



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**REVISIÓN SOBRE NORMATIVIDAD INTERNACIONAL DEL
REPORTE FINAL DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE
EDUCACIÓN CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

JIMENA E. FERNÁNDEZ SOLÓRZANO



MÉXICO, D.F.

2012

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Inés Fuentes Noriega

VOCAL: Roberto Carlos Cañas Alonso

SECRETARIO: Lydia Flores Lugo

1er. SUPLENTE: Abril Aguilar García

2do. SUPLENTE: José Rafael Martínez Peniche

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Edificio D, Facultad de Química, UNAM

ASESOR DEL TEMA

Lydia Flores Lugo

SUSTENTANTE

Jimena Elodia Fernández Solórzano

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	2
3. ANTECEDENTES	3
4. PLANTEAMIENTO	9
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS	10
5.1 GENERALIDADES DEL REPORTE FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO	10
5.2 CONTENIDO DEL REPORTE FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO	11
5.2.1 PORTADA PÁGINA DE TITULO.....	11
5.2.2 RESUMEN	12
5.2.3 TABLA DE CONTENIDO	14
5.2.4 LISTA DE ABREVIACIONES Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS.....	14
5.2.5 ÉTICA	14
a) Comité Independiente de Etica (IEC) o la Junta de Revisión Institucional (IRB):	14
b) Conducción ética del estudio:.....	14
c) Información del paciente y consentimiento informado:	14
5.2.6 INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO	14
5.2.7 INTRODUCCIÓN	15
5.2.8 OBJETIVOS DEL ESTUDIO	15
5.2.9 PLAN DE INVESTIGACION	17
a) Diseño completo del estudio y plan de actividades: Descripción	17
b) Discusión del diseño del estudio incluyendo la selección de grupos control.....	17
c) Selección de la población.....	20
d) Tratamiento	21
e) Variables de Eficacia y Seguridad	23

5.2.10 PACIENTES DEL ESTUDIO	27
a) Disposición de los pacientes	27
b) Desviaciones al protocolo	30
a) Conjuntos de datos analizados	31
b) Características demográficas y otras características de referencia.....	32
c) Medidas del apego al tratamiento	34
5.2.12 EVALUACION DE LA SEGURIDAD.....	40
a) Extensión de la exposición.....	41
b) Eventos adversos	42
c) Muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos.....	45
d) Evaluación de Laboratorio Clínico	47
e) Los signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad	49
f) Conclusiones de Seguridad	50
5.2.13 DISCUSION Y CONCLUSIONES GENERALES	50
5.2.14 TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERENCIADOS PERO NO INCLUIDOS EN EL TEXTO .	50
5.2.15 LISTA DE REFERENCIAS	51
5.2.16 APÉNDICES.....	51
a) Información del estudio.....	51
b) Listados de datos del paciente	52
c) Formas de reporte de caso (CFRs)	52
d) Listados de datos individuales del paciente	52
6. CONCLUSIONES	53
7. BIBLIOGRAFIA.....	54

1. INTRODUCCIÓN

La investigación clínica es una investigación sistemática de la biología, salud o enfermedad humanas, que realizada sobre las personas, está diseñada para desarrollar o contribuir a alcanzar un conocimiento de aplicación general. Implica un conjunto de actividades orientadas a probar una hipótesis, obtener conclusiones y de esta manera contribuir a la obtención de un conocimiento generalizable y útil para otros. El procedimiento aceptado para la realización de la investigación clínica es el ensayo clínico que se define como toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Para llevar a cabo un ensayo clínico es necesario fundamentarse en un protocolo de investigación, el cual es un documento formal que expone una propuesta descriptiva de todo el proceso y actividades que se realizarán de forma sistemática y precisa, es decir, informa lo que se va a investigar y la forma como se va a hacer, con tal de alcanzar los objetivos propuestos y con ello, resolver el problema de investigación que le dio origen. Son documentos científicos, legales y administrativos que formalizan la propuesta de investigación y sus condiciones y deben ser presentados para aprobación formal por un Comité pertinente, previo a su desarrollo. Se concibe al protocolo de investigación como una guía flexible cuyo rasgo fundamental consiste en que intenta describir lo más adecuada y precisamente posible el proceso de investigación que se tiene pensado ejecutar.

Un reporte del estudio clínico es un documento que da la imagen completa, verificable y precisa de una parte de un estudio clínico. El método ideal para la preparación de un informe de gran estudio clínico consiste en una combinación de extracción precisa de los datos de los todos los documentos, el análisis de la información y su presentación en el formato requerido sin tergiversar cualquier resultado o hecho en el documento actual. El reporte del estudio clínico describe el (los) objetivo(s), diseño, justificación, metodología, consideraciones estadísticas, organización, resultados, discusión y conclusiones de un estudio clínico. Es necesario conocer las partes que conforman el reporte final de investigación clínica para que proporcione la mayor cantidad de información sobre el estudio clínico llevado a cabo, es por ello que este trabajo de investigación bibliográfica tiene como fin describir de manera actualizada los puntos preponderantes que se deben colocar en el reporte final de investigación clínica.

2. OBJETIVOS

- Revisión de la información disponible en la regulación internacional acerca del reporte final de un estudio clínico.
- Conocer las generalidades, importancia y conformación del reporte final de un estudio clínico.
- Proporcionar una guía para la elaboración del reporte final de un estudio clínico.

3. ANTECEDENTES (1,2,3,4,5)

GENERALIDADES DEL PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

En 1989 se publican las normas de la Comunidad Europea para la Buena Práctica Clínica, a las que se referirán en adelante las legislaciones nacionales. Entre estas normas cuentan en pie de igualdad y de modo inseparable las de naturaleza científica y las de naturaleza ética. Así, la buena práctica clínica pide que los protocolos de los ensayos clínicos estén científicamente bien diseñados, que protejan adecuadamente los derechos del paciente y que respeten las normas de protección contra el fraude.

Una buena planificación inicial del trabajo de investigación es crucial para que al final los datos registrados puedan ser evaluables o por el contrario éstos serían de escasa validez, faltos de credibilidad o insuficientes para arrojar luz sobre la hipótesis que motivó su desarrollo. Y, como en toda actividad intelectual, serán muy importantes los conocimientos, la experiencia y el sentido común para el análisis. Si un estudio no ha sido bien planificado, en la fase de análisis será muy difícil o incluso imposible subsanar los errores, por mucha sofisticación estadística que se utilice, y puede ocurrir que nos encontremos con que el fruto de un importante esfuerzo de trabajo, tiempo y recursos económicos, no sirva absolutamente para nada. Por el contrario, la dedicación que supone una buena planificación inicial del trabajo de investigación, se verá recompensado con creces tanto en la fase de recogida de datos, como en el análisis de éstos y en la fase final, aunque no menos importante, de la difusión y publicación de los mismos

Los protocolos de investigación son documentos ético-científicos que plasman la definición conceptual y operativa de la investigación por realizar. Estos deben prepararse formalmente como parte inicial de cualquier proceso de investigación y contendrán toda aquella información precisa y relevante sobre la investigación por realizar, para que al momento de la revisión por un comité evaluador, la propuesta resulte aceptable desde la perspectiva ética y científica. Por eso, la investigación científica de cualquier tipo, y sobre todo cuando involucra a los seres humanos, debe ir precedida de un buen protocolo de investigación y, en este contexto, con el fin de brindar en forma abreviada insumos que resulten útiles para facilitar una exposición consistente de la propuesta de investigación.

Un protocolo para realizar una investigación clínica es una propuesta descriptiva de todo el proceso y actividades que se realizarán para contestar un problema de investigación, expuesto en forma de un objetivo o una interrogante (pregunta de investigación). Es decir, es una versión escrita y ordenada del plan propuesto para estudiar e investigar el tema de interés, cualquiera que éste sea y aplicable siempre al contexto científico. Son documentos científicos, legales y administrativos que formalizan la propuesta de investigación y sus condiciones.

Además de las consideraciones éticas, los protocolos de investigación clínica, deben contar con una diversidad de contenidos fundamentales, figurando los detalles más importantes del diseño, indicando los procedimientos terapéuticos a realizar, planes de seguridad y actitud ante la aparición de posibles eventos adversos.

Generalmente los protocolos para los estudios de la fase 1 pueden ser menos detallados y más flexibles que los protocolos para los estudios de la fase 2 y 3. Los protocolos de la fase 1 se deben dirigir primariamente en proveer un esquema de la investigación una estimación del número de pacientes implicados, una descripción de las exclusiones de la seguridad y de una descripción del plan de dosificación incluyendo la duración, la dosis, o el método que se utilizará en la determinación de la dosis y debe especificar detalladamente solamente esos elementos del estudio que sean críticos para la seguridad, tal como supervisión necesaria de signos vitales y de químicas sanguíneas. Las modificaciones del diseño experimental de estudios de la fase 1 que no afecten a juicios de seguridad críticos se, requieren para ser reportadas a la regulación internacional (FDA) solamente en el informe anual. En las fases 2 y 3, los protocolos deben de ser más detallados describiendo todos los aspectos del estudio. Un protocolo por una fase 2 o la investigación 3 debe ser diseñado de una manera tal que, si el patrocinador anticipa la necesidad de ciertas desviaciones en el diseño del estudio mientras que progresa la investigación, las alternativas o las contingencias a proveerse para tal desviación sean construidas en los protocolos al inicio. Por ejemplo, un protocolo para un estudio a corto plazo controlado puede incluir un plan para un cruce temprano de individuos que no respondan a una terapia alternativa.

CONTENIDO DEL PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

De manera convencional, la información se organiza y expone en una serie de apartados básicos como los enlistados a continuación:

❖ Información de carácter general

- Título del protocolo, número que identifica el protocolo, y fecha.
- Nombre y dirección del patrocinador.
- Nombre, título, dirección y número telefónico del médico calificado (o dentista, si aplica) quién es responsable de todas las decisiones médicas (o dentales) relacionadas Estudio-centro sitio (si es diferente al investigador).
- Nombres y dirección del laboratorio clínico, de otro médico y/o departamentos técnicos e instituciones involucradas en el Estudio.
- Número de centros y el país.
- Número de sujetos.

❖ Antecedentes

- Nombre y descripción del/los productos de investigación.
- Un resumen de resultados de los estudios no-clínicos que potencialmente hayan tenido significancia clínica y de estudios clínicos que sean relevantes para el Estudio.
- Resumen de los riesgos potenciales y de las ventajas ya conocidos (si hay alguna) en seres humanos.
- Descripción y justificación para la ruta de la administración, dosificación, régimen de dosificación, y períodos del tratamiento.
- Una declaración en la que el estudio será conducido de acuerdo con el protocolo, buenas prácticas clínicas (BPC) y los requisitos regulatorios aplicables.
- Descripción de la población que se estudiará.
- Referencias de la literatura y los datos que sean relevantes al estudio (que proporcione antecedentes para llevar a cabo el estudio).

❖ Objetivos y propósitos del ensayo

Es una detallada descripción de los objetivos y el propósito del ensayo.

❖ Diseño

La integridad científica y la credibilidad de los datos del Estudio dependen substancialmente del diseño. La descripción del diseño debe incluir:

- Una declaración específica de los objetivos primarios y objetivos secundarios, cualquiera, que desee ser medido durante el estudio.
- Una descripción del tipo/diseño del estudio que se conducirá (diseño doble ciego, placebo-controlado, diseño paralelo) y de un diagrama esquemático del diseño de Estudio, procedimientos, y etapas.
- Una descripción de las medidas tomadas para reducir al mínimo/evitar el sesgo, incluyendo (por ejemplo): distribución aleatoria o cegamiento.
- Una descripción de los tratamientos del estudio: dosis, régimen de dosificación de los productos de investigación y descripción de la forma de dosificación, empaquetado y etiquetado de los productos de investigación.
- La duración prevista de la participación de cada paciente y una descripción de la secuencia y la duración de todos los períodos del estudio, incluyendo carta de seguimiento, si aplica.
- Una descripción de las reglas o criterios de retiro por paciente, la no participación en parte del estudio y el estudio completo.

- Procedimientos y la responsabilidad con los productos de investigación, incluyendo placebo y comparadores, si los hay.
- Mantenimiento de los códigos aleatorios de tratamiento del estudio y del procedimiento para la apertura de los códigos.
- La identificación de cualquier dato que se registrará directamente en el Código de Regulaciones Federales (CRFs) (es decir que no este escrito en el expediente anteriormente o electrónico), y sea considerado un documento fuente.

❖ **Selección y retiro de sujetos**

- Criterios para la inclusión de pacientes.
- Criterios para la exclusión de pacientes.
- Criterios para el retiro de paciente (es decir, terminación del tratamiento con el producto de investigación que por alguna razón aleatoria no puede seguir en el tratamiento como por la presentación de reacciones adversas, involucramiento de dieta no adecuada, etc) y procedimientos específicos:
 - Cuando y cómo el paciente se puede retirar del estudio/tratamiento con el producto en investigación.
 - El tipo y tiempos en los que se recogerán los datos de los pacientes retirados.
 - En que casos el paciente puede ser reemplazado.
 - El seguimiento para pacientes retirados del tratamiento con el producto en investigación.

❖ **Tratamiento de sujetos**

- Los tratamientos que se administrarán, incluyendo los nombres de todos los productos, dosis, los horarios de dosificación, la ruta/modo de la administración y los períodos del tratamiento, incluyendo los períodos de seguimiento de pacientes. Para cada tratamiento con el producto en investigación/grupo de tratamiento del estudio/brazo de tratamiento de estudio.
- Medicamentos/tratamientos permitidos (incluyendo medicamentos de rescate) y medicamentos no permitidos antes y/o durante el estudio.
- Procedimientos para supervisar el apego de los pacientes.

