



GABINETE DIRECTORA.
DEPARTAMENTO JURÍDICO.
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FSM / HGE / TTA / PCS / CSL / CNA

APRUEBA "GUÍA DE CONSIDERACIONES GENERALES PARA ESTUDIOS CLÍNICOS".

00173 29.01.2024

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la providencia 50, de fecha 9 de enero de 2024, de la Jefa (S) del Departamento Jurídico; la providencia 32, de fecha 8 de enero de 2024, del Jefe de Gabinete de la Directora (S); el memorándum 17, de fecha 5 de enero de 2024, del Jefe del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, el inciso primero del artículo 96 del Código Sanitario establece que *"El Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos"*.

A su turno, el artículo 111 A del mismo Código determina en sus dos primeros incisos que *"Los productos farmacéuticos y los elementos de uso médico para ser utilizados en investigaciones científicas en seres humanos deberán contar con una autorización especial para su uso provisional, otorgada por el Instituto de Salud Pública conforme al presente Libro. La autorización especial para uso provisional con fines de investigación se requerirá para todo producto farmacéutico o dispositivo médico, sea porque no cuenten con el respectivo registro sanitario o bien, contando con éste, se pretenda su utilización de manera distinta a la registrada. Con todo, el Ministerio de Salud podrá establecer, mediante decreto supremo, la exención de esta exigencia a los elementos de uso médico cuya utilización no conlleve un riesgo relevante para las personas"*.

SEGUNDO: Que, la investigación científica, en lo pertinente a estos autos, se encuentra regulada primigeniamente en la Ley N° 20.120 que *"tiene por finalidad proteger la vida de los seres humanos, desde el momento de la concepción, su integridad física y psíquica, así como su diversidad e identidad genética, en relación con la investigación científica biomédica y sus aplicaciones clínicas"*, acorde al inciso primero de su artículo de igual numeración. Sin perjuicio de aquello, dicho cuerpo normativo no contiene toda la regulación aplicable a este campo científico, motivo por el cual su artículo 21 dispone que *"corresponderá al Ministerio de Salud establecer, mediante reglamento, las normas que complementen o desarrollen los contenidos de esta ley"*.

Así las cosas, en cumplimiento del mandato previamente referido, necesario es entender la exigibilidad de los preceptos del reglamento de esta ley, aprobado por el Decreto Supremo 114, de 2011, del Ministerio de Salud, el que en su artículo 26 dispone que *"al investigador responsable le corresponderá garantizar la seguridad y el bienestar de los participantes durante el transcurso de la investigación, así como de la justificación científica y ética del proyecto, de la integridad de los datos recogidos y de su respectivo análisis y conclusión. Si además el investigador tiene el carácter de investigador principal en una investigación multicéntrica"*.

deberá realizar las gestiones para mantener la coordinación y vigilancia de las actuaciones que se realicen en los diferentes establecimientos involucrados en la investigación”.

De esta forma, queda determinado por el inciso segundo del artículo 111 D del Código Sanitario que el Instituto “*será competente para la fiscalización del cumplimiento de los protocolos de investigación, de los consentimientos informados, de las buenas prácticas clínicas, de las notificaciones de reacciones adversas y de eventos adversos y, en general, del cumplimiento de la normativa relacionada con esta materia*”.

En este orden de cosas, toca al Instituto de Salud Pública de Chile, entre otros, el controlar aquellos aspectos descritos en las normas que pueden leerse en los párrafos precedentes, habilitando el Código Sanitario en su artículo 111 D a que esta autoridad fiscalice, entre otros, las Buenas Prácticas Clínicas y el cumplimiento, en general, de las materias atinentes a esta clase de investigaciones y cuyo control no corresponda a otros órganos.

TERCERO: Que, en dicha labor, el Instituto ha podido detectar brechas que estima deben ser abordadas, como lo es la ausencia, actualmente, de lineamientos y consideraciones generales para aquellas entidades que participan de esta clase de estudios. En particular, se ha estimado como pertinente orientar de forma clara y detallada a las diferentes entidades que realizan estudios clínicos con productos farmacéuticos en tópicos tales como el ciclo de vida del desarrollo clínico, incluyendo el diseño de calidad en los estudios clínicos teniendo en cuenta la amplia gama de diseños de los mismos y las fuentes de datos utilizadas

Lo anterior abarca los principios generales y una profundización sobre el diseño de calidad en estudios clínicos; una descripción amplia de la planificación del desarrollo de fármacos y la información proporcionada por diferentes tipos de estudios necesarios para avanzar en el desarrollo a través del ciclo de vida del fármaco. Además, conlleva describir los elementos relevantes de la gama de datos y fuentes disponibles, pasando por la realización del estudio y garantizando la seguridad de los participantes y el informe del mismo.

Lo anterior recibe explicación en que los estudios clínicos de productos farmacéuticos se llevan a cabo para proporcionar información que, entre otros objetivos, puede mejorar el acceso a productos seguros y efectivos, con un impacto significativo en los pacientes.

