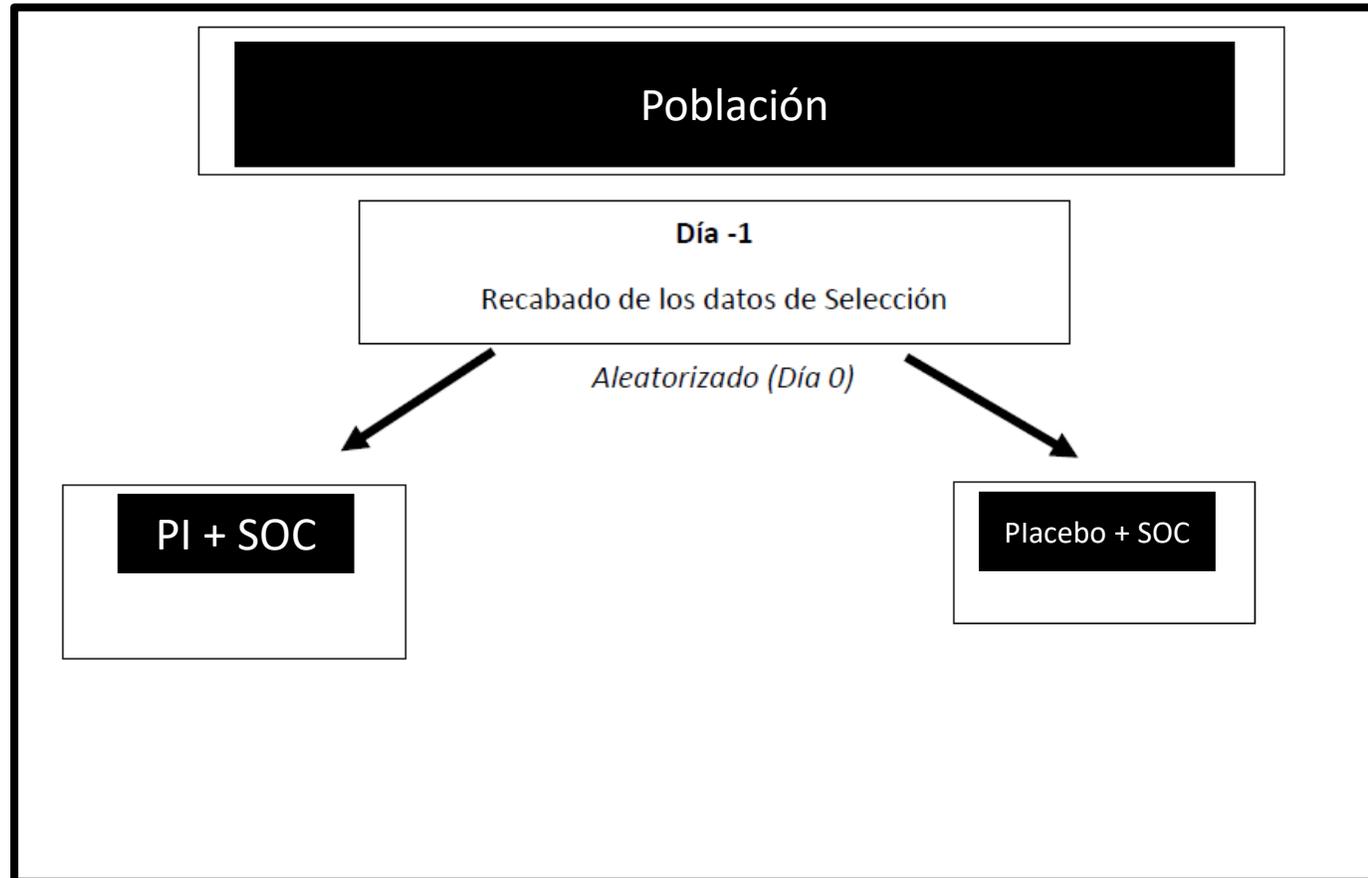
Figure 1: Timing of Pre-Screening Assessments



Abbreviations: + = positive test; - = negative test; ctDNA = circulating tumor deoxyribonucleic acid; ICF = informed consent form; R = randomization; T = treatment.