❖ **Valoración de eficacia**

- Especificación de los parámetros de eficacia.
- Métodos y tiempos para determinar, registrar, y analizar los parámetros de eficacia.

❖ Valoración de seguridad

- Especificación de los parámetros de Seguridad.
- Métodos y tiempos para determinar, registrar, y analizar los parámetros de seguridad.
- Procedimientos para sacar informes y para el registro y reporte de eventos adversos y enfermedades pasajeras.
- El tipo y la duración del seguimiento a los pacientes después de acontecimientos de un evento adverso.

❖ Estadística

- Descripción de los métodos estadísticos que se emplearán, incluyendo el tiempo de cualquier análisis provisional previsto.
- El número de pacientes. Razón para la elección del tamaño de muestra, incluyendo reflexiones en cálculos de poder y justificación del estudio clínico. Si se trata de estudios multicéntricos se debe especificar en que centro va a estar y su número clave.
- El nivel de significancia que se utilizará.
- Criterios para la terminación del estudio.
- Procedimiento para explicar la falta de datos (datos no usados y datos falsos).
- Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original (cualquier desviación del plan estadístico original debe ser descrita y justificado en el protocolo y/o en el reporte final).
- La selección de paciente que se incluirá en el análisis (por ejemplo; pacientes aleatorizados, todos los pacientes dosificados, todos los pacientes elegibles, pacientes evaluados).

❖ Acceso directo a los recursos de datos/documentos

El patrocinador debe asegurarse de que esté especificado en el protocolo o en otro acuerdo escrito que los investigadores/la institución permitirá la supervisión (monitoreo) relacionada al estudio, auditorías, revisión del IRB/IEC (Junta de Revisión Institucional/ Comité de Ética Independiente) e inspecciones regulatorias que proporcionen acceso directo a los datos en los documentos fuente.

❖ Control de Calidad y Aseguramiento de la calidad**❖ Descripción de las consideraciones éticas referentes al estudio****❖ Manipulación de datos y mantenimiento de registros**

❖ **Financiamiento y seguro**

Financiamiento y seguro si no han sido acordados en un documento por separado.

❖ **Política de la publicación**

Política de publicación si no han sido acordados en un documento por separado (contrato)

❖ **Suplementos**

4. PLANTEAMIENTO

El reporte final del estado clínico es importante porque describe con precisión las actividades de un estudio clínico, contiene las modificaciones realizadas sobre el protocolo, contiene los resultados obtenidos y las evaluaciones de eficacia y seguridad del fármaco en investigación.

En la actualidad no se tiene una amplia difusión de la importancia y alcance del reporte final de investigación clínica. Las autoridades regulatorias proporcionan guías que sugieren como debe conformarse el reporte. El estudio clínico es considerado como un paso necesario para lograr la comercialización de un nuevo fármaco sin embargo el reporte final es la síntesis de ese estudio que debe ser presentado de manera completa conteniendo el análisis y las conclusiones de todas las observaciones por lo tanto es la culminación del mismo estudio.

En este trabajo de investigación bibliográfica se enumeran las partes que debe llevar el reporte haciendo hincapié de la importancia de cada una de ellas, se incluyen sugerencias para la presentación de los resultados y los puntos que deberá abarcar el análisis, especialmente se enfatiza la necesidad de evaluar la seguridad del medicamento en cuanto a la presencia de eventos adversos.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS (6,7,8,9)

Se realizó una búsqueda de información sobre el reporte final de investigación clínica en las guías para la realización de investigación clínica proporcionadas por la normatividad internacional FDA (Food and Drug Administration) y European Medicines Administration (EMA), se obtuvo la información que se muestra a continuación que nos permite conocer el alcance e importancia del reporte final de investigación al contener la evaluación de la eficacia y la seguridad de un medicamento. Del mismo modo se expone el contenido del reporte final de investigación clínica resaltando la importancia de cada una de las secciones que lo conforman.

5.1 GENERALIDADES DEL REPORTE FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO

Un reporte del estudio clínico es un documento regulatorio que comprende la aplicación de comercialización de un fármaco, un producto biológico o un dispositivo médico. Es un documento que da la imagen completa, verificable y precisa de una porción clínica de un estudio. El enfoque ideal para la preparación de un buen reporte del estudio clínico consiste en una combinación de la extracción exacta de los datos de los documentos, el análisis de la información y la presentación en el formato requerido sin falsear ningún resultado o efecto a partir del documento actual.

El reporte del estudio clínico es un reporte completo de un estudio individual de cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico (referido como fármaco o tratamiento) conducido en pacientes. La descripción clínica y estadística, presentaciones y análisis son integrados en un reporte único, incorporando tablas y figuras en el texto principal del reporte o al final del texto con apéndices conteniendo información tal como el protocolo, ejemplos de formas de reporte de caso, información relacionada al investigador, información relacionada a los fármacos de prueba/producto de investigación incluyendo controles activos/comparadores, documentación técnica estadística, publicaciones relacionadas, listados de datos del paciente (datos de referencia, demográficos, etc) y detalles estadísticos técnicos como derivaciones, análisis y cálculos.

El reporte debe proveer una clara explicación de cómo las características críticas del diseño del estudio fueron seleccionadas, suficiente información en el proyecto sobre metodologías y de la conducción del estudio, de tal modo que no exista ambigüedad de cómo el estudio fue llevado a cabo. El reporte con sus apéndices también debe proveer suficientes datos individuales del paciente incluyendo los demográficos y datos de referencia así como detalles de los métodos analíticos que permitan la replicación de los análisis críticos cuando las autoridades así lo deseen.

En la presentación de la descripción detallada de cómo el estudio fue llevado a cabo, podría ser posible simplemente con reafirmar la descripción en el protocolo inicial. Sin embargo es importante la presentación de la metodología del estudio de forma más concisa en un documento separado. En cada sección describiendo el diseño y la conducción del estudio, es particularmente importante clarificar características del estudio que no se encuentran bien descritas en el protocolo e identificar las formas en las que el estudio como fue conducido difiere del protocolo y discutir los métodos estadísticos y análisis usados para basar estas desviaciones del protocolo propuesto.

5.2 CONTENIDO DEL REPORTE FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO

5.2.1 PORTADA PÁGINA DE TITULO

Esta página debe contener la siguiente información:

- ❖ Título del estudio
- ❖ Nombre del fármaco de prueba/producto de investigación.
- ❖ Indicación estudiada
- ❖ De no aparecer claramente en el título, se debe proveer una breve descripción (de dos enunciados) mencionando el diseño (paralelo, cruzado, aleatorizado, cegado), la comparación (placebo, activo, dosis/respuesta), duración, dosis y la población de pacientes.
- ❖ Nombre del patrocinador.
- ❖ Identificación del protocolo código o número.
- ❖ Fase de desarrollo del estudio.
- ❖ Fecha de inicio del estudio (primer paciente registrado, o cualquier otra definición verificable).
- ❖ Fecha de término de los primeros estudios en su caso.
- ❖ Fecha en que se completa el estudio (cuando se haya completado el último paciente)
- ❖ Nombre y afiliación del investigador principal o coordinador o del responsable médico oficial del patrocinador.
- ❖ Nombre de la firma de la compañía/patrocinador (la persona responsable para el reporte del estudio con la compañía/patrocinador). El nombre, número telefónico, y número de fax de las personas de la compañía/patrocinador para preguntas que surjan durante la revisión del reporte del estudio deben ser indicados en esta página o en la carta de aplicación.
- ❖ Enunciado indicando si el estudio fue desarrollado en cumplimiento con las buenas prácticas clínicas (BPC), incluyendo el archivo de documentos esenciales.
- ❖ Fecha del reporte (identificando cualquier informe anterior del mismo estudio por título y fecha).

5.2.2 RESUMEN

Proporcionar un breve resumen (usualmente limitado a tres páginas) que resume el estudio. El resumen debe incluir material numérico para ilustrar resultados no solo texto o valores de p (valor de probabilidad). Ver Tabla 1.

Tabla 1: Ejemplo de presentación del resumen.

SINOPSIS		
Nombre del patrocinador/compañía:	Tabla individual del estudio referente a la parte del Dossier. Volumen: Página:	Uso exclusivo para la autoridad nacional
Nombre del producto terminado:		
Nombre del ingrediente activo:		
Título del estudio:		
Investigadores:		
Centro del estudio:		
Publicación (referencia):		
Periodo estudiado (años): (fecha del primer enrolamiento) (fecha del último	Fase del desarrollo:	
Objetivos:		
Metodología:		
Número de pacientes (planeados y analizados):		
Diagnóstico y criterio principal de inclusión:		
Producto de prueba, dosis y modo de administración, número de lote:		
Duración del tratamiento:		
Terapia de referencia, dosis y modo de administración, numero de lote:		

Continuación de Tabla 1.

Nombre del patrocinador/compañía:	Tabla individual del estudio referente a la parte del Dossier.	Uso exclusivo para la autoridad nacional
Nombre del producto terminado:	Volumen:	
Nombre del ingrediente activo:	Página:	
Criterio para evaluación		
-Eficacia		
-Seguridad		
Métodos estadísticos:		
RESUMEN-CONCLUSIONES		
Resultados de eficacia:		
Resultados de seguridad:		
Conclusión:		
Fecha del reporte:		

5.2.3 TABLA DE CONTENIDO

La tabla de contenido debe incluir:

- ✓ El numero de pagina u otro localizando información de cada sección, incluyendo tablas de resumen, figuras y gráficos.
- ✓ Una lista con la localización de apéndices, tabulaciones y cualquier forma de reporte de caso provista durante el ensayo clínico.

5.2.4 LISTA DE ABREVIACIONES Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

Debe proveerse una lista de abreviaturas y de definiciones de términos especializados, inusuales o unidades de medida usados en el reporte. Los términos abreviados deben ser deletreados y las abreviaturas deben ser indicadas en paréntesis al inicio de su aparición en el texto.

5.2.5 ÉTICA

- a) **Comité Independiente de Etica (IEC) o la Junta de Revisión Institucional (IRB):** Debe ser confirmado que el estudio y cualquiera de las enmiendas fueron revisados por el IEC y el IRB. Una lista de todos los IECs e IRBs consultados deben ser proporcionados en la sección de apéndices y si es requerido por la autoridad regulatoria el nombre del presidente del comité también.
- b) **Conducción ética del estudio:** Debe confirmarse que el estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos que están descritos en la Declaración del Helsinki.
- c) **Información del paciente y consentimiento informado:** Cómo y cuándo se obtuvo el consentimiento informado en relación con el registro del paciente en el estudio, por ejemplo asignación y preselección. Debe proveerse en la sección de apéndices la información escrita representativa del paciente y una copia de la forma del consentimiento.

5.2.6 INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

La estructura administrativa del estudio debe ser descrita brevemente en el cuerpo del reporte (por ejemplo: investigador principal, investigador coordinador, comité directivo, administración, comité de monitoreo y comités de evaluación, instituciones, estadísticos, instalaciones del laboratorio central, organización de investigación por contrato (CRO), administración de abastecimiento del ensayo clínico).

Deberá existir una lista de los investigadores con sus afiliados, su rol en el estudio y sus certificaciones (currículo vitae o equivalente). Asimismo debe proveerse como apéndice una lista similar para otras personas cuya participación materialmente afectan la conducción del estudio. En el caso de largos ensayos con muchos investigadores, la información debe ser abreviada con enunciados generales de las certificaciones de las personas que lleven a cabo roles particulares en el estudio con el nombre, grado académico, afiliación institucional y roles de cada investigador u otro participante.

El listado deberá incluir:

A: Investigadores

B: Cualquier otra persona que lleve a cabo observaciones de variables de eficacia primarias de mayor importancia como enfermeras, asistentes médicos, psicólogos clínicos, farmacéuticos clínicos o médicos residentes. No es necesario incluir en el listado personal que lleve a cabo un rol ocasional como por ejemplo que reemplace a alguno de los anteriores.

C: El autor o autores del reporte incluyendo los bioestadísticos responsables. En caso de ser necesarias las firmas de los investigadores principales o de los investigadores coordinadores se incluirán también en un apéndice (Ver Figura 1) y si estas no son requeridas, la firma del médico oficial responsable del patrocinador se debe incluir como apéndice.

5.2.7 INTRODUCCIÓN

La introducción debe contener un breve texto (máximo una página) ubicando el estudio en el contexto del desarrollo del fármaco de prueba/producto de investigación, relatando los rasgos críticos del estudio para el desarrollo (por ejemplo fundamentos y objetivos, población objetivo, el tratamiento, duración, variables principales). Cualquier guía que sea seguida en el desarrollo del protocolo u otros acuerdos y reuniones entre el patrocinador/compañía y autoridades regulatorias que son relevantes para el estudio particular deben ser identificados o descritos.

5.2.8 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Describir los propósitos del estudio.

**FIRMAS DE LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES O COORDINADORES
O DEL MEDICO OFICIAL RESPONSABLE DEL PATROCINADOR**

TITULO DEL ESTUDIO: -----

AUTORES DEL ESTUDIO: -----

He leído este informe y confirmo que con lo mayor de mi conocimiento describe con precisión la conducta y los resultados del estudio.

**INVESTIGADOR: -----
O DEL MEDICO OFICIAL RESPONSABLE DEL
PATROCINADOR.**

FIRMAS: -----

AFILIACION: -----

FECHA: -----

Figura 1: Formato para firmas de investigadores

5.2.9 PLAN DE INVESTIGACION

a) Diseño completo del estudio y plan de actividades: Descripción

El plan completo del estudio y el diseño o configuración del estudio (por ejemplo paralelo o cruzado) deben ser descritos brevemente pero claramente usando cuadros y diagramas si es necesario. Si otros estudios usan un protocolo muy similar, puede ser útil hacer una nota de ello y describir las diferencias importantes. El protocolo actual y los cambios deben ser incluidos en la sección de apéndices con un ejemplo de la forma de reporte de caso. Si alguna información de esta sección proviene de fuentes adicionales al protocolo se deben identificar.