CUARTO: Que, por tanto, en uso de las facultades legales conferidas al efecto, se ha estimado como necesario por esta autoridad aprobar una guía técnica que aborde aquellas brechas, a fin de esclarecer el tratamiento que debe darse a estos estudios desde variadas perspectivas, sus componentes y etapas, así como la información que los mismos generan.

QUINTO: Que, a fin de cumplir con los objetivos que se han expuesto en las consideraciones que anteceden, se hace necesaria la aprobación de la “Guía de consideraciones generales para estudios clínicos”, por lo que

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; en la Ley N° 19.880; en el Código Sanitario; en la Ley N° 20.120; en el Decreto 114, del 2010, del Ministerio de Salud; la Ley N° 20.584; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud; en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto 32, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

RESOLUCIÓN

1.- **APRÚEBASE** la “Guía de consideraciones generales para Estudios Clínicos”, cuyo tenor es el siguiente:

“GUÍA DE CONSIDERACIONES GENERALES PARA ESTUDIOS CLÍNICOS

1. OBJETIVOS DE ESTE DOCUMENTO

Los estudios clínicos de productos farmacéuticos se llevan a cabo para proporcionar información que, entre otros objetivos, puede mejorar el acceso a productos seguros y efectivos, con un impacto significativo en los pacientes, llevándose a cabo siempre con miras a la protección de sus participantes. En dicho contexto, este documento proporciona orientación acerca del ciclo de vida del desarrollo clínico, incluyendo el diseño de calidad en los estudios, siempre teniendo en cuenta la amplia gama de diseños de estos y las fuentes de datos utilizadas.

Se basa, a su vez, en la guía de la International Council for Harmonization (ICH) "Consideraciones generales para estudios clínicos" (ICH Harmonised Guideline, General Considerations for Clinical Studies, E8(R1), Final version, Adopted on 6 October 2021) y tiene como objetivo:

- 1. Describir los principios y prácticas aceptados internacionalmente en el diseño y la realización de estudios que aseguren la protección de los participantes del estudio y faciliten la aceptación de datos y resultados de la autoridad reguladora, los que deben adecuarse a la normativa nacional.*
- 2. Brindar orientación sobre la consideración de la calidad en el diseño y la realización de estudios clínicos en el ciclo de vida del producto, incluida la identificación durante la planificación del mismo; de los factores que son críticos en la calidad del estudio y la gestión de los riesgos de esos factores durante la realización del mismo.*
- 3. Proporcionar una descripción general de los tipos de estudios clínicos realizados durante el ciclo de vida del producto y describir los elementos del diseño del mismo que respaldan la identificación de los factores de calidad críticos para garantizar la protección de los participantes; la integridad de los datos; la fiabilidad de los resultados y la capacidad de los estudios para cumplir sus objetivos.*

Los principios generales se describen en la Sección 2 de este documento, seguidos de una discusión sobre el diseño de calidad en estudios clínicos en la Sección 3. En la Sección 4 se entrega una descripción amplia de la planificación del desarrollo de fármacos y la información proporcionada por diferentes tipos de estudios necesarios para avanzar en el desarrollo a través del ciclo de vida del producto. En la Sección 5, se describen los elementos importantes del diseño del estudio clínico que reflejan la variedad de diseños utilizados en el desarrollo de fármacos, así como la gama de datos y fuentes disponibles. La Sección 6 aborda la realización del estudio, garantizando la seguridad de los participantes del estudio y el informe del estudio. Algunas consideraciones para identificar factores que son críticos para la calidad de un estudio se proporcionan en la Sección 7.

Las pautas de eficacia son un conjunto integrado de orientación que cubre la planificación, el diseño, la realización, seguridad, análisis e informes de estudios clínicos. Esta guía proporciona una introducción general al desarrollo clínico, calidad del diseño de los estudios y, centrándose en los factores críticos para la calidad de los estudios, la ICH ha elaborado otras guías que pueden ser consultadas para ser consideradas en forma integrada a la presente.

Para los efectos de este documento, un estudio clínico se refiere a un estudio de uno o más productos farmacéuticos en humanos, conducido en cualquier momento del ciclo de vida del mismo, tanto antes como después del registro sanitario. Estos estudios pueden considerarse para las decisiones de políticas de salud, las guías de práctica clínica, entre otros.

El término "fármaco" debe considerarse sinónimo de producto farmacéutico. El término "aprobación de fármaco" se refiere a la obtención del registro sanitario para el producto farmacéutico.

2. PRINCIPIOS GENERALES.

2.1. Protección de los participantes de estudios clínicos.

Los principios de la conducta ética en los estudios clínicos y la protección de los participantes, incluidas las poblaciones especiales, tienen su origen en la Declaración de Helsinki y deberían observarse en la realización de todas las investigaciones clínicas en seres humanos. Estos principios son tratados a nivel nacional, en particular, la Resolución Exenta N° 460 del 30 de enero de 2015, del Instituto de Salud Pública de Chile.