Protocolo versión inglés

Ejemplo: Diagramas esquemáticos con información insuficiente



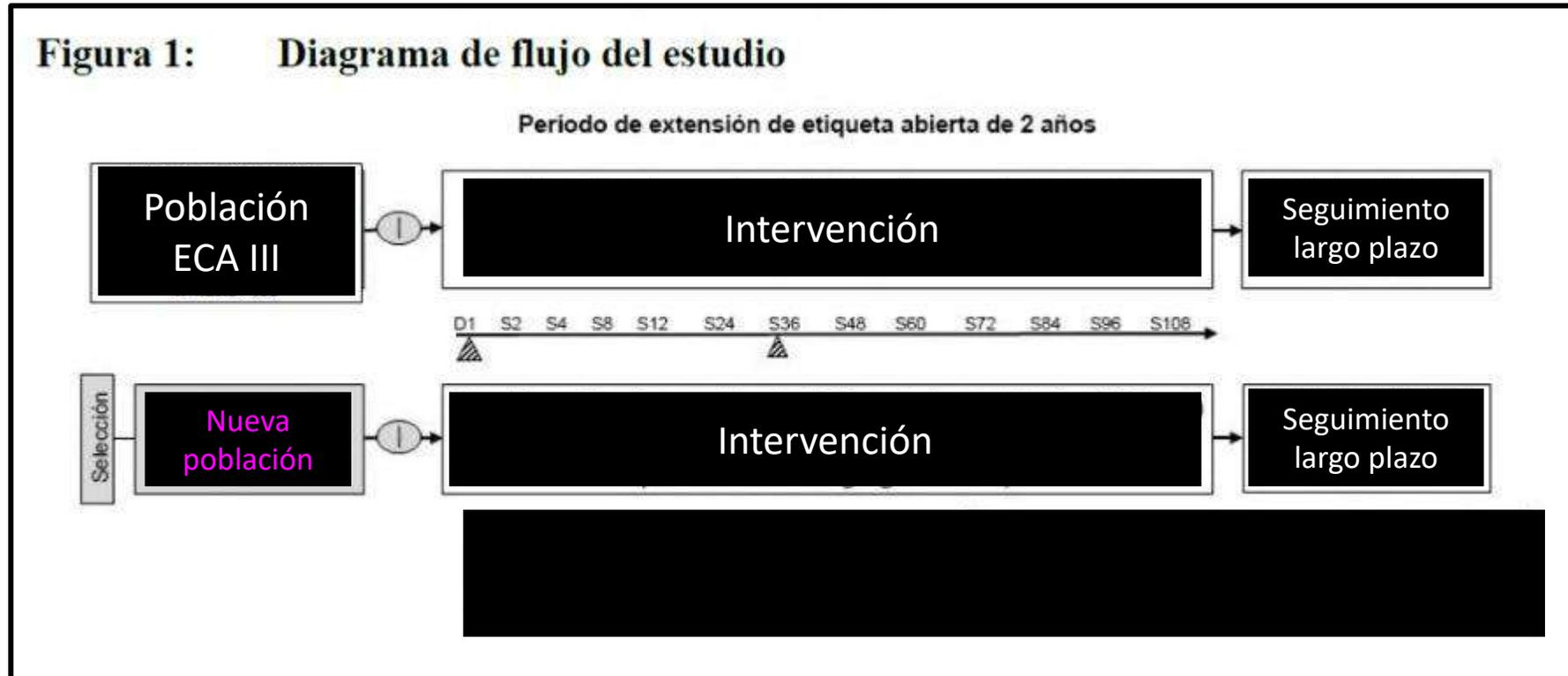
En estudios de extensión:

Este es un estudio de seguimiento a largo plazo, multicéntrico, de etiqueta abierta, no aleatorizado con un grupo de tratamiento. El propósito de este estudio es la evaluación a largo plazo de los participantes idóneos que hayan completado los estudios principales patrocinados por [REDACTED], y los subestudios asociados, para

Estudio de extensión.-

Ensayo clínico por el cual se **prolonga el tratamiento o seguimiento de los sujetos de investigación que otorguen su consentimiento informado para ello**. Se realiza en base a un protocolo de investigación y su objetivo es obtener datos de **seguridad o tolerabilidad a largo plazo**.

Ejemplo: Estudio de extensión que incluye una nueva población



Nueva población que no fue evaluada en el ECA previo

DURACIÓN DEL ESTUDIO

FOR-OGITT-028

Fecha de Vencimiento de la Póliza de Seguro:	[REDACTED]
Duración total del Ensayo clínico:	100 meses

Protocolo

Tipo de control	Control activo sin placebo
Enmascaramiento del estudio	[REDACTED]
Funciones con enmascaramiento	[REDACTED]
Duración estimada del estudio	El Patrocinador estima que el estudio requerirá, aproximadamente, 4,5 años desde el momento en que el

Respuesta aclaratoria

Respuesta del patrocinador:

Confirmamos la información declarada en FOR-OGITT-028, en la cual la duración del estudio es de 100 meses. Este plazo abarca el periodo de enrolamiento y la posible extensión global (en caso de que no se alcance el número de pacientes establecido para el protocolo), el tiempo de tratamiento y seguimiento,

*La duración que se menciona en el protocolo (alrededor de 4,5 años) se refiere a la **duración aproximada de la participación del sujeto de investigación en el estudio clínico.***

Reglamento de Ensayos Clínicos (REC, aprobado con DS N°021-2017) – Anexo I, Numeral 5, Literal b)

SELECCIÓN DEL GRUPO COMPARADOR

Propósito:

- Permitir la discriminación de resultados causados por el PI, de los resultados causados por otros factores (progresión, expectativas, otro tratamiento, etc.)
- Contrafactual “¿Qué hubiera pasado si...?”
- Asumiendo que se conoce la historia natural de la enfermedad (aunque siempre se prevé cierta variabilidad): Control concurrente
- Grupos similares en características basales (Para evitar introducir Sesgo)
→ Estrategias Aleatorización y Cegamiento