Esta información debe incluir:

- Tratamientos estudiados (fármacos específicos, dosis y procedimientos)
- Población estudiada de pacientes y el número de pacientes a ser incluidos.
- Nivel y método de cegamiento/enmascaramiento (abierto, doble ciego, simple ciego, evaluadores del cegados, pacientes no cegados y/o investigadores).
- Tipo de control o controles (placebo, no tratamiento, fármaco activo, dosis-respuesta, histórico) y configuración del estudio (paralelo, cruzado)
- Método de asignación del tratamiento (aleatorización o estratificación).
- Secuencia y duración de todos los periodos de estudios, incluyendo pre-aleatorización y periodos de post-tratamiento, periodos de retiro de la terapia y periodos de tratamiento de simple ciego y doble ciego. Se especificara si los pacientes fueron aleatorizados y el método empleado. Es útil presentar el diseño de manera gráfica a través de un diagrama de flujo que incluya el tiempo de las evaluaciones (ver Figura 2 y 3).
- Cualquier comité de seguridad, de monitoreo de datos, de evaluación o dirección especial.
- Cualquier análisis interino que son análisis estadísticos de los datos acumulados en el ensayo clínico con el objetivo de monitorear el progreso del estudio.

b) Discusión del diseño del estudio incluyendo la selección de grupos control

El grupo control específico seleccionado y el diseño del estudio empleado se discutirá en el reporte de ser necesario. Ejemplos de problemas encontrados en el diseño del estudio que requieren discusión son los siguientes:

Generalmente los grupos control (de comparación) que son reconocidos son control concurrente placebo, control concurrente no tratamiento, control concurrente tratamiento activo, control concurrente comparación de dosis y control histórico. En adición al tipo de control, otras

características críticas del diseño que pueden necesitar discusión son el uso de un diseño cruzado y la selección de pacientes con una historia médica particular como la respuesta o la ausencia de respuesta a un fármaco específico o miembro de una clase de fármacos. Si la aleatorización no fue utilizada, es importante explicar como otras técnicas, en su caso protegen contra el sesgo sistemático de selección.

Periodo de Tratamiento	A		B		C			
			B1	B2	C1	C2		
			Fármaco de prueba/producto de investigación A		Fármaco de prueba/producto de investigación A			
En ejecución			5 mg	10 mg	5 mg	10 mg		
			Fármaco de prueba/producto de investigación B		Fármaco de prueba/producto de investigación B			
			5 mg	10 mg	5 mg	10 mg		
Semanas			-2(-3)	0	3	6	9	12
Visita			1	2	3	4	5	6
Prueba de ejercicio 24 h			x ¹	x ²	x	x	x	x
Historia Medica			x					
Examen Fisico			x					x
ECG			x					x
Lab. Invest.			x					x
Eventos Adversos				x	x	x	x	x

1= 14-20 días despues de la visita 1
2= 1-7 días despues de la primera prueba de ejercicio.

Figura 2: Diseño del estudio y programa de evaluaciones

Evaluacion	Semana del estudio									
	Seleccion	En ejecucion	Referencia	Tratamiento			Seguimiento			
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8
Consentimiento informado	x									
Historia	x									
Examen Fisico	x									x
Efectividad										
Variable primaria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Variable secundaria	x	x	x	x		x			x	x
Seguridad										
Eventos adversos	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pruebas de laboratorio	x		x	x			x		x	x
Peso corporal	x		x						x	x

Figura 3: Diseño del estudio y programa de evaluaciones

Problemas potenciales conocidos asociados con el diseño del estudio o grupo control seleccionado se deben discutir en luz de la enfermedad específica y las terapias que han sido estudiadas.

Si se demuestra la eficacia con respecto a la equivalencia, es decir, la ausencia de un determinado grado de inferioridad del nuevo tratamiento en comparación con un tratamiento establecido, los problemas asociados con los diseños de estos estudios se deben mencionar. En concreto, se debe proporcionar una base para considerar el estudio capaz de distinguir la terapia activa de la terapia inactiva. El soporte debe proveerse mediante un análisis de estudios previos similares a los del presente estudio con respecto a las características importantes del diseño (por ejemplo, la selección de pacientes, variables primarias, la duración, la dosis de control activo, los tratamientos concomitantes) que muestra una capacidad constante para demostrar la superioridad del control activo respecto al placebo. Se debe describir la forma de evaluar la capacidad del estudio para distinguir la terapia efectiva de la inefectiva. Por ejemplo, puede ser posible identificar una respuesta al tratamiento (basado en estudios anteriores) que claramente distingue entre la población tratada y la población no tratada.

Tal respuesta podría ser el cambio de una medida de referencia o de algún otro resultado especificado como la tasa de curación o de supervivencia. La obtención de una respuesta podría apoyar la expectativa de que el estudio logro distinguir el fármaco activo del fármaco inactivo. También debe haber una discusión sobre el grado de inferioridad de la terapia (a menudo referida como el valor delta) donde se pretende demostrar que el estudio no fue superado. Las limitaciones de los controles históricos son bien conocidos y merecen una atención particular (por ejemplo, la dificultad de asegurar la comparabilidad de los grupos de tratamiento, la incapacidad de cegar a los investigadores al tratamiento, el cambio en el tratamiento/enfermedad y la diferencia debida al efecto placebo).

Otras características del diseño también merecen una discusión, incluyendo la presencia o ausencia de períodos de lavado y la duración del período de tratamiento, sobre todo para una enfermedad crónica. La justificación de la dosis y la selección del intervalo de dosis se deben explicar, si no es obvio. Por ejemplo, la administración una vez al día de un fármaco con vida media corta cuyo efecto está estrechamente relacionado con el tiempo a nivel de la sangre no suele ser efectivo y si el diseño del estudio utiliza dicha dosificación, esto se debe explicar, por ejemplo, señalando con la ayuda de evidencia farmacodinámica que tal efecto es prolongado en comparación con los niveles en sangre.

c) Selección de la población

- ✓ **Criterios de inclusión:** La población de pacientes y los criterios de selección utilizados para ingresar a los pacientes en el estudio deberán ser descritos asimismo la conveniencia de la población elegida para los propósitos del estudio. Deben presentarse los criterios de diagnóstico utilizados, así como la enfermedad específica (por ejemplo; enfermedad de una gravedad especial o duración, los resultados de una prueba particular, el examen físico, características particulares de la historia clínica tales como el fracaso o el éxito en la terapia previa u otros factores pronósticos potenciales y de factores de paciente como edad, genero o étnicos).

Deben ser descritos los criterios de selección y los criterios adicionales para la asignación al azar o el ingreso al tratamiento con el fármaco de prueba/producto de investigación. Si existen razones para creer que había otros criterios de ingreso no definidos en el protocolo, sus implicaciones deberán discutirse. Por ejemplo, algunos investigadores pueden haber excluido o ingresado pacientes de otros estudios que estaban especialmente enfermos o que poseían características particulares de referencia.

- ✓ **Criterios de exclusión:** Los criterios de exclusión para el ingreso al estudio deben ser especificados junto con la razón fundamental (por ejemplo, las razones administrativas, cuestiones de seguridad o falta de conveniencia para el ensayo) se debe discutir el impacto de las exclusiones en las conclusiones del reporte.
- ✓ **Remoción de pacientes de la terapia o de la evaluación:** Deben mencionarse las razones predeterminadas para remover pacientes de la terapia u observación de evaluación en su caso, así como la naturaleza y la duración de las observaciones de seguimiento en estos pacientes.

d) Tratamiento

- **Tratamientos administrados:** Deben describirse los tratamientos o los agentes diagnósticos a ser administrados en cada sección del estudio y por cada periodo del estudio incluyendo la ruta, modo de administración, dosis y esquema de dosificación.
- **Identidad de los productos de investigación:** En el texto del reporte se debe proveer una breve descripción del fármaco de investigación/producto de investigación (formulación, número de lote). Si se utilizó más de un lote del fármaco de investigación/producto de investigación, cada lote recibido por los pacientes debe identificarse en la sección de apéndices.

Debe proporcionarse la fuente de todos los placebos y control activo/producto comparador. Cualquier modificación del estado comercial común del grupo comparador se debe anotar y los pasos tomados para asegurar que su biodisponibilidad fue inalterada. Para ensayos de larga duración con productos de investigación con vidas limitadas de anaquel o con información incompleta de estabilidad, deberá ser descrita la logística de reabastecimiento de los materiales. Cualquier uso de los materiales de prueba más allá de su fecha de expiración debe ser tomado en cuenta y los pacientes que los reciben deben ser identificados. Se reportara si hubiera requerimientos específicos de almacenamiento.

- **Métodos de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento:** Deben ser descritos en el texto del informe los métodos específicos que se utilizan para asignar a los pacientes los grupos de tratamiento, por ejemplo la distribución centralizada, la distribución dentro de los sitios, la distribución adaptativa (es decir, la asignación en base de la asignación temprana o el resultado), incluyendo la estratificación o procedimientos de bloqueo.

En la sección de apéndices se debe proporcionar una descripción detallada del método de asignación al azar, incluyendo la forma en que fue ejecutado. También deberá ser presentada como apéndice una tabla mostrando los códigos de aleatorización, el identificador del paciente y

el tratamiento asignado. Para un estudio multicéntrico, la información debe ser proporcionada por cada centro. Debe explicarse también el método de generación de números aleatorios. Para un ensayo controlado históricamente, es importante explicar cómo el control particular fue seleccionado y qué otras experiencias históricas fueron examinadas y cómo sus resultados se comparan con el control utilizado.

- **Selección de dosis en el estudio:** Deben describirse las dosis o rangos de dosis usados en el estudio para todos los tratamientos y las bases para su selección (por ejemplo previa experiencia en humanos y datos en animales).
- **Selección y horario de dosis para cada paciente:** Los procedimientos para la selección de la dosis del fármaco de prueba/producto de investigación y control activo/comparador para cada paciente se deben describir.

Estos procedimientos pueden variar de una asignación aleatoria simple a una selección fija del fármaco/régimen de dosis, el uso de un procedimiento de valoración específico o procedimientos más elaborados de selección de determinada respuesta por ejemplo, cuando la dosis se aumenta y se valora hasta intervalos de intolerancia o cuando alguna variable primaria se alcanza. También deben ser descritos los procedimientos para la valoración por retroceso, en su caso. Debe ser descrito el horario de la administración y la relación de la dosificación a las comidas. Si el horario no fue especificado, se deberá hacer una anotación de ello. Deben ser descritas todas las recomendaciones específicas proporcionadas a los pacientes sobre cuándo y cómo tomar la dosis.

- **Enmascaramiento:** Debe ser proporcionada una descripción detallada de los procedimientos utilizados para llevar a cabo el enmascaramiento (por ejemplo, cómo las botellas fueron etiquetadas, el uso de rótulos que rebelen la ruptura del enmascaramiento, sobres sellados con listas de códigos, las técnicas de doble simulación), incluidas las circunstancias en las que el enmascaramiento debe ser roto para uno o todos los pacientes (por ejemplo, para los eventos adversos serios), los procedimientos utilizados para realizar esta actividad y quien tiene el acceso a los códigos de los pacientes. Si el estudio permitió a algunos investigadores permanecer sin el enmascaramiento (por ejemplo, para permitir el ajuste del medicamento), los medios de blindaje para otros investigadores deben ser explicados (por ejemplo, para permitir el ajuste del medicamento).

Las medidas adoptadas para asegurar que el fármaco de prueba/producto investigación y el placebo no son fácilmente identificables y la evidencia de ello debe describirse, así como el aspecto, forma, olor y sabor del material de prueba. Si se utilizan las medidas para prevenir el desenmascaramiento por la realización de mediciones de laboratorio, deben describirse. Si existía

un comité de monitoreo de datos con acceso a los datos sin enmascaramiento, deben ser descritos los procedimientos para asegurar el mantenimiento del enmascaramiento en todo el estudio. Debe explicarse el procedimiento utilizado para mantener el enmascaramiento cuando se llevan a cabo análisis interinos.

Debe explicarse si el enmascaramiento se considera innecesario para reducir el sesgo de algunas o todas las observaciones. Asimismo si se considera deseable el enmascaramiento, pero no es factible, las causas y las consecuencias de ello se deben discutir.

Algunas veces se procura mantener el enmascaramiento, pero se sabe que no siempre es posible debido a los efectos evidentes del fármaco en algunos pacientes (boca seca, bradicardia, fiebre, reacciones en sitio de inyección o los cambios en los datos de laboratorio), este tipo de problemas se deben identificar, la evaluación de este problema y su manejo se debe describir.

- **Terapia previa y concomitante:** Se describirán los medicamentos o procedimientos que fueron permitidos antes y durante el estudio, cómo fue registrado su uso y otras normas específicas y procedimientos relacionados con permitir o prohibir la terapia concomitante. Se debe discutir si la terapia concomitante se permite y como puede afectar el resultado, ya sea debido a la interacción fármaco-fármaco o de los efectos directos en las variables primarias del estudio y cómo los efectos independientes de las terapias concomitantes y las terapias de estudio se pueden corroborar.
- **Apego al tratamiento:** Las medidas adoptadas para garantizar y documentar el cumplimiento del tratamiento deben describirse, por ejemplo, la contabilidad del fármaco, diario del paciente, mediciones del nivel del fármaco en sangre, orina u otros fluidos del cuerpo o el monitoreo del evento de toma del medicamento.

e) Variables de Eficacia y Seguridad

✓ Eficacia, mediciones de seguridad evaluadas y diagrama de flujo

Se deben describir la eficacia específica y variables de seguridad a ser evaluadas y pruebas de laboratorio que son conducidas, su calendarización (días de estudio, la hora del día, relación con las comidas y el horario de las medidas críticas en relación con la administración del fármaco de prueba por ejemplo, justo antes de la próxima dosis, dos horas después de la dosis), los métodos para su medición y las personas responsables de las mediciones. Deberá reportarse si existen cambios en el personal que realiza las mediciones críticas.