El investigador y el patrocinador tienen responsabilidades en la protección de los participantes del estudio junto con los Comités Ético-Científicos y la autoridad regulatoria, en conformidad a la normativa vigente.

La confidencialidad de la información que pudiera identificar a los participantes debe protegerse de conformidad con los requisitos reglamentarios y legales aplicables.

Antes de iniciar un estudio clínico, se debe disponer de suficiente información para garantizar que el producto farmacéutico es aceptablemente seguro para el estudio planeado en seres humanos.

Asimismo, se deben revisar y evaluar los datos de calidad emergentes no clínicos, clínicos y farmacéuticos, siempre a medida que estén disponibles, para analizar y detectar las potenciales implicancias para la seguridad de los participantes. Los estudios en curso, y los futuros, deben ajustarse adecuadamente, según sea necesario, para tomar en consideración nuevos conocimientos y proteger a sus participantes.

A lo largo del desarrollo del fármaco, debe garantizarse que todos los procedimientos del estudio y las evaluaciones sean necesarias desde un punto de vista científico y no supongan una carga indebida para los participantes.

2.2. Enfoque científico en el diseño, planificación, realización y análisis de los informes.

La esencia de la investigación clínica radica en efectuar preguntas relevantes y responderlas con los estudios. Los objetivos primarios de cualquier estudio deben reflejar las preguntas de investigación, ser claros y declarados explícitamente. Estas pruebas deben diseñarse, planificarse, realizarse, analizarse e informarse de acuerdo con sólidos principios científicos y éticos para lograr sus objetivos.

En este documento la calidad de un estudio clínico se considera como ajustada al propósito. Este último consiste en generar información confiable para responder las preguntas de investigación y apoyar la toma de decisiones a la vez que se protege a los participantes. Por lo tanto, la calidad de la información generada debe ser suficiente.

La calidad desde el diseño (QbD: quality by design) en la investigación clínica se propone garantizar que esta se impulse de manera proactiva diseñando la calidad en el protocolo y en los procesos del estudio. Esto implica el uso de un enfoque prospectivo y multidisciplinario para promover la calidad del diseño de protocolos y procesos de una manera proporcional a los riesgos involucrados, y una comunicación clara de cómo se logrará esto.

A lo largo del ciclo de vida del producto, se realizarán diferentes tipos de estudios con diferentes objetivos y diseños que pueden involucrar diferentes fuentes de datos. Al final de esta guía se considera la planificación del desarrollo que cubre todo el ciclo (Sección 4). El Anexo proporciona una amplia categorización del tipo de estudio por objetivo dentro de las diferentes etapas de desarrollo de fármacos.

Los estudios deben diseñarse rigurosamente para abordar sus objetivos, con especial atención a los elementos de dicho diseño como la elección de la población de estudio y las variables de respuesta y el uso de métodos para minimizar los sesgos en los hallazgos (Sección 5).

La lógica secuencial detrás de los estudios realizados en serie es que los resultados de estudios previos puedan contribuir al plan de los posteriores. Los datos emergentes con frecuencia provocarán una modificación de la estrategia de desarrollo, por ejemplo, los resultados de un estudio de confirmación pueden sugerir la necesidad de otros adicionales de farmacología humana.

La disponibilidad de datos multirregionales, como resultado de la creciente globalización del desarrollo de programas de fármacos, minimiza la necesidad de llevar a cabo estudios individuales en diferentes regiones. Los resultados de uno a menudo se utilizan en presentaciones regulatorias en otras latitudes, y el diseño también debe considerar la relevancia de los resultados del estudio para las regiones distintas a aquellas en que se lleva a cabo el mismo.

2.3. Contribución del paciente sobre el desarrollo de fármacos.

Consultar con pacientes y/u organizaciones de pacientes durante el desarrollo de los fármacos puede ayudar a garantizar que se consideran sus perspectivas. Estas opiniones pueden ser valiosas en todas las fases del desarrollo de los fármacos.

La participación temprana de los pacientes en el diseño de un estudio puede aumentar la confianza en él; facilitar el reclutamiento y promover la adherencia. Los pacientes también proporcionan su perspectiva de vivir con una condición, la que puede contribuir a la determinación de los criterios de valoración que son significativos para estos; en la selección de la población apropiada; la duración del estudio y uso de comparadores aceptables. En última instancia, esto apoya el desarrollo de productos farmacéuticos que se adaptan mejor a las necesidades de los pacientes.

3. CALIDAD DEL DISEÑO EN ESTUDIOS CLÍNICOS.

El enfoque de calidad por diseño para la investigación clínica implica centrarse en factores críticos para la calidad, a fin de garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, la generación de resultados confiables y significativos y la gestión de riesgos de estos factores usando un enfoque de riesgo proporcional.

Dicho enfoque está respaldado por el establecimiento de un marco apropiado para la identificación y revisión de factores críticos para la calidad en el momento del diseño y la planificación del estudio, y a lo largo de su realización, análisis y presentación de informes.