Tipos de Control

(a) Control Concurrente

- (1) Placebo
- (2) No tratamiento
- (3) Dosis respuesta
- (4) Control activo

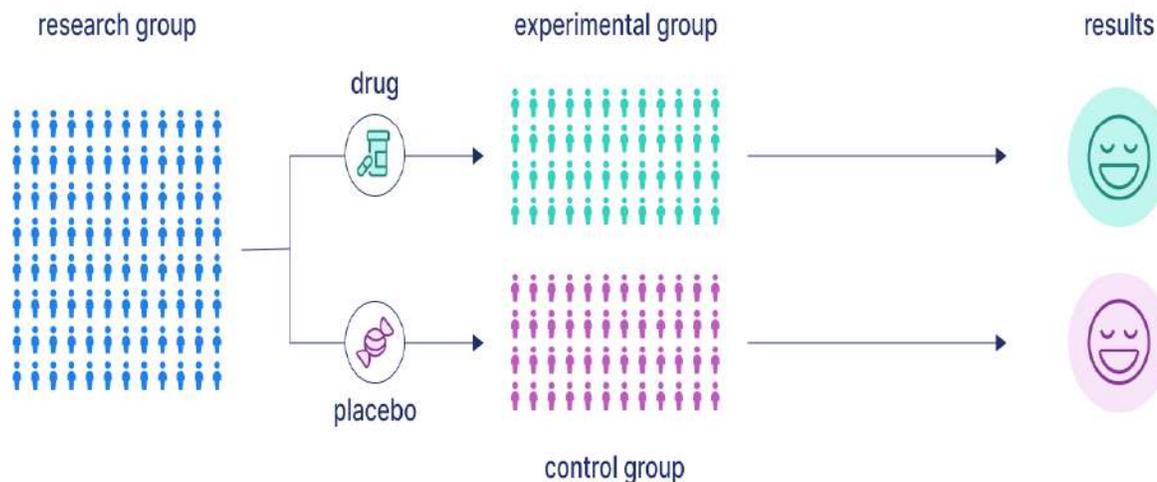
(b) Control Histórico

Utilizado solo en casos excepcionales*



Control Concurrente con Placebo

Producto con forma farmacéutica, sin principio activo y por lo tanto desprovisto de acción farmacológica específica, que puede ser utilizado como control en el ensayo clínico o para efectos de mantener el cegamiento.



Tasa de eficacia observadas: 21.8% a 40.8%

Oliveira IR de, Nunes PM, Coutinho DM, Sena EP de. Review of the efficacy of placebo in comparative clinical trials between typical and atypical antipsychotics. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 2009;31(1):52–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462009000100013>

Control Concurrente con Placebo

Permite el Cegamiento

Controla las influencias potenciales en el curso real o aparente de la enfermedad que no surgen de la acción farmacológica del fármaco en prueba.

Cuando existe *tratamiento disponible que previene un daño grave* (muerte o morbilidad irreversible), generalmente es inapropiado utilizar un control con placebo.

*Hay excepciones ocasionales:

p. ej. SOC tiene toxicidad severa y muchos la han rechazado

Control Concurrente con Placebo

(A) Placebo solo en ausencia de terapia efectiva comprobada (Helsinki)

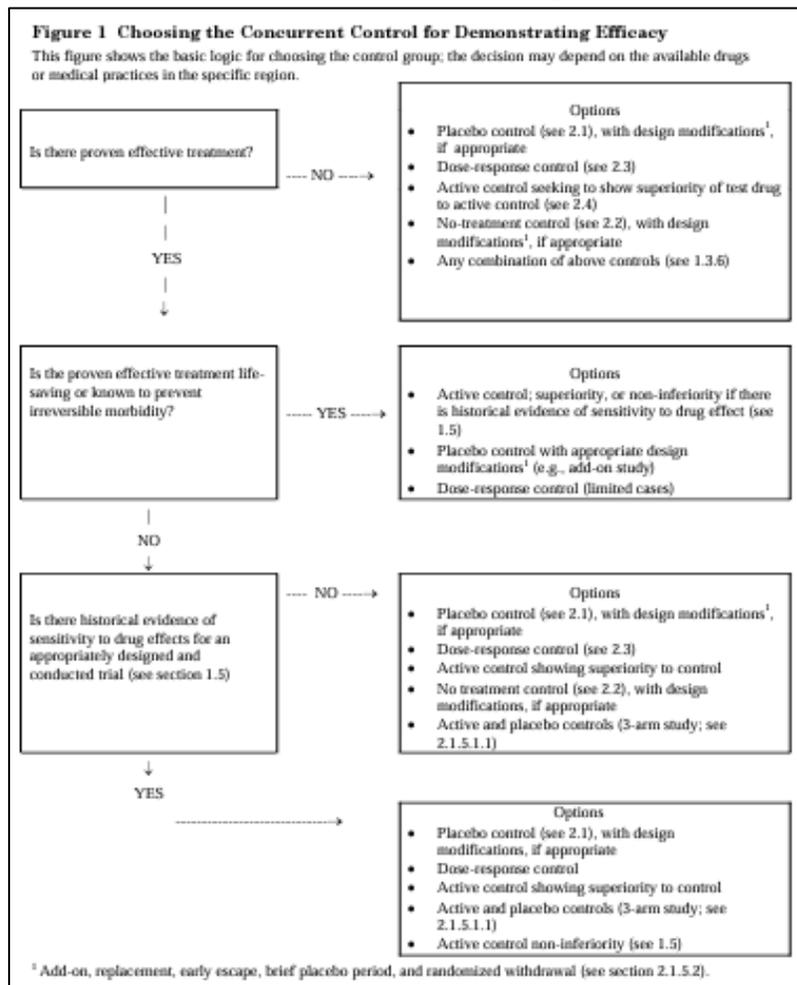
(B) Si el uso de una intervención de efectividad comprobada no produciría resultados científicamente confiables (CIOMS)

(C) Cuando el retraso u omisión de alternativas terapéuticas efectivas no impliquen daño severo o irreversible* (Helsinki)

** A lo sumo molestias temporales o mínimas y éstos se minimicen mediante estrategias de mitigación (CIOMS)*

(A o B) + C

Selección del comparador (ICH E10 – Elección del grupo control)