Por lo general es útil para mostrar gráficamente en un diagrama de flujo (Ver Figuras 2 y 3) la frecuencia y el horario de las mediciones de eficacia y seguridad, las veces y número de visitas. Cualquier instrucción específica dada a los pacientes también debe registrarse (por ejemplo, acerca de algún tipo de orientación o el uso de un diario).

Cualquier definición empleada para caracterizar los resultados obtenidos se deben explicar en su totalidad (por ejemplo, los criterios para la determinar la ocurrencia de infarto agudo al miocardio, la designación de la localización del infarto, la caracterización de un accidente cerebrovascular como trombótico o hemorrágico, la distinción entre el accidente isquémico transitorio (TIA) y el accidente cerebrovascular o la asignación de la causa de la muerte). Debe describirse cualquier técnica que se utiliza para estandarizar y comparar resultados de las pruebas de laboratorio u otras mediciones clínicas (por ejemplo, ECG, radiografía de tórax). Esto es particularmente importante en estudios multicéntricos.

Si alguien que no es el investigador es responsable de la evaluación de los resultados clínicos, la persona o grupo deberá ser identificado (por ejemplo, el patrocinador o un comité externo de revisión de rayos X o de electrocardiograma (ECG) o para determinar si el paciente tuvo un accidente cerebrovascular, infarto agudo o muerte súbita). Deben describirse en su totalidad los procedimientos utilizados, incluidos los medios de mantener el enmascaramiento y la centralización de lecturas y mediciones.

Debe describirse la forma de obtener los datos de eventos adversos (ya sea voluntariamente, lista de verificación o cuestionarios), al igual que cualquier escala específica de valoración utilizada y cualquier procedimiento para el seguimiento de eventos adversos o de re-exposición al medicamento. A su vez se describirá cualquier clasificación de las reacciones adversas proporcionada por el investigador, patrocinador o algún grupo externo (por ejemplo, clasificación según la gravedad o la probabilidad de causalidad del fármaco con relación a los eventos). Los criterios para dichas clasificaciones y las partes responsables de las clasificaciones deben ser identificados claramente.

Si la eficacia y seguridad son evaluadas en términos de calificaciones categóricas o puntuaciones numéricas, deberá proporcionarse el criterio utilizado para la asignación de puntos (por ejemplo, las definiciones de las puntuaciones). Para estudios multicéntricos, debe indicarse como fueron estandarizados estos métodos.

✓ **Relevancia de las mediciones**

Si alguna de las evaluaciones de la eficacia o la seguridad no es un estándar, es decir, ampliamente utilizada y generalmente reconocida como exacta, precisa y relevante (capaz de discriminar entre los agentes efectivos e inefectivos) su precisión, exactitud y relevancia se deben ser documentar.

Si un criterio de valoración alternativo (una medición de laboratorio o medición física o señal de que no es una medida directa del beneficio clínico) fue utilizado como un criterio de valoración del estudio, deberá justificarse, por ejemplo con referencia a los datos clínicos, publicaciones, guías, o acciones previas por las autoridades regulatorias.

✓ **Variables de eficacia primaria**

Las mediciones primarias y criterios de valoración utilizados para determinar la eficacia deben estar claramente especificados. Aunque las mediciones críticas de eficacia puedan parecer obvias, cuando hay múltiples variables o cuando las variables son medidas repetidamente, el protocolo debe identificar las variables primarias con una explicación de por qué fueron elegidas o designar el patrón de hallazgos significativos u otro método de combinar información que podría ser identificada como soporte de la eficacia.

Si el protocolo no identifica las variables primarias, el reporte del estudio debe explicar cómo estas variables críticas fueron seleccionadas (por ejemplo con referencia a publicaciones, guías o acciones previas de las autoridades regulatorias) y cuando fueron identificadas (es decir, antes o después de que el estudio fuera completado y desenmascarado). Si un umbral de eficacia fue definido en el protocolo, éste se debe describir.

✓ **Mediciones de la concentración de fármaco**

Debe describirse cualquier concentración del fármaco que sea medida, los tiempos de toma de muestras y periodos en relación con el horario de la administración del fármaco. También cualquier relación de la administración del fármaco y toma de muestras a la ingestión de alimentos, la postura y los posibles efectos de la medicación concomitante/ alcohol/ cafeína/ nicotina. Asimismo debe describirse la muestra biológica analizada, el manejo de muestras y el método de medición utilizado. Cuando otros factores, se consideran importantes en la evaluación de la farmacocinética (por ejemplo, los receptores solubles circulantes, la función renal o hepática), el horario y el esquema para la medición de estos factores se deben especificar.

✓ **Aseguramiento de calidad de la información**

El aseguramiento de calidad y los sistemas de control de calidad implementados para asegurar la calidad de los datos se deben describir en pocas palabras. Del mismo modo si no se utiliza ninguno, se debe indicar. La documentación de los métodos de estandarización inter-laboratorios y los procedimientos de garantía de calidad, si se utilizan, deben adicionarse en la sección de apéndices. Debe describirse cualquier acción llevada a cabo en el sitio de investigación para garantizar el uso de la terminología estándar y la recopilación de datos precisos, consistentes, completos y confiables tales como sesiones de capacitación, el monitoreo de los investigadores por parte del personal del patrocinador, manuales de instrucciones, verificación de datos, comprobación cruzada, uso de un laboratorio central para ciertas pruebas, la lectura centralizada de electrocardiograma (ECG) o auditoria de los datos. Debe registrarse si se llevan a cabo reuniones con el investigador u otras medidas para preparar a los investigadores y estandarizar el desempeño.

Se debe mencionar en esta sección del reporte si el patrocinador utiliza un procedimiento independiente de auditoria interno o externo y a su vez proveerse en la sección de apéndices los certificados de auditorías, en su caso.

✓ **Métodos estadísticos planteados en el protocolo y determinación del tamaño de la muestra**

- ❖ **Estadística y analítica:** Deben ser descritos los análisis estadísticos planteados en el protocolo y cualquier cambio realizado antes de que los resultados se encontraran disponibles. En este apartado, debe hacerse hincapié en cuales análisis, comparaciones y pruebas estadísticas fueron previamente planteadas y no en aquellos que fueron realmente utilizados. Si las mediciones críticas se realizaron más de una vez, deben especificarse las mediciones particulares planeadas como la base para la comparación del fármaco de prueba/producto de investigación y control (por ejemplo, el promedio de varias mediciones durante todo el estudio, los valores a determinados tiempos, únicamente los valores que completaron el estudio o el último valor en la terapia). Del mismo modo, si más de un enfoque analítico es plausible (por ejemplo, cambios en la respuesta de referencia, el análisis de la pendiente, el análisis de tablas de vida) el enfoque que fue planteado previamente debe ser identificado. Además si el análisis primario es para incluir el ajuste de la covariables, esto debe ser especificado.

Si existieran algunas razones consideradas previamente para excluir del análisis a pacientes cuyos resultados se encuentran disponibles deberán ser descritas. Si hubieran algunos subgrupos cuyos resultados iban a ser examinados por separado, estos deben ser identificados. Si las respuestas categóricas (escalas globales, las puntuaciones de severidad, las

respuestas de un cierto tamaño) iban a ser utilizadas en el análisis de las respuestas, estas deben estar claramente definidas.

Se describirá el monitoreo planeado de los resultados del estudio. Si existió un comité de monitoreo de datos, ya sea dentro o fuera del control del patrocinador, su composición y procedimientos de operación deben ser descritos y los procedimientos para mantener el enmascaramiento del estudio se deben proporcionar. Debe describirse la frecuencia y naturaleza de cualquier análisis interino planeado, todas las circunstancias específicas en las que el estudio podría ser terminado y los ajustes estadísticos a ser utilizados en los análisis interinos.

- ❖ **Determinación del tamaño de la muestra:** Deberá proporcionarse el tamaño de la muestra que fue planteado y la base para la elección de la misma, así como las consideraciones estadísticas y las limitaciones prácticas. También se mencionaran los métodos para el cálculo de tamaño de la muestra junto con sus derivaciones o fuente de referencia. Las estimaciones utilizadas en los cálculos se deben proporcionar y las explicaciones de cómo fueron obtenidas.

✓ **Los cambios en la conducta del estudio o análisis previamente planteados**

Se debe describir cualquier cambio en la conducción del estudio o análisis previamente planteados que sean instituidos después del inicio del estudio (por ejemplo, retirar un grupo de tratamiento, el cambio de los criterios de ingreso o dosis de los fármacos, ajuste del tamaño de la muestra). El tiempo y la razón para el cambio, el procedimiento empleado para decidir sobre el cambio, las personas o grupos responsables del cambio y la naturaleza y contenido de los datos disponibles (y para quienes estaban disponibles), cuando se hizo el cambio y si el cambio se ha documentado como una enmienda formal al protocolo o no. Los cambios de personal no necesitan incluirse. Las posibles repercusiones del cambio en la interpretación del estudio debe ser discutido brevemente en esta sección. En cada sección del informe debe hacerse, una clara distinción entre las condiciones (procedimientos) planteadas en el protocolo y las enmiendas o adiciones que se realizaron posteriormente.

5.2.10 PACIENTES DEL ESTUDIO

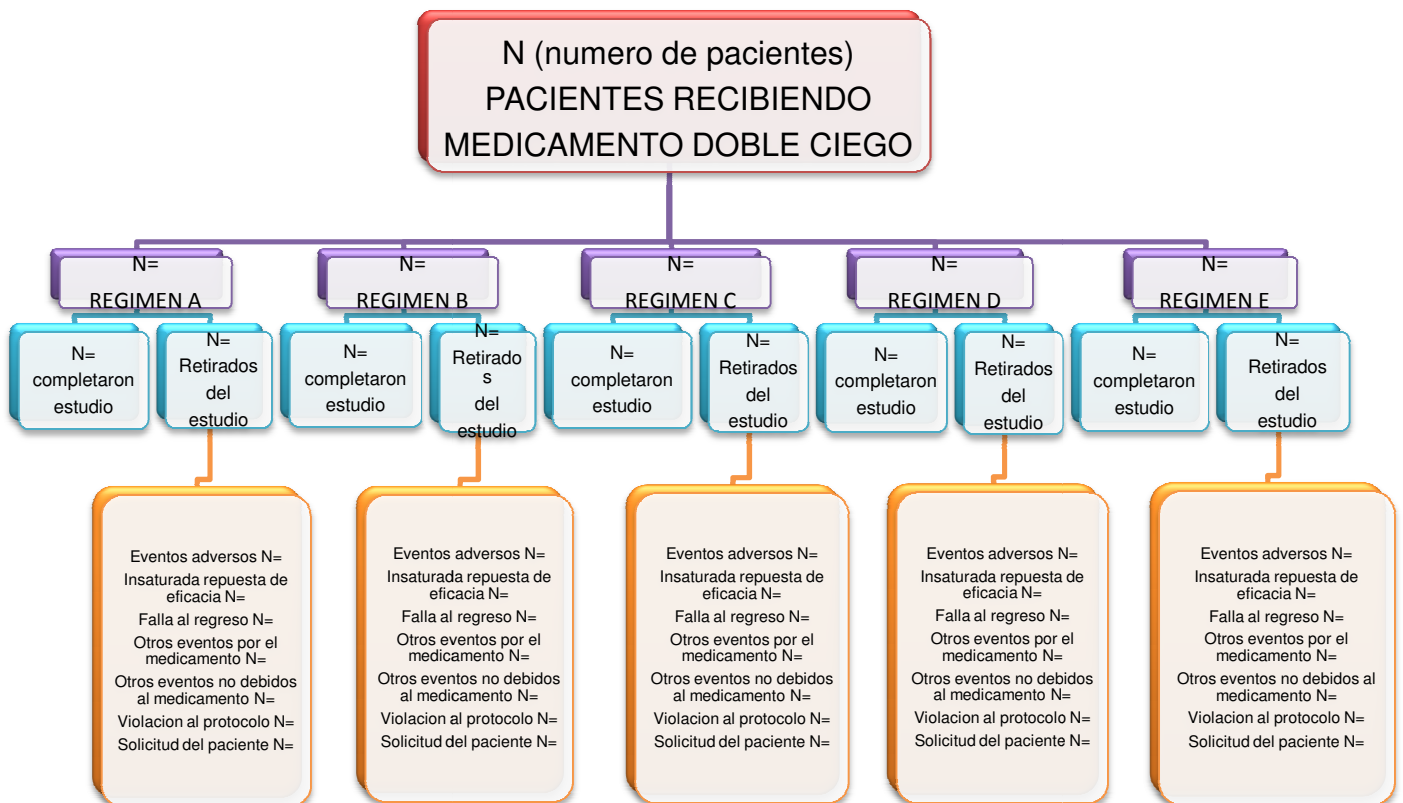
a) Disposición de los pacientes

Debe haber una clara contabilidad de todos los pacientes que ingresaron al estudio, usando figuras o tablas en el texto del informe. Especificar el número de pacientes que fueron asignados al azar y aquellos que participaron y completaron todas las fases del estudio (cada semana/mes del estudio), así como las razones de todas las interrupciones posteriores a la aleatorización, agrupadas por