3.1. Calidad por diseño de estudios clínicos.

La calidad es una consideración principal en el diseño, la planificación, la conducción, el análisis y el reporte de los estudios clínicos y un componente necesario en los programas de desarrollo clínico. La probabilidad de que un estudio responda a las preguntas de investigación, previniendo errores importantes, puede mejorar significativamente a través del enfoque prospectivo del diseño de todos los componentes del protocolo; los procedimientos; los planes operativos asociados y la capacitación. Las actividades como la revisión de documentos y datos y el monitoreo, conducidos retrospectivamente, son una parte importante del proceso de aseguramiento de la calidad; aun cuando se combinen con auditorías, no son suficientes para garantizar la calidad de un estudio clínico.

Una buena planificación e implementación de un estudio clínico deriva también de la atención a los elementos de diseño de los estudios, tales como:

- *Objetivos de estudio predefinidos claros que aborden las preguntas científicas principales;*
- *Selección de participantes apropiados que tengan la enfermedad, condición o perfil molecular/genético que se está estudiando;*
- *Uso de enfoques para minimizar el sesgo, como la aleatorización, el cegamiento o el enmascaramiento, y/o el control de factores de confusión;*
- *Criterios de valoración (endpoints) bien definidos, medibles, clínicamente significativos y relevantes para los pacientes.*

Los criterios operativos, tales como garantizar una comprensión clara de la viabilidad del estudio, la selección de centros de investigación adecuados, la calidad de instalaciones y procedimientos analíticos especializados y de pruebas, y los procesos que aseguren la integridad de los datos, también son relevantes.

3.2. Factores críticos para la calidad.

Se debe identificar para cada estudio un conjunto básico de factores relevantes para garantizar la calidad del mismo, enfatizándose los considerandos críticos. Estos últimos son atributos de un estudio cuya integridad es fundamental para la protección de los participantes; la confiabilidad e interpretación de sus resultados y las decisiones tomadas con base en dicho aspecto.

Los factores que han de considerarse críticos corresponden a dicho criterio porque, si su integridad se viera perjudicada por errores de diseño o conducción, la fiabilidad o ética de la toma de decisiones basada en los resultados del estudio también lo serían.

Adicionalmente, se deben considerar los factores críticos para la calidad de manera holística, de modo que se puedan identificar las dependencias entre ellos. Este documento proporciona consideraciones que pueden ayudar a identificar estos factores para la calidad.

A su turno, el diseño de un estudio clínico debe reflejar el estado del conocimiento y la experiencia con el producto en investigación; la condición a ser tratada, diagnosticada o prevenida; el mecanismo biológico subyacente (tanto de la condición como el tratamiento); y la población para la cual está destinado el producto farmacéutico. A medida que la investigación progresa, aumenta el

conocimiento y disminuye la incertidumbre sobre la farmacología, la seguridad y la eficacia de un producto farmacéutico, de manera que el conocimiento de dicho producto en cualquier punto de su desarrollo informará continuamente la identificación de factores críticos para la calidad y los procesos de control utilizados para manejarlos.

El patrocinador y otros actores involucrados que diseñan la calidad en un estudio deben identificar estos factores críticos. Una vez hecho aquello, es relevante determinar los riesgos que amenazan su integridad y decidir si pueden aceptarse o deben mitigarse, en función de su probabilidad, detección e impacto. Cuando se decida que los riesgos deben ser mitigados, se deben implementar y comunicar los procesos de control necesarios, y se deben tomar las acciones necesarias para ello. El término riesgo se utiliza en el contexto de la metodología general de gestión de riesgos aplicable a todos los factores de un estudio clínico.

La comunicación proactiva de los factores críticos para la calidad y las actividades de mitigación de riesgos favorecerá la comprensión de las prioridades y la asignación de recursos por parte del patrocinador, investigador y sus respectivos centros de investigación. El apoyo proactivo (por ejemplo, entrenamiento del equipo de investigación, relevante para su función y descripción de los factores críticos para la calidad y posibles medidas de mitigación en el protocolo) mejorará la correcta ejecución del protocolo del estudio, procedimientos y planes operativos asociados y diseño de procesos.

Se deben priorizar los factores de calidad para identificar aquellos que son críticos para el estudio, en el momento de su diseño, y sus procedimientos deben ser proporcionales a los riesgos inherentes al estudio y a la importancia de la información recogida. Estos factores deben ser claros y concisos, sin problemas menores en exceso (p. ej., debido a extensos objetivos secundarios o procesos/recopilación de datos no vinculados a la adecuada protección de los participantes del estudio y/u objetivos primarios del estudio).

3.3. Enfoque para identificar los factores críticos para la calidad.

Un aspecto clave de un enfoque de calidad para el diseño del estudio consiste en preguntarse si los objetivos que se abordan están claramente relacionados; si este está diseñado para responder a la pregunta de investigación que se plantea y se propone abordar; si estas preguntas son significativas para los participantes; y si las hipótesis son específicas y científicamente válidas. El enfoque a identificar los aspectos críticos de los factores de calidad debe considerar si esos objetivos pueden ser cumplidos, bien y más eficientemente, por el diseño elegido y fuentes de datos.

