

AUTORIZACIÓN DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

La Ley 20.724 del MINSAL, publicada en 2014, modifica el Código Sanitario en materia de Regulación de Farmacias y Medicamentos. En su artículo 99 la Ley establece que “el Instituto de Salud Pública (ISP) podrá autorizar provisionalmente la distribución, venta o expendio y uso de productos farmacéuticos sin previo registro, para ensayos clínicos u otro tipo de investigaciones científicas...”

La solicitud que debe presentar el patrocinador del ensayo clínico al ISP se hace a través del Formulario 4111035 “Autorización de importación, fabricación o uso provisional de productos farmacéuticos para fines de estudios clínicos”. El Formulario y la Ficha Técnica que lo acompaña se pueden descargar en el sitio *web* del ISP¹.

El artículo 10 bis del Decreto 114, indica que, en orden, son necesarios los siguientes documentos:

1. Informe favorable del CEC más la autorización del director del establecimiento.
2. Certificado de aprobación del centro de investigación por el ISP.

3. RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN

Cumplidos los requisitos exigidos, el Director del ISP autoriza formalmente al patrocinador, mediante una Resolución, para hacer uso del fármaco no registrado en el ensayo clínico, por un período de un año, después del cual es necesario solicitar una renovación de la autorización. En la Resolución se identifican el titular de la autorización, el producto autorizado (forma farmacéutica, cantidad, concentración, fabricante, etc.), su procedencia, el sitio de investigación, lugar de almacenamiento y el responsable de garantizar la calidad del producto importado, cuando corresponda.

La Resolución a su vez detalla las obligaciones que el **patrocinador** asume al hacer uso provisional de un fármaco sin registro sanitario. Esas son:

- Informar al ISP, durante la ejecución del ensayo clínico, sobre los eventos adversos serios inesperados y juzgados, por el patrocinador o por el investigador, como relacionados al producto en investigación (más información en el acápite “Reporte de Eventos Adversos”, más abajo).
- Remitir al ISP los “Informes Periódicos de Seguridad” del fármaco en desarrollo que se está evaluando en el ensayo clínico en cuestión (IPSI, en inglés: *DSUR – Development Safety Update Report*).
- Cumplir con el protocolo del ensayo clínico en referencia y con las Buenas Prácticas Clínicas durante su ejecución.
- Acceder a las inspecciones que puedan ser realizadas por la autoridad sanitaria con el fin de verificar el cumplimiento de las obligaciones contraídas y anteriormente expuestas.
- Notificar al ISP cambios de orden administrativo relacionados con la ejecución del estudio clínico.
- Remitir al ISP un Informe de Cierre Anticipado, o en su defecto, el Informe Final al término del ensayo clínico.

La figura propone un Flujo de Comunicaciones entre los diferentes actores involucrados en un ensayo clínico.

¹ Formulario 4111035 Autorización de importación, fabricación o uso provisional de producto farmacéutico para fines de estudios clínicos: <http://www.ispch.cl/prestacion/4111035>