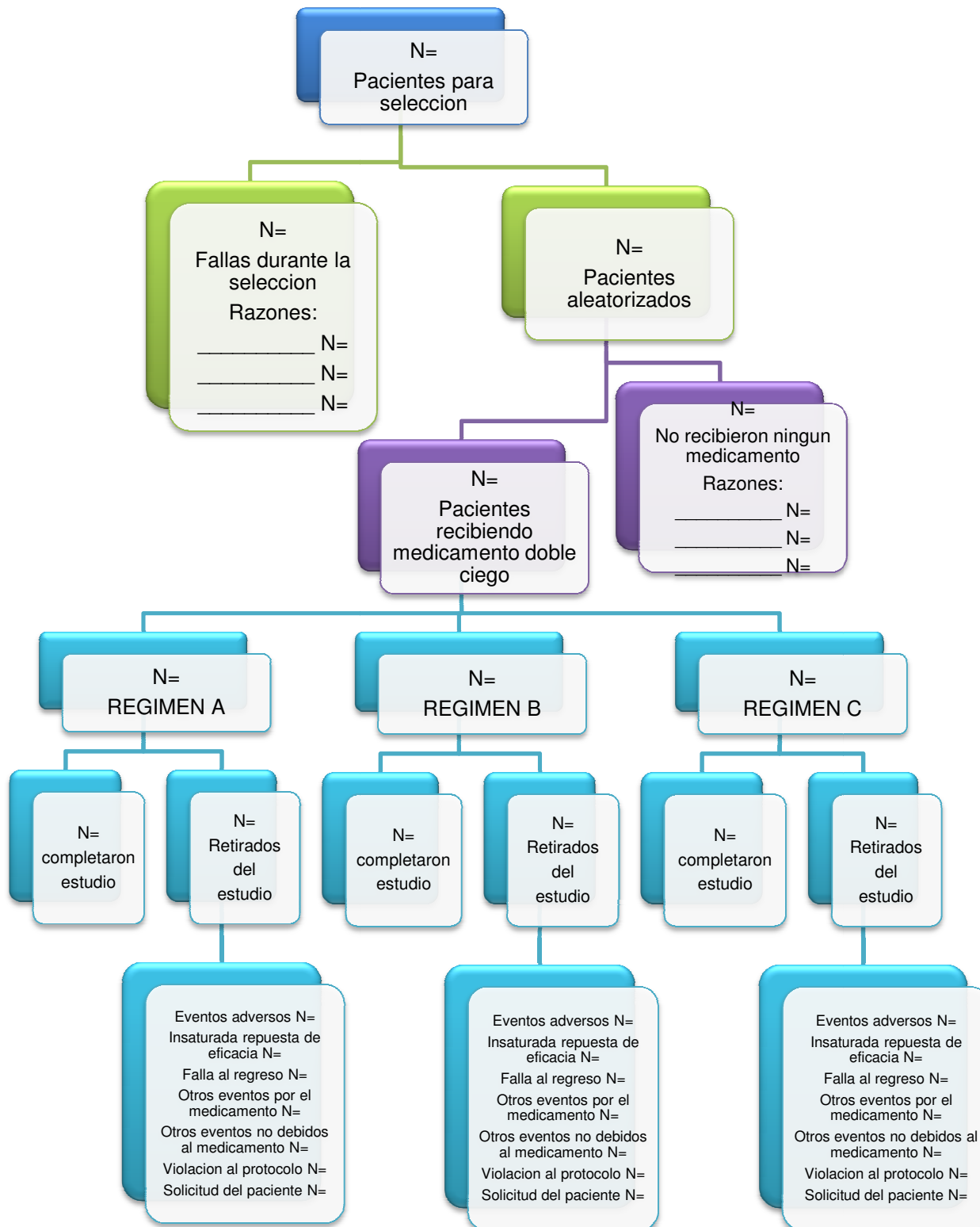
tratamiento y por la razón principal (por ejemplo, pérdida del seguimiento, los efectos adversos, falta de cumplimiento).

También puede ser relevante proporcionar el número de pacientes seleccionados para la inclusión y un desglose de las razones de exclusión durante la selección de los pacientes esto podría ayudar a aclarar la población de pacientes adecuados para el uso eventual del fármaco. A menudo es útil usar un diagrama de flujo (ver Figuras 4 y 5). Debe hacerse claro si se realiza un seguimiento de los pacientes por el tiempo de duración del estudio, incluso si el fármaco es suspendido.

En el apéndice, también debería haber una lista de todos los pacientes descontinuados del estudio después del enrolamiento, desglosados por centro y grupo de tratamiento, dando un identificador del paciente, la razón específica de la interrupción, el tratamiento (fármaco y dosis), dosis acumuladas (si aplican) y la duración del tratamiento antes de la interrupción. Mencionando si el ciego se rompió o no para el paciente en el momento de la descontinuación. También puede ser útil incluir otra información, como datos demográficos críticos (por ejemplo, edad, sexo, raza), medicación concomitante y la variable de mayor respuesta al término (Tabla 2).



Figuras 4: Ejemplo de disposición de los pacientes



Figuras 5: Ejemplo de disposición de los pacientes

Tabla 2: Listado de pacientes que descontinuaron la terapia

Estudio (#) (Identificación del conjunto de datos)								
Listado de pacientes que descontinuaron la terapia								
Centro								
<u>Tratamiento</u>	<u>Paciente</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Ultima Visita</u>	<u>Duración</u>	<u>Dosis</u>	<u>Medicamentos concomitantes</u>	<u>Razón de descontinuación</u>
Fármaco de prueba/producto de investigación								Reacción Adversa**
								*
								*
								*
								Falla de la terapia
<u>Tratamiento</u>	<u>Paciente</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Ultima Visita</u>	<u>Duración</u>	<u>Dosis</u>	<u>Medicamentos concomitantes</u>	<u>Razón de descontinuación</u>
Control activo/ comparador								
<u>Tratamiento</u>	<u>Paciente</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Ultima Visita</u>	<u>Duración</u>	<u>Dosis</u>	<u>Medicamentos concomitantes</u>	<u>Razón de descontinuación</u>
Placebo								

**La reacción específica que llevo a la descontinuación.

(Repetir para otros centros)

b) Desviaciones al protocolo

Todas las desviaciones importantes relacionadas con los criterios de inclusión o de exclusión, la conducción del ensayo, el manejo o la evaluación de los pacientes deben ser descritas.

Deberán estar debidamente resumidas en el cuerpo del texto, las desviaciones del protocolo por centro agrupadas en diferentes categorías, tales como:

- Los que participaron en el estudio a pesar de que no cumplían los criterios de inclusión.
- Los que desarrollaron los criterios de retiro durante el estudio pero no fueron retirados.
- Los que recibieron el tratamiento incorrecto o dosis incorrecta.
- Los que recibieron un tratamiento concomitante excluido.

En la sección de apéndices, los pacientes con estas desviaciones del protocolo deberán estar listados individualmente y desglosados por centro para estudios multicéntricos.

5.2.11 EVALUACION DE LA EFICACIA

a) Conjuntos de datos analizados

Deben definirse con exactitud aquellos pacientes que fueron incluidos en cada análisis de eficacia, por ejemplo, todos los pacientes que reciben cualquier medicamento de prueba/producto de investigación, todos los pacientes con cualquier observación de eficacia con un cierto número mínimo de observaciones, solo los pacientes que completaron el ensayo, todos los pacientes con una observación durante un intervalo de tiempo concreto o sólo los pacientes con un determinado grado de cumplimiento. Debe quedar claro, si no se define en el protocolo del estudio, cuando (en relación con el desenmascaramiento del estudio) y como los criterios de inclusión/exclusión de los conjuntos de datos analizados se desarrollaron. Generalmente incluso si el análisis primario propuesto se basa en un reducido subconjunto de los pacientes con resultados o datos, debería existir un análisis adicional usando todos los pacientes aleatorizados (o ingresados de otra manera) con cualquier dato en el tratamiento para cualquier ensayo destinado a establecer eficacia.

En la sección de apéndices debe haber un listado tabular de todos los pacientes, visitas y observaciones excluidos del análisis de eficacia (Ver Tabla 3). Las razones de las exclusiones también deben ser analizadas para el grupo de tratamiento sobre el tiempo (Ver Tabla 4).

Tabla 3: Listado de pacientes y observaciones excluidas del análisis de eficacia

Estudio (#)					
(Identificación del conjunto de datos)					
Listado de pacientes y observaciones excluidas del análisis de eficacia					
<u>Centro</u>					
<u>Tratamiento</u>	<u>Paciente #</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Observaciones excluidas</u>	<u>Razones</u>
Fármaco de prueba/producto de investigación					
<u>Tratamiento</u>	<u>Paciente #</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Observaciones excluidas</u>	<u>Razones</u>
Control activo/comparador					
<u>Tratamiento</u>	<u>Paciente #</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Observaciones excluidas</u>	<u>Razones</u>
Placebo (repetir para otros centros)					
<u>Referencias</u>					
Resumen					

Tabla 4: Numero de pacientes excluidos del análisis de eficacia

Estudio (#) (Identificación del conjunto de datos)				
Numero de pacientes excluidos del análisis de eficacia				
Fármaco de prueba/ producto de investigación				
Semana				
Razón	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
Total	_____	_____	_____	_____

Tablas similares deben prepararse para los otros grupos de tratamiento

b) Características demográficas y otras características de referencia

Se debe mostrar mediante el uso de tablas o gráficos los grupos de datos de las características demográficas críticas y las características de referencia o basales de los pacientes, así como otros factores que surjan durante el estudio que podrían afectar la respuesta y la comparabilidad de los grupos de tratamiento para todas las características relevantes.

Debe proporcionarse en primer lugar los datos para la muestra de pacientes incluidos en el análisis "todos los pacientes con datos". Esto puede ser seguido por los datos en otros grupos utilizados en análisis principales, tales como el análisis "por protocolo" u otros análisis por ejemplo, los grupos definidos por el cumplimiento, enfermedades o terapias concomitantes o por las características demográficas o de referencia. Cuando estos grupos se utilizan, los datos para el grupo complementario que fue excluido también se deben mostrar. En un estudio multicéntrico, en su caso, la comparación debe ser evaluada por centro y a su vez los centros se deben comparar.

Se debe proporcionar un diagrama que muestra la relación entre toda la muestra y otros grupos de análisis.

Las variables críticas dependerán de la naturaleza específica de la enfermedad y en el protocolo pero por lo general se incluyen:

- ✓ Variables demográficas

- Edad

- Sexo

- Raza

- ✓ Factores de enfermedad

- Criterios específicos de ingreso (de no ser uniformes), la duración, el estadio y la severidad de la enfermedad y otras clasificaciones clínicas y subgrupos de uso común o de conocida importancia pronóstica.

- Valores de referencia para mediciones clínicas críticas llevadas a cabo durante el estudio o identificadas como importantes indicadores de pronóstico o respuesta al tratamiento.

- Enfermedad concomitante al inicio del ensayo, como enfermedad renal, diabetes, insuficiencia cardíaca.

- Enfermedad previa relevante.

- Tratamiento previo relevante de las enfermedades tratadas en el estudio.

- Tratamiento concomitante mantenido, incluso si las dosis se modificaron durante el estudio, incluidos los anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal, los tratamientos detenidos en el ingreso al periodo de estudio (o cambiados al inicio del estudio).

- ✓ Otros factores que pueden afectar la respuesta a la terapia (por ejemplo, el peso, el estado de la renina, los niveles de anticuerpos, el estado metabólico).

- ✓ Otras posibles variables relevantes (por ejemplo, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, dietas especiales) y, para las mujeres, el estado menstrual y la fecha de última menstruación, de ser pertinente para el estudio.

Además de las tablas y gráficos, proporcionando datos de estas variables del grupo de referencia, deben ser presentados como apéndices en forma listados tabulares por paciente, los datos demográficos relevantes y datos de referencia individuales de cada paciente, incluidos los valores de laboratorio, y toda la medicación concomitante para todos los pacientes individuales aleatorizados (desglosados por tratamiento y por el centro para estudios multicéntricos).

c) Medidas del apego al tratamiento

Cualquier medición del apego individual de los pacientes con el régimen de tratamiento bajo estudio y las concentraciones del fármaco en los fluidos corporales, deben resumirse, analizadas por grupo de tratamiento e intervalo de tiempo y tabularse e incluirse en la sección de apéndices.

d) Resultados de eficacia y tabulaciones de datos individuales del paciente

- **Análisis de la Eficacia:** Los grupos de tratamiento se deben comparar para todas las medidas críticas de eficacia (variables críticas primarias y secundarias, cualquier variable farmacodinámica estudiada) además de la evaluación riesgo/beneficio en cada paciente donde estas se utilizaron. En general los resultados de todos los análisis contemplados en el protocolo y un análisis incluyendo “todos los pacientes con datos en el estudio” se deben desarrollar en los estudios destinados a establecer la eficacia. El análisis debe mostrar el tamaño (estimación puntual) de la diferencia entre los tratamientos, el intervalo de confianza asociado y los resultados de las pruebas de hipótesis.

Los análisis basados en las variables continuas (por ejemplo, presión arterial media o escala de puntuación de la depresión) y las respuestas categóricas (por ejemplo, la cura de una infección) pueden ser igualmente válidos; ordinariamente ambos se deben presentar si fueron programados y se encuentran disponibles. Si las categorías se crearon recientemente el fundamento para esto debe explicarse (es decir, aquellas que no se encuentran en el plan estadístico). Incluso si una variable recibe atención primaria (por ejemplo, en un estudio de la presión arterial, la presión arterial en posición supina a la semana "x"), otras medidas razonables (por ejemplo, la presión arterial de pie y la presión arterial a tiempos particulares) se deben evaluar, al menos brevemente. Además, el curso del tiempo de respuesta se debe describir si es posible. Para un estudio multicéntrico, en su caso, la visualización de los datos y el análisis de los centros individuales se deben incluir para variables críticas esto permitirá obtener una imagen clara de los resultados en cada sitio, especialmente los sitios más grandes.