La consulta del sujeto de investigación al principio del proceso del diseño del estudio puede contribuir a este enfoque y, en última instancia, ayudar a identificar los factores críticos para la calidad. Los diseños de los estudios deben ser operacionalmente factibles y evitar la complejidad innecesaria, a la vez que los protocolos y los métodos de recopilación de formularios/datos de reportes de casos deben permitir que el estudio se lleve a cabo según lo diseñado y evitar la recopilación de datos innecesarios.

La identificación de factores críticos para la calidad se verá reforzada por enfoques que incluyen los siguientes elementos:

3.3.1. Establecer una cultura que apoye el diálogo abierto.

Crear una cultura que valore y recompense el pensamiento crítico y el diálogo abierto y proactivo sobre aquello que es crítico para la calidad de un estudio o programa de desarrollo en particular,

siendo recomendable que vaya más allá de la dependencia exclusiva de las herramientas y listas de verificación. El diálogo abierto puede facilitar el desarrollo de métodos innovadores para el aseguramiento de la calidad. Deben, entonces, desestimarse los enfoques inflexibles.

Los procedimientos operativos estandarizados son necesarios y beneficiosos para realizar estudios clínicos de buena calidad, pero las estrategias específicas del mismo y acciones, también son necesarias para apoyar de manera efectiva y eficiente la calidad en estas pruebas.

Se debe recopilar y revisar la evidencia utilizada para informar el diseño del estudio, antes y durante el mismo de manera transparente, reconociendo al mismo tiempo las brechas en los datos y los datos contradictorios, de haberlos, anticipándose a la posible aparición de tales brechas o conflictos.

3.3.2. Centrarse en las actividades esenciales para el estudio.

Los esfuerzos deben centrarse en las actividades que son esenciales para la confiabilidad y la importancia de los resultados del estudio para los pacientes y la salud pública, así como para la conducción segura y ética del estudio para los participantes. Se debe considerar la posibilidad de eliminar las actividades no esenciales y la recopilación de datos del estudio; aumentar la calidad mediante la simplificación de la conducción; la mejora de la eficiencia del estudio y la orientación de los recursos para las áreas críticas. Ello implica que debieran desplegarse recursos para identificar y prevenir o controlar los errores importantes.

3.3.3. Involucrar a las partes interesadas en el diseño del estudio.

El diseño del estudio clínico se basa mejor en los aportes de una amplia gama de partes interesadas, incluidos los pacientes y proveedores de atención de salud. Debe estar abierto al desafío de los expertos en la materia y las partes interesadas, tanto desde fuera como desde dentro de la organización patrocinadora.

El proceso de construcción de la calidad en el estudio puede basarse en la participación de aquellos directamente involucrados en la finalización exitosa del mismo, tales como investigadores clínicos, coordinadores del estudio, personal adicional del centro y pacientes u organizaciones de pacientes.

Los investigadores y los potenciales participantes del estudio mantienen información valiosa sobre la viabilidad de inscribir a los sujetos que cumplan con los criterios de elegibilidad propuestos, en especial cuando el esquema de visitas y los procedimientos del estudio, programados, puedan ser engorrosos provocando abandonos tempranos, así como también para la relevancia general de los criterios de valoración del estudio y los ajustes del estudio para la población objetivo de pacientes.

También pueden proporcionar información sobre el valor de un tratamiento en el contexto de la ética, cultura, región, demografía y otras características de subgrupos dentro de una población objetivo de pacientes.

Se incentiva el compromiso temprano con las autoridades reguladoras, particularmente cuando un estudio tiene nuevos elementos considerados críticos para la calidad (Por ejemplo, en definición de poblaciones de pacientes, procedimientos o criterios de valoración).

3.3.4. Revisión de factores críticos para la calidad.

Se debe emplear la experiencia y los conocimientos acumulados, junto con la revisión periódica de los factores críticos para la calidad para determinar si se necesitan ajustes a los mecanismos de

control de riesgos, ya que pueden surgir dificultades nuevas, o bien, imprevistas, una vez que el estudio ya ha comenzado.

Los estudios con características adaptativas y/o puntos de decisión intermedios necesitan una atención específica durante la evaluación proactiva, planificación y revisión continua de factores críticos para la calidad y gestión de riesgos.

3.3.5. Factores críticos para la calidad en la práctica operativa.

La base de un estudio exitoso es un protocolo que sea tanto científicamente sólido como operacionalmente factible. Una evaluación de factibilidad implica la consideración del diseño del estudio y los elementos de implementación que pudieran impactar en la finalización exitosa del desarrollo clínico desde una perspectiva operativa.