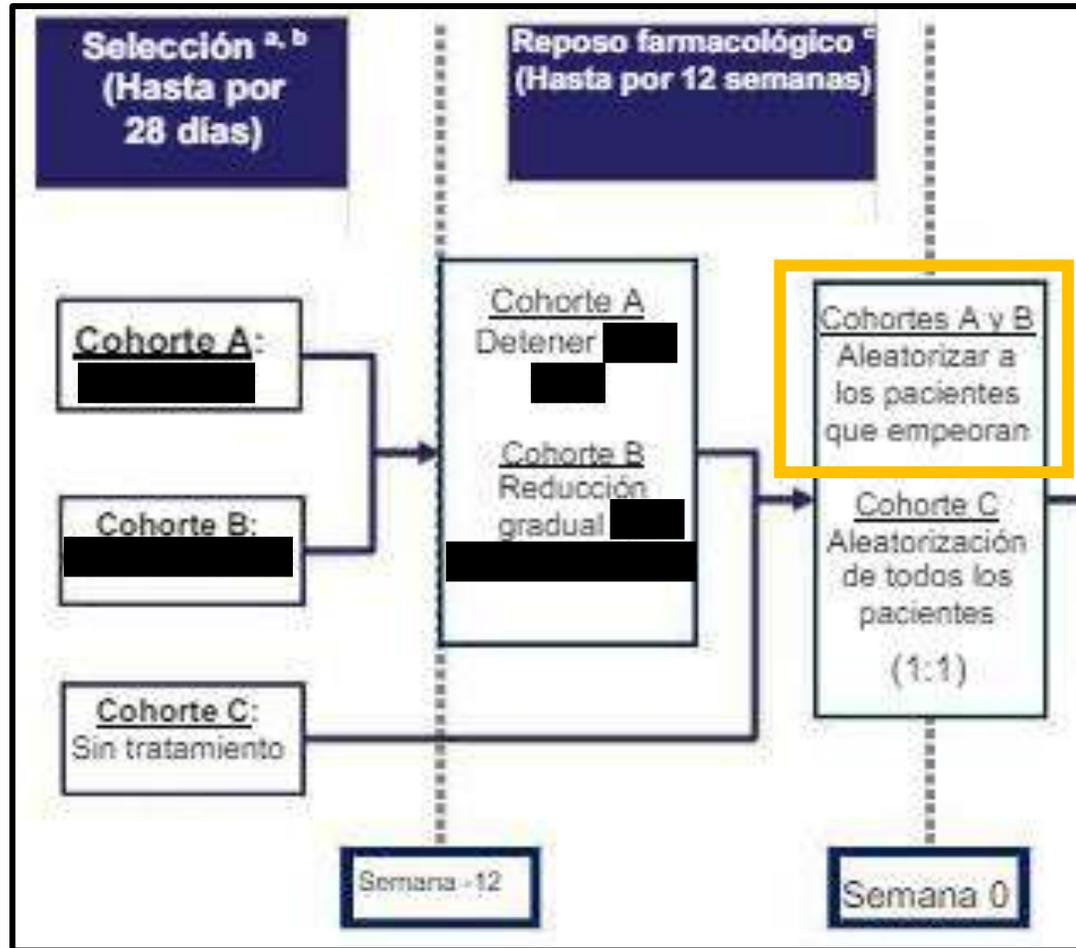


¿Existe tratamiento efectivo? SI
¿Este tratamiento salva la vida o previene morbilidad irreversible?
 SI: Control activo
 No: Control activo, control dosis respuesta, placebo con modificaciones metodológicas*

¿Existe tratamiento efectivo? NO
 Placebo con modificaciones metodológicas*, control dosis respuesta, otros.

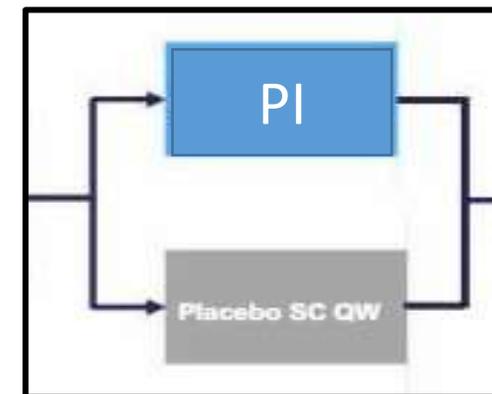
*Adición, reemplazo, escape temprano, breve período de placebo y retirada aleatorizada

Ejemplo



Enfermedad Neurodegenerativa

- (1) Pacientes recibían dos alternativas de SOC (A y B)
- (2) Se detiene A y se reduce B (por 12 semanas)
- (3) Se identifica pacientes con recaída
- (4) Los que empeoran entran al estudio
- (5) Se aleatorizan a PI y a placebo



CRITERIOS DE VALORACIÓN

Criterio de valoración primario: Variable que proporcionará la evidencia más clínicamente relevante

- * Directamente relacionada con el objetivo primario del ensayo*
- * Debería ser empleado en cálculo de tamaño de muestra o tamaño de efecto.*

Criterios de valoración secundarios: Otras variables utilizadas para medir el efecto de la intervención estudiada.

- * Puede implicar el mismo evento o variable que el resultado primario, pero medido en puntos de tiempo distintos*

Requerimientos:

- > **Variable específica** *(p.ej. SBP)*
- > **Métrica de análisis** *(p. ej. cambio con respecto al basal ,valor final, o tiempo hasta el evento)*
- > **Método de agregación** *(p. ej. media, mediana, proporción)*
- > **Momento de medición** *(¿cuándo?)*

Ejemplo

Objetivos	Criterios de valoración
Primario	
<ul style="list-style-type: none">• Describir nuevas infecciones por VIH en participantes adultos y adolescentes con riesgo de contraer VIH incluidos en los estudios <div data-bbox="473 779 1116 891" style="background-color: black; width: 252px; height: 78px; margin-top: 10px;"></div>	<ul style="list-style-type: none">• Cantidad y características de las nuevas infecciones por VIH, incluida la detección de resistencia a CAB durante el estudio.



Variable



Métrica



Agregación



Momento

Ejemplo

Proporción de participantes que permanecen libres de recaídas en la **semana 36**, donde la recaída se define como un empeoramiento (aumento) de ≥ 1 punto en la puntuación XXXXXX **en cualquier punto temporal durante el período 2 en relación con el inicio del período 2** que se mantiene en una visita de seguimiento 1 semana después.