Si mediciones o evaluaciones de eficacia o resultados de seguridad fueron realizadas por más de una de las partes (por ejemplo, tanto el investigador como un comité de expertos que puede ofrecer una opinión acerca de si un paciente tuvo un infarto agudo), se deben mostrar las diferencias generales entre las evaluaciones y debe identificarse cada paciente que presente evaluaciones diferentes. La evaluación realizada debe ser clara en todos los análisis.

Es importante considerar que en muchos casos, los criterios de valoración de eficacia y seguridad son difíciles de distinguir (por ejemplo, cuando se presentan muertes en un estudio de una enfermedad mortal).

- **Problemas estadísticos/analíticos:** El análisis estadístico utilizado se debe describir por los revisores clínicos y estadísticos en el texto del reporte con la documentación detallada de los métodos estadísticos y presentarse en la sección de apéndices. Características importantes del análisis, incluyendo los métodos particulares utilizados, los ajustes realizados por las mediciones demográficas o de referencia o la terapia concomitante, manejo de la deserción y la falta de datos, ajustes para comparaciones múltiples, análisis especiales de los estudios multicéntricos, y los ajustes de análisis interinos, se deben discutir. Cualquier cambio realizado en el análisis después del desenmascaramiento se debe identificar.

Además de la discusión general, los siguientes temas específicos se deben mencionar (a menos de que no sean aplicables):

- Los ajustes de las covariables: Se debe explicar en el informe la selección y los ajustes por las mediciones demográficas o de referencia, los tratamientos concomitantes o cualquier otras variables o factores pronósticos y los métodos de ajuste, los resultados de los análisis e información de apoyo debe incluirse en la documentación detallada de los métodos estadísticos (por ejemplo, ANCOVA o regresión de rendimiento de Cox). Si las covariables o los métodos utilizados en estos análisis difieren de aquellos planteados en el protocolo, las diferencias deben ser explicadas y cuando sea posible y pertinente, los resultados de los análisis planteados también deben ser presentados. Aunque no forme parte del reporte individual del estudio, las comparaciones de los ajustes de las covariables y los factores pronósticos a través de los estudios individuales pueden ser un análisis informativo en un resumen de los datos de eficacia clínica.
- Manejo de las deserciones o datos faltantes: Hay varios factores que pueden afectar las tasas de deserción. Estos incluyen la duración del estudio, la naturaleza de la enfermedad, la eficacia y toxicidad del fármaco en estudio y otros factores que no están relacionados con el tratamiento. Hacer caso omiso de los pacientes que abandonaron el estudio y reverenciar las conclusiones basadas sólo en los pacientes que completaron el estudio pueden ser erróneo. Un gran número de abandonos, sin embargo, incluso si se incluye en el análisis, puede introducir un sesgo, sobre todo si hay abandonos tempranamente en un grupo de tratamiento o las razones de la deserción están relacionadas con el tratamiento o el resultado. Aunque los efectos de deserción temprana y a veces incluso la dirección del sesgo, pueden ser difícil de

determinarse, los posibles efectos se deben ser explorar tanto como sea posible. Puede ser útil examinar los casos y observarlos a varios tiempos o si los abandonos fueron muy frecuentes puede ser útil concentrarse en el análisis en momentos en que la mayoría de los pacientes seguían bajo observación y cuando el efecto completo del medicamento se llevó a cabo.

Los resultados de un ensayo clínico se deben evaluar no sólo para el subgrupo de pacientes que completaron el estudio, sino también para la población total de pacientes aleatorizados o al menos para todos aquellos que cuenten con cualquier medición en el estudio.

Varios factores se deben considerar y comparar para los grupos de tratamiento en el análisis de los efectos de la deserción. Las razones de la deserción, el tiempo para la deserción y la proporción de las deserciones entre los grupos de tratamiento a varios tiempos. Deben describirse los procedimientos para manejar la falta de datos, por ejemplo, el uso de los datos estimados o derivados, deben ser descritos. Una explicación detallada debe proveerse de cómo estas estimaciones o derivaciones se realizaron y qué supuestos se hicieron.

- Análisis y monitoreo de datos interinos: El proceso de examinar y analizar los datos acumulados en un ensayo clínico, ya sea formal o informalmente, puede introducir un sesgo y/o incremento del error tipo I. Por consiguiente se deben describir en su totalidad todos los análisis interinos, formales o informales, pre planificados o ad hoc, por cualquier participante del estudio, miembro del personal del patrocinador o grupo de monitoreo de datos, aun cuando los grupos de tratamiento no fueron identificados. Se debe mencionar si existe la necesidad de un ajuste estadístico para dichos análisis.

Cualquier instrucción operativa o procedimientos que se utilizan para este tipo de análisis deben ser descritos. Las minutas de las reuniones de cualquier grupo de monitoreo de datos y cualquier reporte de datos revisados en esas reuniones, en particular, una reunión que llevó a un cambio en el protocolo o la terminación prematura del estudio, puede ser útil y debe proporcionarse en la sección de apéndices. El monitoreo de los datos sin la ruptura del código también se deben describir, aunque este tipo de monitoreo no se considera causa de ningún aumento en error tipo I.

- Estudios multicéntricos: Un estudio multicéntrico es un estudio único en virtud de un protocolo común, con la participación de varios centros (por ejemplo, clínicas,

consultorios, hospitales), donde los datos recogidos están destinados a ser analizados en su conjunto. Los resultados individuales por centro se deben presentar, en su caso, por ejemplo, cuando los centros tienen un número suficiente de pacientes para hacer este análisis potencialmente valioso debe ser explorada la posibilidad de interacción cualitativa o cuantitativa del tratamiento por centro. Cualquier resultado extremo u opuesto entre los centros debe tomarse en cuenta y discutirse, considerando las posibilidades como las diferencias en la realización del estudio, las características del paciente o ajustes clínicos. La comparación de los tratamientos deberán incluir análisis que permitan observar diferencias por centro respecto a la respuesta. De ser apropiado, los datos demográficos, de referencia y post referencia así como los datos de eficacia, deben ser presentados por centro.

- Las comparaciones múltiples/multiplicidad: Hallazgos falsos/positivos incrementan en número como incrementa el número de pruebas de significancia realizadas (número de comparaciones). Si hubiera más de un criterio de valoración primario (variable resultado) o más de un análisis de un objetivo particular o si hay múltiples grupos de tratamiento o subconjuntos de la población de pacientes examinándose, el análisis estadístico deben reflejar el conocimiento de esto y también explicar el ajuste estadístico usado para criterio de el error de tipo I o dar razones por las que se consideró innecesario.
- El uso de un "subconjunto de eficacia" de pacientes: Se debe prestar especial atención en el análisis de los efectos de los pacientes con datos disponibles que abandonaron el estudio ya sea por apego escaso, visitas perdidas, inhabilitación o cualquier otra razón. Un análisis con todos los datos disponibles se debe llevar a cabo para todos los estudios destinados a establecer la eficacia, aun cuando no es el análisis que se propone como el análisis primario por el solicitante. En general, es ventajoso demostrar la robustez de las conclusiones del ensayo principal con respecto a las elecciones alternativas de las poblaciones de pacientes para su análisis. Las diferencias sustanciales como resultado de la elección de la población de pacientes para el análisis deben ser objeto de discusión explícita.
- Estudios control-activo destinados a mostrar la equivalencia: Si un estudio de control-activo tiene la intención de mostrar la equivalencia entre el fármaco de prueba/producto de investigación y el control activo/comparador, el análisis debe mostrar el intervalo de confianza de la comparación entre ambos para los criterios de valoración importantes y la relación de ese intervalo al grado pre-especificado de inferioridad que podría ser considerado inaceptable.

- Examen de los subgrupos: Si el tamaño del estudio lo permite, importantes subgrupos definidos por valores de referencia o demográficos se deben examinar para respuestas inusualmente grandes o pequeñas y los resultados ser presentados, por ejemplo, la comparación de los efectos por edad, sexo o raza, por severidad o grupos pronósticos y por la historia de un tratamiento previo con un fármaco de la misma clase. Si estos análisis no se llevaron a cabo debido a que el estudio fue demasiado pequeño, esto se debe tener en cuenta. Estos análisis no están destinados a salvar un estudio de lo contrario un estudio no soportado puede sugerir ciertas hipótesis que valen la pena examinar en otros estudios o puede ser útil en la refinación de la información en la etiqueta del producto, la selección de pacientes o selección de la dosis. Donde hay una hipótesis previa de un efecto diferencial en un subgrupo particular, esta hipótesis y su evaluación debe ser parte del análisis estadístico planeado.
- **Tabulación de las respuestas de datos individuales:** En adición de las tablas y gráficos que representan los datos del grupo, se debe presentar en tablas los datos de respuestas individuales y otra información relevante del estudio.

Para un estudio controlado en el que las mediciones o evaluaciones de eficacia crítica se repiten en intervalos (por ejemplo, las cultivos de sangre o de orina, pruebas de función pulmonar, la frecuencia de la angina o evaluaciones globales) los listados de datos que acompañan el informe para cada paciente deberán incluir: un identificador de paciente, todas las medidas o los valores observados de las mediciones críticas, incluyendo las mediciones de referencia, con la notación de tiempo durante el estudio cuando se realizaron las mediciones (por ejemplo, día en el tratamiento y horario, de ser relevante), fármaco/dosis en el tiempo, las medidas de cumplimiento y cualquier otra medicación concomitante en el momento de o cerca del momento de la medición o evaluación.

Si aparte de evaluaciones repetidas, el estudio incluyó algunas evaluaciones de respuesta global contra evaluaciones de no respuesta (cura bacteriológica o la falla) también se deben incluir. Además de las mediciones críticas, la tabulación hacer nota si el paciente fue incluido en la evaluación de la eficacia (y cual evaluación si hay más de una), proporcionar información del cumplimiento del paciente y una referencia a la ubicación de la forma de reporte de caso, si se incluye. Información crítica de referencia, tal como edad, sexo y peso, enfermedad a tratar (si existiera más de una en estudio) y estadio de la enfermedad o la gravedad también es útil. Los valores de referencia para las mediciones críticas normalmente se incluyen como valores tiempo cero para cada medición de la eficacia.

Las tablas se deben incluir en la sección de apéndices del informe del estudio. Si hay muchas medidas reportadas, las tabulaciones de las medidas más críticas para cada paciente será útil para proporcionar una visión general de los resultados de cada individuo en un estudio con la respuesta de cada paciente resumido en una sola línea o en un escaso número de líneas (por ejemplo, el valor de la presión arterial en ciertas visitas pueden ser más importantes que otros).

- **Dosis del fármaco, la concentración del fármaco y las relaciones de respuesta:** Cuando la dosis en cada paciente varia, las dosis reales recibidas por los pacientes se deben incluir y las dosis individuales de cada paciente se deben tabular. Aunque los estudios no están diseñados como estudios de dosis-respuesta pueden tener una capacidad limitada para contribuir información dosis-respuesta, los datos disponibles a su vez deben examinarse por cualquier información que pueden ofrecer. Al examinar la relación dosis-respuesta, puede ser útil calcular la dosis como miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) o miligramos por metro cuadrado de superficie del cuerpo (mg/m²). Información de la concentración del fármaco, si está disponible, también se debe tabular y adicionar en la sección de apéndices, analizada en términos de farmacocinética y si es posible, relacionada con la respuesta.
- **Interacciones fármaco-fármaco y las interacciones fármaco-enfermedad:** Cualquier relación aparente entre la respuesta y la terapia concomitante y entre la respuesta y las enfermedades pasadas o actuales se deben describir.
- **Visualización por paciente:** Mientras los datos individuales de pacientes ordinariamente se pueden mostrar en los listados tabulares, en ocasiones puede ser útil construir perfiles individuales de cada paciente en otros formatos, tales como presentaciones de gráficos. Estos podrían, por ejemplo, mostrar el valor de un parámetro determinado a través del tiempo, la dosis del fármaco sobre el mismo período, y los tiempos de los eventos particulares (por ejemplo, un evento adverso o cambio en la terapia concomitante).
- **Conclusiones de eficacia:** Las importantes conclusiones acerca de la eficacia se deben describir concisamente, teniendo en cuenta los criterios primarios y secundarios de valoración, los métodos estadísticos predefinidos y alternativos y los resultados de los análisis exploratorios.

5.2.12 EVALUACION DE LA SEGURIDAD

El análisis de los datos relacionados con la seguridad puede ser considerado en tres niveles. En primer lugar, el grado de exposición (dosis, duración, número de pacientes) se debe examinar para determinar el grado en que la seguridad se puede evaluar a partir del estudio. En segundo lugar, los eventos adversos más comunes y los cambios en las pruebas de laboratorio se deben identificar, clasificar de alguna manera razonable, comparar por grupos de tratamiento y analizar en su caso los factores que pueden afectar la frecuencia de reacciones/eventos adversos, tales como la dependencia del tiempo, relación con las características demográficas, la relación con la dosis o concentración del fármaco. Por último, los eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos se deben identificar, generalmente por un examen minucioso de los pacientes que abandonaron el estudio prematuramente o que murieron debido a un evento adverso ya sea identificado o no como relacionado con el fármaco.