Las consideraciones de viabilidad también incluyen, pero no se limitan, a las diferencias regionales en la práctica médica y poblaciones de pacientes; la disponibilidad de investigadores calificados/personal del centro de investigación con experiencia en la realización de un estudio clínico la disponibilidad de equipos e instalaciones necesarias para llevar a cabo el estudio; la disponibilidad de la población objetivo de pacientes; y la capacidad de inscribir una cantidad suficiente de participantes para cumplir con los objetivos del estudio. La retención y el seguimiento de los participantes son también factores críticos clave para la calidad. La consideración de estos y otros factores críticos para la calidad, relacionados con la factibilidad del estudio pueden otorgar información relacionada con el diseño del mismo y mejorar la calidad de la implementación.

4. PLANIFICACIÓN DEL DESARROLLO DE FÁRMACOS.

La planificación del desarrollo de un producto farmacéutico se adhiere a los principios de la investigación científica y el buen diseño del estudio, que aseguran la fiabilidad e interpretación de sus resultados. El desarrollo eficiente de fármacos incluye interacciones adecuadamente planificadas con las autoridades regulatorias, con el objeto de garantizar la alineación con los requisitos para la calidad del producto y para respaldar la aprobación en la condición o enfermedad, incluidos los posibles estudios posteriores a la aprobación para abordar las cuestiones pendientes. A lo largo de este proceso es fundamental la atención a la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.

La planificación del desarrollo de fármacos se basa en el conocimiento adquirido a lo largo del proceso de investigación para reducir los niveles de incertidumbre, a medida que el proceso pasa de la identificación del objetivo a la evaluación no clínica y clínica. Dicha planificación abarca la calidad del producto farmacéutico, incluida la química, la fabricación y los controles (Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC), y los estudios no clínicos y clínicos (pre y post aprobación). El modelado y la simulación pueden otorgar información respecto del desarrollo del producto farmacéutico durante todo el proceso. La planificación también puede incluir consideraciones regionales para la introducción de productos en el mercado, como las evaluaciones de tecnologías sanitarias.

Es importante asegurar que las experiencias, perspectivas, necesidades y prioridades de las partes interesadas relacionadas con el desarrollo y la evaluación del producto farmacéutico a lo largo de su ciclo de vida, se capturen e incorporen significativamente en la planificación del desarrollo de un producto farmacéutico.

El desarrollo clínico también puede presentar requisitos para el co-desarrollo de biomarcadores validados, pruebas de diagnóstico o dispositivos que faciliten el uso seguro y eficaz de un producto farmacéutico.

Los tipos de estudios que pueden contribuir al desarrollo de medicamentos se describen en las subsecciones 4.2 y 4.3 y se resumen en el Anexo.

4.1. Calidad del producto farmacéutico en investigación.

Garantizar la calidad y la caracterización adecuada de las propiedades fisicoquímicas del producto farmacéutico en investigación es un elemento importante en la planificación de un programa de desarrollo de este, siendo posible que se requiera una caracterización más extensa para productos complejos o biológicos. Las formulaciones deben estar bien caracterizadas en el plan de desarrollo del producto farmacéutico, incluyendo información sobre biodisponibilidad, siempre que sea factible, y debe ser apropiada para la fase de desarrollo del mismo y la población objetivo de pacientes. El desarrollo de la formulación apropiada para la edad puede ser una consideración cuando se planean estudios clínicos en poblaciones pediátricas.

La evaluación de la calidad de un producto farmacéutico puede extenderse a los dispositivos necesarios para su administración o diagnóstico complementario para identificar la población objetivo.

Los cambios en un producto durante el desarrollo deben estar respaldados por datos de comparabilidad para garantizar la capacidad para interpretar los resultados del estudio en todo el programa de desarrollo. Esto incluye establecer vínculos entre formulaciones a través de estudios de bioequivalencia u otros medios.

4.2. Estudios no clínicos.

La evaluación no clínica generalmente incluye pruebas de toxicología, carcinogenicidad, inmunogenicidad, farmacología, farmacocinética y otras evaluaciones para respaldar los estudios clínicos (y puede abarcar evidencia generada por modelos in vivo, in vitro, y por modelado y simulación).

El alcance de los estudios no clínicos y su sincronización con respecto a los estudios clínicos depende de una variedad de factores que sustentan el desarrollo posterior del producto farmacéutico, tales como las propiedades químicas o moleculares de este; las bases farmacológicas de los efectos principales (mecanismo de acción); las vías de administración; absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME); los efectos fisiológicos en los órganos o sistemas; las relaciones dosis/concentración-respuesta; metabolitos; y duración de la acción y uso. El uso del producto farmacéutico en poblaciones especiales (por ejemplo, embarazadas, mujeres en etapa de lactancia, niños) puede requerir evaluaciones no clínicas adicionales.

La evaluación de las características preclínicas, incluidos los efectos fisiológicos y toxicológicos del producto farmacéutico, sirven como sustento para el diseño del estudio clínico y el uso planificado en humanos. Antes de continuar con los estudios en humanos debería haber suficiente información no clínica para respaldar las dosis humanas iniciales y la duración de la exposición.