FLUJO DE COMUNICACIONES

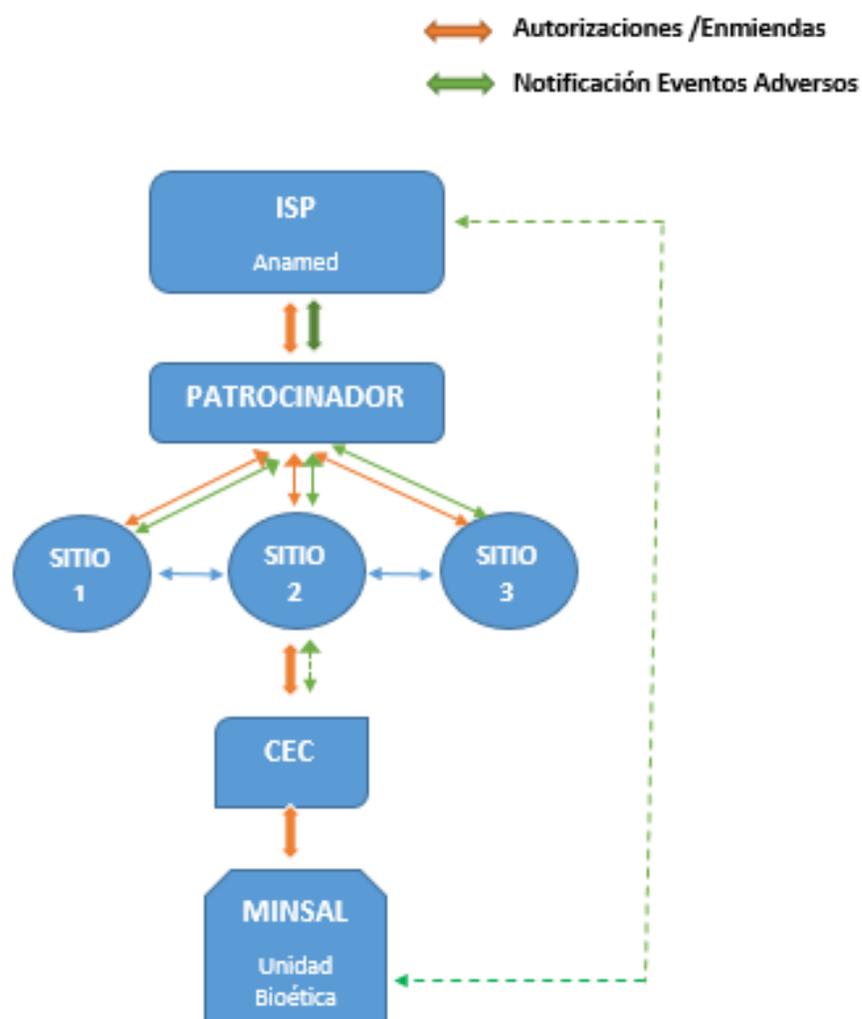


Figura. Flujo de comunicaciones de los actores involucrados en un ensayo clínico.

CONSTITUCIÓN DE OTROS COMITÉS

La opinión favorable de un CEC y la obligación del investigador de mantenerlo informado durante la conducción del ensayo clínico es una exigencia regulatoria en todos los países donde estos se llevan a cabo para fines de registro sanitario de nuevos fármacos.

Existen otros Comités que pueden constituirse antes del inicio del ensayo clínico, los que, sin ser obligatorios, pueden ser de gran ayuda en el aseguramiento de la calidad de la investigación, en la toma de eventuales decisiones y en el fortalecimiento de la seguridad de los participantes durante su ejecución.

COMITÉ DE MONITOREO DE LOS DATOS

Algunos ensayos clínicos pueden requerir la constitución de un Comité de Monitoreo de los Datos (DMC, por su sigla en inglés) para optimizar la supervisión continua de la conducción del ensayo clínico. Estos son, por lo general, los ensayos clínicos multicéntricos, que presentan una o más de las siguientes características:

- Gran tamaño de muestra, lo que hace difícil la supervisión y el análisis oportuno de los eventos adversos y de los resultados principales que se van sucediendo en lugares geográficamente apartados.
- Larga duración del seguimiento de los pacientes y, por ende, del estudio en general, lo que puede distorsionar el peso de cada evento aislado y dificultar su visión de conjunto.
- La gravedad inmediata o letalidad de la patología tratada, a raíz de la cual existe mucha presión en acortar los tiempos de un ensayo clínico para poner el nuevo fármaco a disposición de los pacientes en el plazo más corto posible.

El DMC es un grupo de expertos externos e independientes del patrocinador y de los investigadores, que evalúa en fechas preestablecidas el progreso (reclutamiento, seguimiento y adherencia de los participantes) y los datos de seguridad disponibles hasta ese momento. Dependiendo de lo que estuviese previsto en el protocolo, también pueden revisar los datos de eficacia. Es así que, según lo previsto, el DMC puede revisar los datos de manera no ciega para entregar recomendaciones al patrocinador, las que pueden ser:

- Introducir eventuales modificaciones al protocolo
- Su continuación sin modificaciones
- Su término anticipado, originado por razones de seguridad (el DMC observó una tasa superior a la esperada de eventos adversos serios) o por razones de futilidad (el DMC concluyó con una alta probabilidad que el ensayo no llegará a probar el beneficio esperado) o por razones de eficacia (El DMC observó un efecto benéfico claramente superior al esperado en una patología de mal pronóstico).