Las guías ICH "Seguridad Clínica y Gestión de datos: Definiciones y Estándares de para Reportes Expeditos", define los eventos adversos serios de la siguiente manera: "Un **evento adverso serio** o **reacción adversa seria** es cualquier ocurrencia médica desfavorable que a cualquier dosis: resulta en la muerte, pone en riesgo la vida, conlleva a hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, resulte en una discapacidad/incapacidad persistente o significativa o resulte en una anomalía congénita/defecto de nacimiento en el caso de embarazo.

La definición otros **eventos adversos significativos** incluyen anormalidades de laboratorio hematológicas marcadas, otras anormalidades de laboratorio y cualquier evento adverso que derivo en una intervención, incluida la retirada del fármaco de tratamiento, reducción de la dosis o la terapia adicional concomitante significativa.

En las siguientes secciones, tres tipos de análisis y visualización se deben presentar:

- Resumen de datos, a menudo mediante el uso de tablas y presentaciones gráficas presentadas en el cuerpo principal del reporte.
- Listados de datos individuales de pacientes.
- Informe descriptivo de los eventos de especial interés.

En todas las tabulaciones y análisis, los eventos asociados con la el fármaco de prueba y el tratamiento control deben presentarse.

a) Extensión de la exposición

El grado de exposición para fármacos de prueba/productos de investigación, control activo y placebo, debe caracterizarse por el número de pacientes expuestos, la duración de la exposición, y la dosis a las que estaban sometidos.

- ✚ **Duración:** La duración de la exposición a cualquier dosis puede ser expresado como una mediana o media, pero también es útil describir el número de pacientes expuestos durante específicos períodos de tiempo (por ejemplo, por un día o menos, dos días a una semana, mas de una semana a un mes, más de un mes a seis meses). Los números expuestos al fármaco de prueba/producto de investigación para las duraciones deben también desglosarse por edad, sexo y subgrupos raciales y otros subgrupos pertinentes como los grupos definidos por enfermedad (si más de una es representada), severidad de la enfermedad o enfermedades concurrentes.
- ✚ **Dosis:** Se debe proporcionar la media o mediana de la dosis utilizada y el número de pacientes expuestos a niveles específicos de dosis diaria. Los niveles usados de dosis diaria pueden ser la dosis máxima para cada paciente, la dosis con la más larga exposición para cada paciente o la dosis media diaria. A menudo es útil proporcionar información combinada de dosis-duración como los números expuestos para una duración dada (por ejemplo, al menos un mes) a la dosis más común, la dosis más alta, o la dosis máxima recomendada. En algunos casos, la dosis acumulativa podría ser pertinente. La dosis puede ser proporcionada como la actual dosis diaria o en una base mg/kg o mg/m², según corresponda. El número de pacientes expuestos a varias dosis deberá desglosarse por edad, sexo, raza y cualquier subgrupo pertinente.
- ✚ **Concentración del fármaco:** Si se encuentran disponibles, los datos de concentración del fármaco (por ejemplo, la concentración en el momento de un evento, la concentración plasmática máxima, área bajo la curva) puede ser útil de forma individual por cada paciente para la correlación con los eventos adversos o cambios en las variables de laboratorio.

Se asume que todos los pacientes incluidos en el tratamiento quienes recibieron al menos una dosis del tratamiento se incluyen en el análisis de seguridad, de no ser así deberá proporcionarse una breve explicación.

b) Eventos adversos

- **Breve resumen de eventos adversos:** La experiencia global de eventos adversos en el estudio deberá describirse en una breve narrativa, con el apoyo de tabulaciones y análisis más detallados. En estas tablas y análisis se deben mostrar los eventos asociados tanto con el fármaco de prueba y tratamiento control.
- **Presentación de los eventos adversos:** Todos los eventos adversos ocurridos después del inicio de los tratamientos del estudio deben presentarse en tablas de resumen (incluyendo los eventos que parecieran estar relacionados con la enfermedad subyacente o que parecieran representar una enfermedad concomitante). Las tablas deben incluir cambios en los signos vitales y los cambios de laboratorio que se consideraron los eventos adversos serios u otros eventos adversos significativos.

En la mayoría de los casos, también será útil identificar en dichas tablas "tratamiento emergente signos y síntomas" (TESS: eventos que no se ven al inicio del estudio (referencia) y los eventos que empeoraron aun si se presentaron al inicio del estudio).

Las tablas deben enumerar cada evento adverso, el número de pacientes en cada grupo de tratamiento en el que ocurrió el evento y la tasa de ocurrencia. Cuando los tratamientos son cíclicos (por ejemplo, quimioterapia de cáncer) también puede ser útil listar los resultados por separado para cada ciclo. Los eventos adversos se deben agrupar por sistema corporal. Cada evento puede después dividirse en las categorías de severidad definidas si fueron utilizadas (por ejemplo, leve, moderado, severo). Las tablas también pueden dividir los eventos adversos en los que se consideran al menos posiblemente relacionados con el consumo del fármaco y los que se consideran no relacionados o usar otro esquema de causalidad (por ejemplo: no relacionado o posible, probable o definitivamente relacionado). Incluso cuando una evaluación de la causalidad se utiliza, las tablas deben incluir todos los eventos adversos, se consideren o no relacionados con el fármaco, incluidos los eventos que se piense representan las enfermedades intercurrentes. Un análisis posterior del estudio o del conjunto de base de datos de seguridad puede ayudar a distinguir entre los eventos adversos que son o no considerados relacionados con el fármaco. Así es posible analizar y evaluar los datos en esas tablas, es importante identificar a cada paciente que tiene cada evento adverso. Un ejemplo de este tipo de presentación tabular se muestra a continuación:

Figura 6: Eventos adversos; número observado y proporción con identificación del paciente

		Grupo de tratamiento X				N=50				
		Medio		Moderado		Severo		Total		Total
		Relacionado ¹	NR ¹	Relacionado	NR	Relacionado	NR	Relacionado	NR	R+NR
Sistema del cuerpo A										
Evento 1	6(12%)	2(4%)	3(6%)	1(2%)	3(6%)	1(2%)	12(24%)	4(8%)		
	N11 ²	N21	N31	N41	N51	N61				
	N12	N22	N32		N52					
	N13		N33		N53					
	N14									
	N15									
	N16									
Evento 2										

1 NR= no relacionado; relacionado puede ser expandido (posible, probable)
2 Numero de identificación del paciente

Además de proporcionar estas tablas completas debe proveerse siempre en el cuerpo del informe una tabla adicional de resumen comparando el tratamiento y los grupos control, sin los números de identificación del paciente y limitado a los eventos adversos relativamente comunes (por ejemplo, aquellos en al menos 1% del grupo tratado).

En la presentación de eventos adversos, es importante mostrar los términos originales utilizados por el investigador e intentar agrupar los eventos relacionados (es decir, eventos que probablemente representan el mismo fenómeno), de modo que la tasa de incidencia real no se encuentre oculta. Una forma de hacerlo es empleando un diccionario estándar de reacciones/eventos adversos.

- **Análisis de Eventos Adversos:** La presentación básica de eventos adversos del reporte descrita anteriormente se deberá usar para comparar las tasas en los grupos tratamiento y control. Para este análisis, puede ser útil combinar las categorías de severidad del evento y las categorías de causalidad, lo que lleva a una simple comparación lado a lado de los grupos de tratamiento. Además, aunque generalmente es mejor hacerlo en un análisis integrado de seguridad, si el tamaño del estudio y diseño lo permiten, puede ser útil examinar los eventos

adversos más comunes que parecen estar relacionados con el fármaco por la relación con la dosis en (mg/kg o mg/m²) régimen de dosis, duración del tratamiento, la dosis total, las características demográficas (tales como edad, sexo, raza) otras características de referencia (tales como la función renal), los resultados de eficacia y concentración del fármaco. También puede ser útil examinar el tiempo de inicio y la duración de los eventos adversos. Una variedad de análisis adicionales pueden ser sugeridos por los resultados del estudio o por la farmacología del fármaco de prueba/producto de investigación.

No se pretende que cada evento adverso sea sujeto de una evaluación estadística rigurosa. Puede ser evidente desde la presentación inicial y la inspección de los datos que no se encuentra presente una relación significativa con las características demográficas o con otras características de referencia. Si los estudios son pequeños y el número de eventos es relativamente pequeño, puede ser suficiente limitar el análisis a la comparación del grupo tratamiento y control.

Bajo ciertas circunstancias, las tablas de vida o análisis similares pueden ser más informativos que los reportes de tasas crudas de eventos adversos. Cuando los tratamientos son cíclicos, por ejemplo, quimioterapia de cáncer, también puede ser útil para analizar los resultados por separado para cada ciclo.

- **Listado de eventos adversos por paciente:** Todos los eventos adversos en cada paciente incluyendo el mismo evento repetido en varias ocasiones, deberán incluirse en la sección de apéndices, dando tanto el término preferido y el término original utilizado por el investigador. El listado deben presentarse por investigador y por grupo de tratamiento y deberá incluir:
 - Identificador del paciente
 - Edad, raza, sexo, peso (altura, de ser relevante)
 - Localización de las formas de reporte de caso, si se proporciona.
 - El evento adverso (término preferido, término reportado)
 - Duración del evento adverso
 - Severidad (por ejemplo, leve, moderada, severa)
 - Seriedad (serio/no serio)
 - Acción adoptadas respecto al tratamiento (ninguna, reducción de la dosis, la interrupción del tratamiento, el tratamiento específico instituido, y así sucesivamente)
 - Resultado final del evento (por ejemplo, el formato de CIOMS).
 - Evaluación de la causalidad (por ejemplo, relacionado/no relacionado) y cómo se ha determinada la causalidad debe describirse en la misma tabla u otro lugar del reporte.
 - Fecha de inicio del evento o la fecha de la vista clínica en la que se descubrió el evento.

- Momento de inicio del evento adverso en relación con la última dosis del fármaco de prueba/producto de investigación (cuando corresponda).
- Tratamiento del estudio en el momento del evento o el tratamiento del estudio recientemente tomado.
- Dosis del fármaco de prueba/producto de investigación en términos absolutos, mg/kg o mg/m², en el momento del evento.
- Concentración del fármaco (si se conoce).
- Duración del tratamiento del fármaco de prueba/producto de investigación.
- Tratamiento concomitante durante el estudio.

Las abreviaturas y códigos se deben explicar claramente al principio de la lista o preferiblemente, en cada página.

c) Muertes, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos

Muerte, otros eventos serios adversos y otros eventos adversos significativos merecen una atención especial.

✓ Listado de muertes, otros eventos serios adversos y otros eventos adversos significativos

Los listados, deben contener la misma información mencionada anteriormente y deben proveerse para los siguientes eventos:

- Muertes: Todas las muertes durante el estudio, incluyendo el período de seguimiento post-tratamiento y las muertes que resultaron de un proceso que comenzó durante el estudio, se deben listar por paciente.
- Otros eventos adversos serios: Todos los eventos adversos serios (diferentes a la muerte, pero incluyendo los eventos adversos serios asociados temporalmente con o anteriores a la muerte) se deben enumerar. La lista debe incluir las anomalías de laboratorio, signos vitales anormales, observaciones físicas anormales que se consideren eventos adversos serios.
- Otros eventos adversos significativos: Deben enumerarse las marcadas anormalidades hematológicas y otras anormalidades de laboratorio (exceptuando aquellas que cumplen la definición de eventos serios) y cualquier otro evento que lleve a una intervención, incluida la retirada del tratamiento con el fármaco de prueba/producto de investigación, reducción de la dosis o la terapia concomitante significativa adicional.

✓ **Narrativas de muertes, de otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos**

Debe haber una breve narrativa que describa cada muerte, otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos que se consideran de especial interés debido a la importancia clínica. Estas narrativas se pueden colocar en el texto del reporte o en una sección de anexos, dependiendo de su número. Los eventos que son claramente no relacionados al fármaco de prueba/producto de investigación pueden ser omitidos o describirse muy brevemente.

En general, la narrativa debe describir lo siguiente: la naturaleza y la intensidad del evento, el curso clínico que derivó en el evento, con una indicación del tiempo relevante a la administración del fármaco de prueba/producto de investigación, las mediciones relevantes de laboratorio, si el fármaco fue suspendido y cuando, contramedidas, hallazgos post-muerte, la opinión del investigador sobre la causalidad y la opinión del patrocinador sobre la causalidad, en su caso.

Además, la información debe incluir lo siguiente:

- Identificador del paciente.
- Edad y sexo del paciente, la condición clínica general del paciente, en su caso.
- Enfermedad tratada (esto no es necesario si es la misma para todos los pacientes) con la duración (del episodio actual) de la enfermedad.
- Relevantes enfermedades concomitantes/previas con los detalles de la ocurrencia/duración.
- Relevantes medicamentos concomitantes/previos con los detalles de la dosis.
- Fármaco de prueba/producto de investigación administrado, la dosis del fármaco de ser variable entre los pacientes y la duración la administración.

✓ **Análisis y discusión de muertes, de otros eventos adversos serios y algunos otros eventos adversos significativos**

La significancia de las muertes, de otros eventos adversos serios y algunos otros eventos adversos significativos que derivaron en el retiro, reducción de la dosis o la institución de terapia concomitante se debe evaluar con respecto a la seguridad del fármaco de prueba/producto de investigación. Se debe prestar especial atención si alguno de estos eventos puede representar un previo evento adverso sospechoso e importante del fármaco de prueba/producto de investigación. Para eventos adversos serios que parecen de particular

importancia, puede resultar útil usar una tabla de vida o análisis similares para mostrar su relación en el tiempo respecto al fármaco de prueba/producto de investigación y para evaluar su riesgo a través del tiempo.

d) Evaluación de Laboratorio Clínico

- ❖ Un listado de las mediciones individuales de laboratorio por paciente se debe añadir en la sección de apéndices así como cada valor de laboratorio anormal

Los resultados de todas las pruebas de laboratorio relacionadas con la evaluación de seguridad deben estar disponibles en listados tabulares (Figura 7) como por ejemplo en donde cada fila representa una visita del paciente en la que se llevó a cabo un estudio de laboratorio, con los pacientes agrupados por el investigador (si hay más de uno) y el grupo de tratamiento, las columnas incluyen los datos demográficos críticos, datos de la dosis del fármaco y los resultados de las pruebas de laboratorio. Debido a que no todas las pruebas se pueden mostrar en una sola tabla, se deben agrupar de forma lógica (por ejemplo, pruebas hematológicas, químicas hepática, electrolitos, análisis de orina). Los valores anormales se deben identificar subrayando o entre colocándolos entre paréntesis. Estos listados se deben someter como parte de la solicitud de registro o comercialización, cuando así sean solicitados o deben estar disponibles a petición.