Variable



Métrica



Agregación



Momento

ALEATORIZACIÓN

Medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos: Aleatorización y Cegamiento

Se requiere:

Método para generar la secuencia de asignación
Mecanismos para su ocultamiento

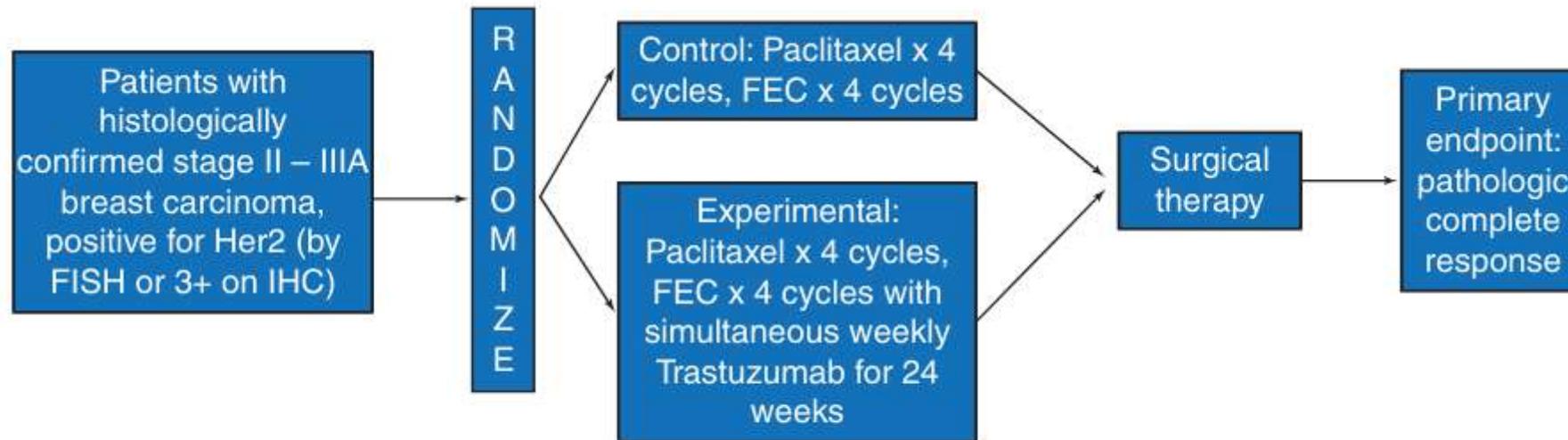


Fig. 4.2 ACOSOG Z1041, a phase II trial of neoadjuvant systemic therapy with standard chemotherapy and Trastuzumab. *FEC* fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide [12]

Aleatorización

Todos los participantes tienen la misma probabilidad de ser asignados al grupo de tratamiento o al grupo(s) de control (asignación impredecible)

- ✓ Aumenta la validez interna del estudio
- ✓ Reduce sesgos: Sesgo de Selección.
- ✓ Aproximación al “equilibrio” de las covariables entre los brazos
- ✓ Permite la correcta inferencia estadística (basada en probabilidades)
- ✓ Proporciona una estimación adecuada del error aleatorio

6.3.1 Asignación de la intervención

La aleatorización de la intervención se realizará de manera central mediante un sistema de IRT. Hay 2 ramas de intervención del estudio. Se asignará a los participantes aleatoriamente en una proporción 1:1.

Rama 1: [REDACTED] PI + HRT

Rama 2: [REDACTED] Tratamiento Estándar

IRT: Sistemas de Respuesta Interactiva

Observación:

No se especifica el método para generar la secuencia aleatoria

Respuesta de la Compañía:

El texto de la sección 6.3.1 del protocolo se modificará en una próxima enmienda al protocolo de manera que indique que los pacientes serán asignados aleatoriamente por medio de la aleatorización estratificada en bloques:

“La aleatorización de la intervención se realizará de manera central mediante un sistema de IRT. Hay 2 ramas de intervención del estudio. Se asignará a los pacientes aleatoriamente mediante estratificación en bloques en una proporción 1:1:

Aleatorización Simple

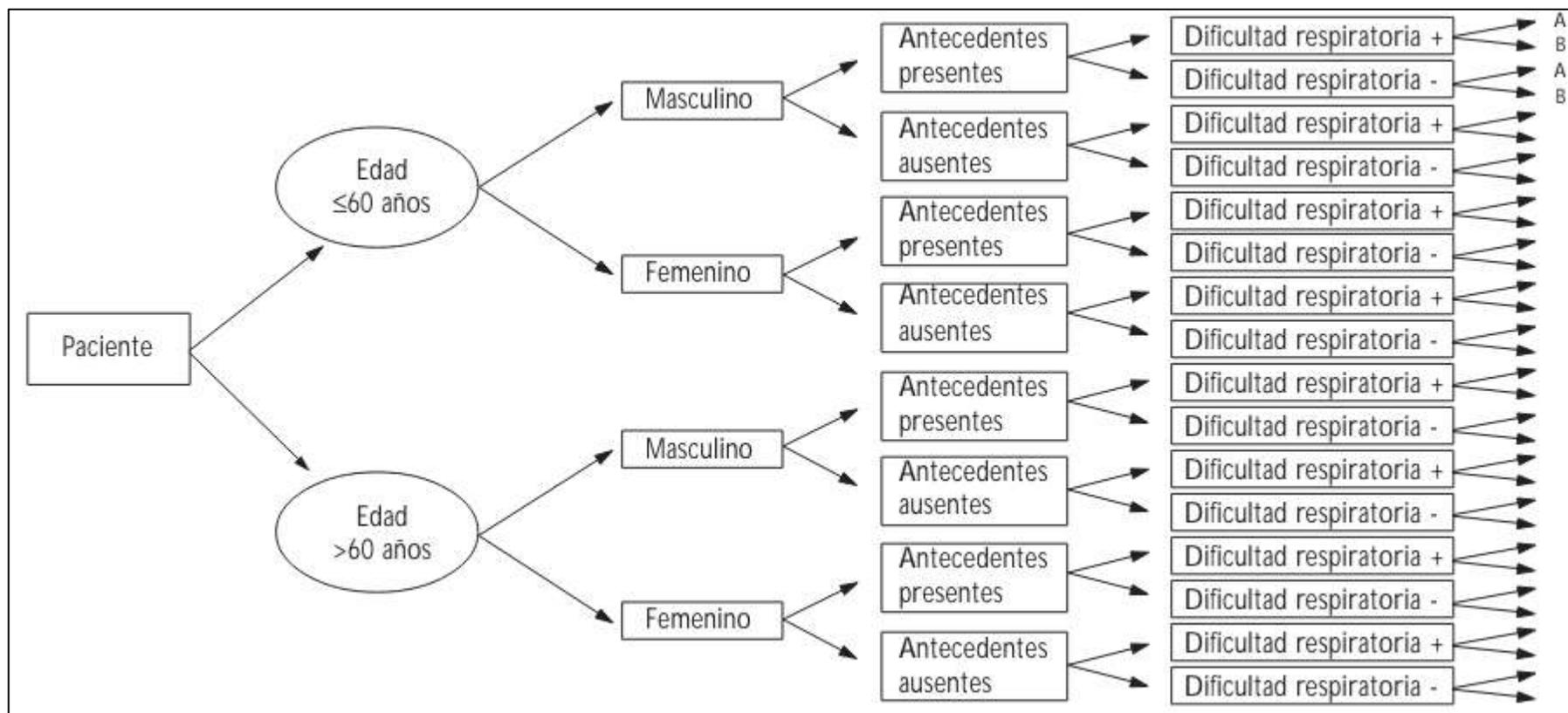
Serie de números	Paciente	Maniobra	
8467893	5489631	1	B
0236792	4568972	2	A
2467810	1348392	3	A
3112348	3476812	4	B
5912902	0981345	5	B
7645690	3289732	6	A
5674389	2310398	7	A
2938001	3289923	8	A
1345698	4728625	9	A
3298567	1223938	10	B
3490594	1309093	11	A
5489207	4532904	12	B

Aleatorización en Bloques

Tabla de números	2	4	6	1	3	5
8467893 5489631	A	B	A	B	A	B
0236792 4568972	A	B	B	A	B	A
2467810 1348392	B	A	A	B	B	A
3112348 3476812	B	A	B	A	A	B
5674389 2310398	Pacientes					
2938001 3289923	1. B	5. A	9.	13.	17.	21.
1345698 4728625	2. A	6. A	10.	14.	18.	22.
3298567 1223938	3. B	7. B	11.	15.	19.	23.
3490594 1309093	4. A	8. B	12.	16.	20.	24.
5489207 4532904						

Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E., Gutiérrez-Castrellón P. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*. 2004; 46(6), 559-584.

Aleatorización Estratificada



Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E., Gutiérrez-Castrellón P. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*. 2004; 46(6), 559-584.

Mensajes Finales

Diseño de estudio sólido metodológicamente y adecuadamente justificado

Grupo control oportuno: La protección del sujeto de investigación supera a cualquier requerimiento metodológico

Criterios de valoración: Claramente predefinidos, objetivos y mensurables

Aleatorización: Descripción completa de la secuencia de asignación



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

GRACIAS



abautista@ins.gob.pe



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

Principios metodológicos esenciales en los ensayos clínicos: Protocolo de investigación

Sandra Noemi Zeña Ñañez

NOMBRE DEL PONENTE
CARGO/ CENTRO / OFICINA
INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

Principios metodológicos esenciales en los ensayos clínicos

Protocolo de Investigación

3.1. Diseños de ensayos clínicos

3.2. Selección del grupo comparador

3.3. Criterios de valoración

3.4. Aleatorización

3.5. Enmascaramiento

3.6. Tamaño de muestra

3.7. Importancia de la validez interna y externa en los protocolos de investigación

ENMASCARAMIENTO

ENMASCARAMIENTO

- También llamado cegamiento, es el procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen las asignaciones al tratamiento.

ABIERTO O SIN ENMASCARAMIENTO

- El investigador y el paciente conocen el grupo al que ha sido asignado el paciente

ENMASCARAMIENTO SIMPLE

- Los sujetos en investigación desconocen la asignación

ENMASCARAMIENTO DOBLE

- Los sujetos en investigación e investigadores desconocen la asignación al tratamiento;

ENMASCARAMIENTO TRIPLE

- Los sujetos en investigación, los investigadores y el que analiza los resultados desconocen la asignación al tratamiento

ENMASCARAMIENTO Y SESGO

El conocimiento del tratamiento puede influenciar:

- La selección de participantes.
- La asignación de los participantes a un grupo de tratamiento.
- La atención a los participantes.
- Las actitudes de los participantes frente al tratamiento.
- La evaluación de los criterios de valoración.
- La gestión de las deserciones.
- La exclusión de datos del análisis.
- El análisis estadístico.