4.3. Estudios clínicos.

El desarrollo clínico de un producto farmacéutico, definido como el estudio de aquel en humanos, se lleva a cabo en una secuencia que se basa en el conocimiento de estudios clínicos y no clínicos previos. La estructura del programa de desarrollo de productos farmacéuticos dependerá de variados aspectos y estará compuesta por estudios con diferentes objetivos, diferentes diseños y diferentes niveles de confianza. El anexo proporciona una lista de ejemplos de estudios y sus objetivos.

Aunque a menudo se describe que el desarrollo clínico de productos farmacéuticos consta de cuatro fases temporales (fases 1-4), es importante considerar que el concepto de fase es una descripción y no un requisito, y que las fases de desarrollo del producto farmacéutico pueden superponerse o ser conjuntas.

Para desarrollar nuevos productos farmacéuticos de manera eficiente, es fundamental identificar sus características en las primeras etapas y planificar un programa adecuado basado en este perfil. Los estudios clínicos iniciales pueden ser limitados en tamaño y duración para proporcionar una evaluación temprana de la seguridad a corto plazo y tolerabilidad, así como los estudios de prueba de concepto de eficacia.

Estos estudios pueden proporcionar información farmacodinámica, farmacocinética y otra necesaria para elegir un rango de dosificación adecuado y/o calendario de administración para sustentar a los estudios clínicos posteriores. A medida que se conoce más información sobre el producto farmacéutico, los estudios clínicos pueden expandirse en tamaño y duración, pudiendo incluir poblaciones de estudio más diversas y criterios de valoración secundarios adicionales a las evaluaciones primarias de eficacia.

A lo largo del desarrollo, los nuevos datos pueden sugerir la necesidad de estudios adicionales.

El uso de biomarcadores tiene el potencial de facilitar la disponibilidad de un producto farmacéutico más seguro y eficaz, para así guiar la selección de dosis y mejorar el perfil riesgo-beneficio de estos, por lo que deberían ser considerados durante el desarrollo del producto. Los estudios clínicos pueden evaluar el uso de biomarcadores para orientar el tratamiento a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse y con menos probabilidades de experimentar reacciones adversas, o bien, como criterios de valoración intermedios que podrían predecir la respuesta clínica.

Las siguientes subsecciones describen los tipos de estudios que son frecuentemente abordados a través del desarrollo clínico, desde los primeros estudios en humanos hasta la etapa posterior al registro sanitario.

4.3.1. Farmacología humana.

La protección de los participantes del estudio siempre debe ser una prioridad al diseñar las primeras pruebas clínicas, especialmente para la administración inicial de un producto en investigación (generalmente denominada fase 1). Estos estudios se pueden realizar en participantes voluntarios sanos o en una población seleccionada de pacientes que tienen la afección o la enfermedad, según las propiedades del producto farmacéutico y los objetivos del programa de desarrollo de este.

Estos estudios generalmente abordan uno, o una combinación, de los siguientes aspectos:

4.3.1.1 Estimación de la seguridad y tolerabilidad inicial.

La administración inicial y subsecuente de un producto farmacéutico a seres humanos suele tener por objetivo establecer la tolerabilidad del rango de dosis que se espera evaluar en estudios clínicos posteriores y determinar la naturaleza de las reacciones adversas que se pueden esperar. Estos suelen incluir tanto administración de dosis única como de dosis múltiples.

4.3.1.2 Farmacocinética.

La caracterización de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto farmacéutico continúa a lo largo del programa de desarrollo, pero la caracterización preliminar es un objetivo temprano fundamental.

Los estudios farmacocinéticos son particularmente importantes para evaluar el clearance (depuración) del fármaco y anticipar la posible acumulación del principio activo o sus metabolitos, interacciones con enzimas metabólicas y transportadores, y posibles interacciones farmacológicas. Algunos estudios farmacocinéticos son comúnmente llevados a cabo en fases posteriores para responder preguntas más especializadas.

Para los productos farmacéuticos administrados por vía oral, el estudio de los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad es importante para sustentar las pautas de administración en relación con los alimentos. La obtención de información farmacocinética en subpoblaciones con metabolismo o excreción diferencial, como pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes geriátricos, niños y grupos étnicos deben considerarse subgrupos de este tipo de estudios.

4.3.1.3 Farmacodinamia y medición temprana de la actividad del fármaco.

Según el fármaco y el criterio de valoración de interés, los estudios farmacodinámicos y los de relación dosis-respuesta (estudios PK/PD) se pueden realizar en participantes voluntarios sanos, o en pacientes con la condición o enfermedad. Si existe una medida apropiada, los datos farmacodinámicos pueden proporcionar estimaciones tempranas de la actividad y la eficacia y pueden guiar la dosificación y el régimen de dosificación en estudios posteriores.