Figura 7: Listado de mediciones de laboratorio

							Pruebas de laboratorio			
Paciente	Tiempo	Edad	Sexo	Raza	Peso	Dosis	SGOT	SGPT	AP	X
#1	T0	70			70 kg	400 mg	V1 [†]	V5	V9	
	T1						V2	V6	V10	
	T2						V3	V7	V11	
	T3						V4	V8	V12	
#2	T10	65	F	B	50 kg	300 mg	V13	V16	V19	
	T21						V14	V17	V20	
	T32						V15	V18	V21	

V1+= valor de una prueba particular

Deberá haber una lista por paciente de todos los valores anormales de laboratorio, utilizando el mismo formato. Para las anomalías de laboratorio de especial interés (valores anormales de laboratorio de importancia clínica potencial) también puede ser útil proporcionar datos adicionales, tales como los valores normales antes y después del valor anormal y los valores de las pruebas de laboratorio relacionadas.

En algunos casos, puede ser conveniente excluir ciertos valores anormales de los nuevos análisis. Por ejemplo, pequeñas anomalías individuales, no replicadas de algunas pruebas (ejemplo ácido úrico o electrolitos) o ocasionales valores bajos de algunas pruebas (ejemplo transaminasas, fosfatasa alcalina o BUN) que puedan ser probablemente definidos como clínicamente insignificantes y excluidos. Tales decisiones de la exclusión se deben explicar claramente.

❖ Evaluación de cada parámetro de laboratorio

La necesidad de evaluación de los valores de laboratorio puede ser en parte determinado por los resultados observados, pero en general deben proveerse los análisis enlistados a continuación. Para cada uno de los análisis, la comparación de los grupos de tratamiento y el control debe llevarse a cabo según sea apropiado y compatible con el tamaño del estudio. Además, los rangos normales de laboratorio se proporcionar por cada análisis

- **Valores de laboratorio a través del tiempo:** Se deberá describir el grupo de la media o de valores de la mediana, el rango de valores, y el número de pacientes con valores anormales o con valores anormales que son de un tamaño determinado (por ejemplo, el doble del límite superior de lo normal o cinco veces el límite superior) para cada parámetro a cada tiempo a lo largo del estudio (por ejemplo, en cada visita). Los gráficos pueden ser utilizados.
- **Los cambios individuales de los pacientes:** Se debe proporcionar un análisis de los cambios de cada paciente por grupo de tratamiento. Una variedad de enfoques se pueden utilizar, incluyendo:
 - i. Tablas de cambios. Estas tablas muestran el número de pacientes que están en un nivel bajo, normal o alto al inicio del estudio y en intervalos de tiempo seleccionados.
 - ii. Las tablas que muestran el número o la fracción de pacientes que tuvieron un cambio en cierto parámetro que es de un tamaño predeterminado a intervalos

de tiempo seleccionados. La posible ventaja de esta presentación, en comparación de la usual tabla de cambios, es que los cambios de un cierto tamaño son observados, incluso si el valor final no es anormal.

- iii. Un gráfico que compara el valor inicial y los valores en el tratamiento de una medida de laboratorio para cada paciente localizando el punto definido por el valor inicial en el eje de abscisas y un valor subsecuente a la ordenada. Si no se producen cambios, el punto que representa a cada paciente se encuentra en la línea de 45°. Un cambio general de los valores más altos puede mostrar una agrupación de puntos por encima de la línea de 45°. Esta presentación usualmente muestra un solo punto de tiempo para un solo tratamiento, la interpretación requiere series de tiempos de esos gráficos por tratamiento y grupos de control. Alternativamente, la presentación puede mostrar el valor de referencia y el valor más extremo en tratamiento. Estas presentaciones permiten identificar en seguida las partes aisladas (es útil incluir identificadores de paciente para las partes aisladas).

- **Anomalías individuales clínicamente significativas:** Los cambios clínicamente significativos se deben discutir. Se debe proporcionar una narrativa de cada paciente cuya alteración de laboratorio fue considerada como un evento adverso grave y en algunos casos, considerada como otro evento adverso significativo. Cuando las escalas de clasificación de toxicidad se utilizan (por ejemplo, la OMS, NCI), los cambios clasificados como severos se deben discutir independientemente de la gravedad. Para cada parámetro debe proveerse un análisis de los cambios clínicamente significativos, junto con una recapitulación de las interrupciones del tratamiento debidas a las mediciones de laboratorio. La importancia de los cambios y la relación probable al tratamiento se debe evaluar, por ejemplo mediante el análisis de las características tales como la relación con la dosis, la relación con la concentración del fármaco, la desaparición del tratamiento continuado, retiro positivo del medicamento, reintroducción positiva del medicamento y la naturaleza de la terapia concomitante.

e) Los signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

Los signos vitales, otros hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad se deben analizar y presentados de una manera similar a las variables de laboratorio. Si hay evidencia de un efecto del fármaco, una relación dosis-respuesta o concentración del fármaco-relación con la respuesta o una relación a las variables del paciente (por ejemplo; enfermedad, demográficos, terapia concomitante) esto debe identificarse y la relevancia clínica de la observación a su vez se debe

describir. Se debe prestar especial atención a los cambios considerados como variables de eficacia y aquellos que se consideran eventos adversos.

f) Conclusiones de Seguridad

La evaluación de la seguridad global del fármaco de prueba/producto de investigación se debe revisar, con especial atención a los eventos que resultan en cambios de la dosis o la necesidad de medicación concomitante, eventos adversos serios, eventos que provoquen el retiro y muertes. Cualquiera de los pacientes o grupos de pacientes con mayor riesgo se deben identificar y se debe prestar especial atención a los pacientes potencialmente vulnerables que puedan estar presentes en pequeñas cantidades (por ejemplo, niños, mujeres embarazadas, personas delicadas de salud, con fuertes anomalías de metabolismo o excreción de fármacos). La repercusión de la evaluación de seguridad para los posibles usos del fármaco se debe describir.

5.2.13 DISCUSION Y CONCLUSIONES GENERALES

Los resultados de eficacia y seguridad del estudio y la relación entre riesgos y beneficios se deben resumir brevemente y discutirse en referencia a las tablas, figuras y apartados, según sea necesario. La presentación no debe limitarse a repetir la descripción de los resultados ni a introducir nuevos resultados.

La discusión y las conclusiones deben identificar con claridad los hallazgos nuevos o inesperados, comentarios sobre su significancia y discutir los problemas potenciales, tales como inconsistencias entre las medidas relacionadas. La relevancia clínica y la importancia de los resultados también se deben discutir a la luz de otros datos existentes. Cualquier beneficio específico o precauciones especiales requeridos individualmente para los sujetos o grupos de riesgo y cualquier implicación para la realización de estudios futuros se deben identificar.

5.2.14 TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERENCIADOS PERO NO INCLUIDOS EN EL TEXTO

Las figuras se deben utilizar para resumir visualmente los resultados importantes o para aclarar los resultados que no son fáciles de entender de las tablas. Importantes datos demográficos, de eficacia y seguridad se deben presentar en las figuras de resumen o en el texto del reporte. Sin embargo, si se vuelven obstructivos por el tamaño o el número se deben presentar en esta sección del reporte con referencias al texto junto con figuras, tablas o listas adicionales o de apoyo.

La siguiente información se debe presentar en esta sección del cuerpo del reporte del estudio clínico:

- Figuras y tablas de resumen de datos demográficos
- Figuras y tablas de resumen de datos de eficacia

- Figuras y tablas de resumen de datos de seguridad:
 - *Presentaciones de eventos adversos
 - *Listados de muertes, otros eventos adversos significativos.
 - *Narrativas de muertes, otros eventos serios y ciertos otros eventos significativos
 - *Listado de valores anormales de laboratorio (cada paciente).

5.2.15 LISTA DE REFERENCIAS

Una lista de artículos de la literatura pertinente a la evaluación del estudio debe proveerse.

Copias de las publicaciones importantes deberán adjuntarse en la sección de apéndices. Las referencias se deben proporcionar de acuerdo con los estándares aceptados internacionalmente de la Declaración de Vancouver 1979, "Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas" o el sistema utilizado en "Chemical Abstracts".

5.2.16 APÉNDICES

Esta sección debe incluir una lista completa de todos los anexos disponibles para el informe del estudio. Cuando lo permita la autoridad regulatoria, algunos de los siguientes apéndices no tienen que ser presentado con el informe, pero necesitan estar disponibles bajo petición.

a) Información del estudio

- ✓ Protocolo y enmiendas al protocolo.
- ✓ Ejemplo de forma de reporte de caso (páginas únicas solamente).
- ✓ Lista del IEC o de la IRB (más el nombre del presidente de la comisión si es requerido) y la información escrita representante del paciente y una muestra de la forma de consentimiento.
- ✓ Listado y descripción de los investigadores y otros participantes importantes en el estudio, incluyendo el breve currículum vitae (CV) o resúmenes de formación equivalente y experiencia relevante para la realización del estudio clínico.
- ✓ Firma del director o investigador coordinador o médico oficial responsable del patrocinador.
- ✓ Listado de los pacientes que recibieron el fármaco de prueba/producto de investigación de lotes específicos donde más de un lote fue utilizado.
- ✓ Esquema de aleatorización y códigos (la identificación del paciente y el tratamiento asignado).
- ✓ Certificados de auditoría (si están disponibles).
- ✓ Documentación de métodos estadísticos.

- ✓ Documentación de los métodos de estandarización interlaboratorios y los procedimientos de aseguramiento de la calidad si fueron empleados.
- ✓ Publicaciones basadas en el estudio.
- ✓ Importantes publicaciones referenciadas en el reporte.

b) Listados de datos del paciente

- ✓ Pacientes descontinuados.
- ✓ Desviaciones al protocolo.
- ✓ Pacientes excluidos del análisis de eficacia.
- ✓ Datos demográficos.
- ✓ Apego y/o datos de concentración del fármaco (si están disponibles).
- ✓ Datos individuales de respuesta de eficacia.
- ✓ Listados de eventos adversos (de cada paciente)
- ✓ Listado de mediciones individuales por paciente.

c) Formas de reporte de caso (CFRs)

- ✓ CFRs para muertes, otros eventos adversos serios y retiros por eventos adversos.
- ✓ Otros CFRs sometidos.

d) Listados de datos individuales del paciente

6. CONCLUSIONES

Las Autoridades Regulatorias Internacionales como la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Administration (EMA) han realizado guías que nos permiten conocer el contenido y presentación para reporte final de un estudio clínico, sin embargo este debe realizarse de acuerdo a las necesidades y objetivos del estudio presentándose lo mas completo posible como se explica en el presente trabajo escrito.

Se realizo una revisión bibliográfica actualizada de los puntos que debe contener el reporte final del estudio clínico en donde se destaca que debe contar con una adecuada evaluación de los resultados obtenidos de manera que sean verídicos, precisos y reflejen con transparencia los hallazgos del estudio. Ya que a pesar de que el objetivo principal es colocar un medicamento nuevo en el mercado, existe un compromiso muy grande con los pacientes sobre la seguridad y eficacia ya que ellos esperan mejora de su calidad de vida con el menor número de eventos adversos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. *El protocolo de investigación*. <http://www.desi.iteso.mx/elec/instru/protocol.pdf> (consultado en octubre 20, 2011)
2. Mahmoud, F. F. *WHO Regional Publications Eastern Mediterranean Series: A Practical Guide for Health Researchers*. http://www.emro.who.int/publications/pdf/healthresearchers_guide.pdf (consultado en octubre 20, 2011).
3. Programa de subvenciones para la investigación, División de Salud y Desarrollo Humano, Organización Panamericana de la Salud. *Guía para escribir un protocolo de investigación*. <http://www.paho.org/Spanish/HDP/hdr/guia-protocolo.pdf> (consultado en octubre 20, 2011).
4. Code of Federal Regulations Title 21. FDA U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm> (consultado en noviembre 16, 2011).
5. Sáenz-Campos, D. *Protocolos Para Investigación Clínica: Aspectos Prácticos Para Su Preparación*. <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v18n1-2/art6.pdf> (consultado en noviembre 16, 2011).
6. Alfaro, V. *Abbreviated Clinical Study Reports with Investigational Medicinal Products for Human Use: Current Guidelines and Recommendations*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213811/#> (consultado en noviembre 16, 2011).
7. *Guideline for Industry: Structure and Content of Clinical Study Reports ICH E3*. Jul 1996. <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm129456.pdf> (consultado en noviembre 16, 2011).
8. Baños, J. E. *Monografías Dr. Antonio Esteve: Glosario de Investigación Clínica y Epidemiológica*. <http://www.novatransnet.com/zonanova/downloads/documentos/Glosario%20de%20investigaci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica%20y%20epidemiol%C3%B3gica.pdf> (consultado en noviembre 16, 2011).
9. *ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*; Brookwood Medical Publications: Ltd. Ucrania, 1997; pp 38-60.