ENMASCARAMIENTO Y SESGOS

- El enmascaramiento busca limitar la incidencia de sesgos en la realización e interpretación de un ensayo clínico

Sesgo de Investigador

Sesgo del evaluador

Sesgo de desempeño

Sesgo del investigador

- Ocurre cuando un investigador favorece, ya sea consciente o inconscientemente, a uno de los grupos sobre los otros.
- Por ejemplo, si el investigador sabe qué grupo recibió la intervención, es posible que siga a ese grupo más de cerca y así trate a ese grupo distinto que al grupo de control, de una manera que pudiera afectar seriamente el criterio de valoración del ensayo

Sesgo del Evaluador

- Puede ser un tipo de sesgo del investigador en el que la persona que toma las mediciones de la variable del criterio de valoración tamice intencional o inintencionalmente la medición a favor de una intervención sobre otra.
- Los estudios que tienen criterios de valoración subjetivos o de calidad de vida son particularmente susceptibles a esta forma de sesgo

Sesgo de Desempeño

- Ocurre cuando un participante sabe que está expuesto a una cierta terapia, ya sea activa o pasiva.
- Por ejemplo, los síntomas de enfermedad informados por el participante mismo pueden verse como más altos en el grupo de placebo porque el participante sabe que el tratamiento no es activo. Los participantes de ese grupo también son más propensos a desistir del ensayo, generando así un sesgo de deserción entre los dos grupos.

Ejemplo

Objetivos:

Objetivo principal:

- Evaluar la eficacia de la [redacted] en comparación con el placebo para lograr la respuesta renal después de 24 semanas de tratamiento en adolescentes con NL activa.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la [redacted] durante 24 semanas en adolescentes con NL activa.
- Evaluar la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD) de la [redacted] en adolescentes con NL.
- Evaluar la palatabilidad y la aceptabilidad de las cápsulas de gelatina blanda de [redacted].

NL: nefritis lúpica

**Diseño:**

Estudio multicéntrico prospectivo de aumento de la dosis, de 24 semanas de duración, de además del tratamiento de referencia de base con micofenolato mofetilo (MMF) y esteroides orales.

El estudio consistirá en 3 períodos de tratamiento de 24 semanas cada uno:

Período 1/grupos 1 y 2 (aproximadamente 10 sujetos por grupo): período aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la FC, la eficacia y la seguridad de 2 cápsulas de (15.8 mg) dos veces al día (2 v/d) en comparación con el placebo.

Período 2/grupo 3 (aproximadamente 10 sujetos): grupo adicional sin enmascaramiento con aumento de la dosis de a 3 cápsulas (23.7 mg) 2 v/d.

Período 3/grupo 4 (aproximadamente 10 sujetos): grupo final sin enmascaramiento con posible aumento adicional de la dosis de a 4 cápsulas (31.6 mg) 2 v/d.



6.2 Enmascaramiento (grupos 1 y 2)

Todo el personal del estudio y los sujetos estarán enmascarados con respecto al tratamiento del estudio administrado durante el estudio. La [redacted] y el placebo equivalente serán idénticos en sabor, olor y aspecto. La clave del código de aleatorización no estará disponible para los monitores del estudio, los estadísticos del proyecto o el equipo del proyecto de [redacted] o sus representantes. El personal del centro, los monitores y los sujetos del estudio se mantendrán en condiciones de enmascaramiento hasta el final del estudio. En caso de urgencia, debe seguirse el proceso de desenmascaramiento que se indica a continuación.



6.3 Desenmascaramiento

En el caso poco frecuente de que se produzca un EA o un embarazo para los que sea necesario conocer la identidad del tratamiento del estudio administrado para tratar la afección del sujeto, se puede descifrar el código SIRW para ese sujeto e identificar el grupo de tratamiento. Los procedimientos para el desenmascaramiento se proporcionarán en un manual aparte.

Si fuera necesario desenmascarar de urgencia, el investigador debe llamar al monitor médico antes de desenmascarar, siempre que sea posible; sin embargo, el investigador es responsable de la atención médica de cada sujeto del estudio y no requiere el consentimiento del monitor médico antes del desenmascaramiento. Debe documentarse el motivo del desenmascaramiento. La información sobre el tratamiento del estudio solo debe usarse para la toma de decisiones en el tratamiento posterior del sujeto. Los detalles sobre las asignaciones de tratamiento no enmascaradas no deben compartirse con el monitor del estudio ni con el equipo del proyecto.

En conclusión, se iban a realizar las siguientes comparaciones:

- Producto en Investigación 15.8 mg (doble ciego) vs Grupo Placebo (ciego)
- Producto en Investigación 23.7 mg (no ciego) vs Grupo Placebo (ciego)
- Producto en Investigación 31.6 mg (no ciego) vs Grupo Placebo (ciego)
- Producto en Investigación a cualquier dosis (ciego y no ciego) vs Grupo Placebo (ciego)

¿Para el objetivo secundario de tolerabilidad, palatabilidad y aceptabilidad como se minimizaría el sesgo por la ausencia de enmascaramiento?

- La ICH Topic E9 "Statistical Principles for Clinical Trials" e ICH Topic E10 "Choice of Control Group in Clinical Trials", refieren que el objetivo del cegamiento es minimizar la aparición de **sesgos conscientes o inconscientes** resultado de diferencias en el manejo, el tratamiento o la evaluación del sujeto de investigación, o, las actitudes de los sujetos hacia el tratamiento, la evaluación de los puntos finales, etc
- La ICH Topic E4 "Dose Response Information to Support Drug Registration" indica que los ensayos destinados a evaluar la dosis o la respuesta a la concentración **deben estar bien controlados, utilizando aleatorización y cegamiento** (a menos que el cegamiento sea innecesario o imposible) **para asegurar la comparabilidad** de los grupos de tratamiento y minimizar el posible sesgo del paciente, el investigador y el analista.

TAMAÑO DE MUESTRA

TAMAÑO DE MUESTRA

- El tamaño muestral es importante para decidir sobre **viabilidad del estudio**.
- Es necesario para calcular el **poder estadístico**: Capacidad para detectar diferencias entre dos intervenciones cuando en realidad existen.