El DMC debe estar integrado por clínicos expertos en la indicación terapéutica estudiada, expertos en farmacovigilancia, bioestadísticos, metodólogos y éticistas con experiencia en ensayos clínicos. Los expertos clínicos no solo deben conocer profundamente la patología, su pronóstico y tratamiento: es también deseable que hayan conducido ensayos clínicos para comprender los problemas y limitaciones que tienen los ensayos clínicos.

La constitución de un DMC acarrea una cantidad de trabajo adicional que debe ser bien aquilatada. El DMC debe funcionar con POE escritas y conocidas por todos sus miembros. Los conflictos de intereses deben ser considerados con cuidado y los riesgos de sesgos que puedan introducirse, fruto de la revisión no ciega de los datos, deben ser manejados adecuadamente.

Existe mucha información disponible sobre la constitución y funcionamiento de los DMC. Recomendamos comenzar por el documento publicado por la Agencia Europea del Medicamento ² y el documento de la autoridad regulatoria del Reino Unido ³ que trata sobre los DMC desde la perspectiva de los CEC. La FDA también publicó una Guía que se puede descargar en su sitio *web*⁴.

Son sinónimos de DMC (*Data Monitoring Committee*) las siglas DMB (*Board*), DSMB y DSMC (*Data Safety Monitoring Board / Committee*).

² Guideline on Data Monitoring Committees – 2005 – European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf

³ Data Monitoring Committees in Clinical Trials – Guidance for Research Ethics Committees – May 2010
<http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/data-monitoring-committees-in-clinical-trials.pdf>

⁴ Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees – FDA 2006
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>

COMITÉ DIRECTIVO

Este comité (*Steering Committee*, en inglés) se constituye cuando el ensayo clínico será conducido en varios sitios de investigación y su duración total se prolongará lo suficiente de manera que se reúna varias veces. Normalmente, está conformado por los investigadores principales de cada sitio, algunos expertos clínicos invitados y personal que trabaja para el patrocinador (jefe de proyecto, *data manager*, médico asesor del área terapéutica).

Este comité no debe conocer la identidad de los centros durante las reuniones y su función principal es asegurarse de mantener la validez científica del estudio. Esto implica revisar el progreso del reclutamiento según lo planeado, verificar los problemas encontrados (tasa de rechazo del consentimiento, violaciones del protocolo, etc.)

Una importante tarea de este comité consiste en la preparación y redacción del informe final del ensayo clínico y del manuscrito para su publicación.

COMITÉ DE ADJUDICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Este Comité (*Endpoint Adjudication Committee*, en inglés) se constituye cuando la precisión o exactitud, al momento de calificar un resultado principal como tal, puede ser puesto en duda posteriormente. Esto ocurre, con más frecuencia, cuando el resultado es un evento “blando”, o sea, revestido de cierto grado de subjetividad, donde el evaluador que está calificando el evento puede interpretarlo de diferentes maneras, quedando el resultado sujeto únicamente a su juicio clínico. El riesgo de introducir sesgos en este contexto llevó a la creación de estos comités. Ellos se encargan, primero, de estandarizar y armonizar la definición del resultado en cuestión y, luego, de revisar, a medida que ocurren, los resultados observados durante el estudio, verificando así que estos cumplen con la definición preestablecida.

Los ensayos clínicos donde con frecuencia se constituyen Comités de Adjudicación de resultados son:

- Cuando el resultado es, por ejemplo, una imagen radiológica, de ecografía, RM.
- Cuando el resultado es una combinación de varios desenlaces, algunos de los cuales son resultados “duros” (ejemplo, mortalidad) y otros corresponden a resultados “blandos” por lo que la calificación final de estos puede ser complicada.
- Cuando es imposible implementar el ciego en el ensayo clínico.

Estos comités son conformados por expertos clínicos, independientes de los investigadores, y deben revisar los casos de manera ciega y decidir sobre su validez, de acuerdo con un POE predefinido.