Esta condicionado por:

Tamaño de población diana

Número de grupos a estudiar

Tipo de escala de la variable respuesta

Periodo de seguimiento previsto

Incidencia/prevalencia esperable de la respuesta en el grupo control

Mínima diferencia clínicamente relevante

Nivel de protección deseado frente a errores alfa y beta

Razón de la asignación a cada grupo

Tasa esperable de pérdidas y no cumplimentadores

Presupuesto

Tiempo disponible

Ejemplo

12.8 Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño total planificado de la muestra es de 489 participantes con 163 participantes en cada uno de los grupos de tratamiento (300 mg mensual, 300 mg cada 3 meses y placebo).

El cálculo del tamaño de la muestra se realiza utilizando NQuery 8.4.1.0 para $\alpha=0,025$.



4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

4.1 Cantidad de sujetos

Se calcula que se inscribirán 40 sujetos procedentes de múltiples centros de todo el mundo, de los cuales los primeros 20 se aleatorizarán en una proporción de 1:1 a recibir 15.8 mg 2 v/d o placebo equivalente, el grupo 3 (10 sujetos) a recibir 23.7 mg 2 v/d y el grupo 4 (10 sujetos) para recibir potencialmente 31.6 mg 2 v/d.



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

IMPORTANCIA DE LA VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA EN LOS PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Validez interna

¿Qué significa?

- Que el estudio tenga resultados creíbles

¿Qué características debe de tener?

- Asignación aleatoria
- Adecuado tamaño muestral
- Enmascaramiento
- Uso de placebo o un adecuado comparador

Ejemplo

4.2 Número de participantes

Inicialmente, el estudio planea aleatorizar hasta aproximadamente a 2352 participantes (es decir, 1176 por grupo de tratamiento), aunque el tamaño de muestra final estará determinado por el número de eventos. La aleatorización será estratificada por positividad viral conocida (SARS-CoV-2 versus otros virus versus indeterminado) y por región. El estudio efectuará el reclutamiento hasta que se hayan observado aproximadamente 375 eventos de los criterios de valoración primarios en los participantes con positividad viral confirmada a partir de las muestras de la basal (conocida antes o después de la aleatorización). Consulte la Sección 9.3 para obtener más detalles.

Tabla 1 Calendario de actividades

Día	1	En el hospital	14	28	60	Comentario
Número de visita	V1	V2X	V3 ^b	V4 ^b	V5 ^d	
Forma de la visita Ventana de visita	Selección/ basal	En el hospital (cada día)	Teléfono ≠ 5 días	Teléfono ≠ 5 días	In situ = 5 días	
Estado respiratorio y soporte de órganos	X	X	X	X	X	Consulte la Sección Estado respiratorio y la Sección 8.2.4
Medicamentos simultáneos	X	X	X	X	X	
SAE/AE	X	X	X	X	X	
Readmisión, estado de supervivencia, evaluación de HRU			X	X	X	
Recopilar/actualizar contactos secundarios	X		X	X	X	
Laboratorios (locales)						
Prueba de embarazo en la orina (tira reactiva)	X				X ^a	Solo para mujeres en edad fértil.
Análisis de orina (tira reactiva)	X	Día 5 (≠ 3 días) ^c			X	Los resultados del SoC local equivalente se consideran aceptables.
Hisopo nasal local para la prueba viral	X					Los resultados del SoC local equivalente se consideran aceptables. Los resultados se requieren para la estratificación.

8.2.5 Panel de pruebas virales

La estratificación se efectuará por positividad viral conocida en la aleatorización (SARS-CoV-2 versus otros virus versus indeterminada) y región; consulte la Sección 1.3. El requisito mínimo para las pruebas locales es SARS-CoV-2, RSV y gripe. Si se tienen disponibles pruebas locales para otros virus respiratorios (por ejemplo, HRV, HMPV, SARS-CoV o MERS) en la institución, las pruebas deben efectuarse y los resultados deben comunicarse en el eCRF. Para los centros que no tienen acceso a pruebas de virus, el patrocinador suministrará la prueba PoC. Los puntos de tiempo planificados para el hisopado nasal para pruebas virales locales y el hisopado nasofaríngeo para la prueba vial central se presentan en el SoA (consulte la Sección 1.3). Las pruebas deben recolectarse antes de la administración de la dosis. Las muestras locales recolectadas como parte del SoC se aceptan para los fines relacionados con el presente estudio.

9.4.2 Eficacia

9.4.2.1 Criterios de valoración primarios

El análisis primario se efectuará utilizando una prueba χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel, para el CVPAS, estratificada por positividad viral conocida en la aleatorización (COVID-2 versus otros virus versus indeterminado) y región. Al riesgo relativo de la proporción de participantes que mueren o progresan hasta necesitar IMV/ECMO (es decir, un puntaje según la OMS ≥ 7) al Día 60 se le asignarán intervalos de confianza (IC) del 95 % y un valor p bilateral.

El panel de pruebas virales para detectar SARS-CoV-2 u otros virus es condición de estratificación del ensayo clínico, y es mediante esta variable que se establecerá eficacia para el análisis primario, sin embargo, el protocolo de investigación indica que se podrá usar los resultados obtenidos de la atención clínica, los cuales serán realizados por profesionales no vinculados a los procedimientos sistematizados del protocolo de investigación.

Validez externa

¿Qué significa?

- Los resultados de un estudio deben poder ser generalizados, es decir, deberían poder aplicarse a todos los pacientes que padecen la misma patología

¿Qué características debe de tener?

- Criterios de selección (representativos)
- Participación en el estudio (efecto Hawthorne)
- Perdidas pre-aleatorización
- Cumplimiento terapéutico



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

GRACIAS



Lorem ipsus@lorem.ipsus



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024