4.3.2. Estudios exploratorios y confirmatorios de seguridad y eficacia.

Después que los estudios clínicos iniciales proporcionen información suficiente sobre seguridad, farmacología clínica y dosis, se llevarán a cabo los exploratorios y confirmatorios (generalmente denominados fases 2 y 3, respectivamente) con el objetivo de evaluar con mayor profundidad tanto la seguridad como la eficacia del producto farmacéutico. Dependiendo de la naturaleza del producto y la población de pacientes, este objetivo puede combinarse en un único o pequeño número de estudios.

El diseño de los estudios exploratorios y confirmatorios dependerá de los objetivos de estos. Los exploratorios están diseñados para investigar la seguridad y la eficacia en una población seleccionada de pacientes para quienes está destinado el producto farmacéutico. Además, apuntan a refinar las dosis efectivas, el régimen de administración y la población objetivo, así como también a proporcionar un perfil de seguridad robusto para el producto farmacéutico, e incluir la evaluación de posibles criterios de valoración para estudios posteriores.

Los estudios exploratorios pueden proporcionar información sobre la identificación y determinación de factores que influyen en el efecto del tratamiento y, posiblemente combinado con modelado y simulación, sirven para sustentar el diseño de los confirmatorios posteriores.

Los confirmatorios, por su parte, están diseñados para corroborar la evidencia preliminar acumulada en estudios clínicos anteriores relativa a que un fármaco es seguro y eficaz para su uso en la indicación prevista y la población receptora. Estos a menudo tienen por objeto proporcionar una base adecuada para la aprobación del registro sanitario, y también instrucciones adecuadas para el uso e información oficial del producto.

Su objetivo redunda en evaluar al producto farmacéutico en participantes con, o en riesgo de, la afección o enfermedad que representan a aquellos que recibirán el producto farmacéutico una vez aprobado. Pueden incluir la investigación de subgrupos de pacientes con enfermedades frecuentes o comorbilidades potencialmente relevantes (Por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades hepáticas y deterioro renal) para caracterizar el uso seguro y eficaz del producto en pacientes con estas condiciones.

Los estudios confirmatorios pueden evaluar la eficacia y seguridad de más de una dosis, o el uso del producto farmacéutico en diferentes etapas de la enfermedad, o en combinación con uno o más productos. Si la intención es administrar un fármaco durante un largo período, deberán llevarse a cabo pruebas que impliquen una exposición prolongada al mismo. Sin perjuicio de ello, y sin importar la duración prevista de la administración, la duración del efecto del fármaco sustentará la duración de seguimiento.

Los criterios de valoración seleccionados para los estudios confirmatorios deben ser clínicamente relevantes y reflejar la carga de enfermedad, o ser adecuados para predecir la carga de la enfermedad o las secuelas.

4.3.3. Poblaciones especiales.

Algunos grupos de la población general requieren investigación adicional durante el desarrollo del producto en investigación porque tienen consideraciones únicas de beneficio/riesgo, o porque se puede anticipar que necesitarán modificación de la dosis o régimen de administración. Deben ponderarse consideraciones éticas especiales relacionadas con el consentimiento informado en poblaciones vulnerables. Los estudios en poblaciones especiales pueden llevarse a cabo durante cualquier fase de desarrollo para comprender los efectos del producto farmacéutico en las mismas. Algunas consideraciones de poblaciones especiales son las siguientes:

4.3.3.1 Investigaciones en mujeres embarazadas.

Es importante investigar los productos farmacéuticos que pueden utilizarse durante el embarazo, siendo necesario el seguimiento, y la atención a sus resultados, y el reporte de estos, cada vez que las mujeres embarazadas sean enroladas en un estudio clínico, o bien, una participante quede embarazada mientras participa en un estudio clínico.

4.3.3.2 Investigaciones en mujeres en etapa de lactancia.

La excreción del fármaco o sus metabolitos en la leche humana debe examinarse cuando corresponda y sea factible. Cuando las madres en etapa de lactancia se inscriben en estudios clínicos, sus bebés generalmente también son monitoreados por los efectos de los fármacos.

4.3.3.3 Investigaciones en niños.

Los enfoques para un estudio seguro, eficiente y ético de productos farmacéuticos en poblaciones pediátricas no se desarrollarán en esta guía. Se puede consultar para tales efectos el documento ICH E11(R1) "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population", que aborda estos aspectos.

4.3.3.4 Investigaciones en poblaciones geriátricas.

El desarrollo de productos farmacéuticos para uso en poblaciones geriátricas y enfoques para su estudio seguro, eficiente y ético no se desarrollarán en esta guía. Se puede consultar la guía ICH E7 "Studies in Support of Special Populations: Geriatrics", que aborda estos aspectos.

4.3.4. Estudios posteriores a la aprobación.

Después de la aprobación de un producto farmacéutico, se pueden realizar estudios adicionales para comprender mejor la seguridad y eficacia del fármaco en su indicación aprobada (normalmente denominada fase 4). Estos no se consideran necesarios para la aprobación, pero a menudo son relevantes para optimizar el uso del producto farmacéutico. Ellos pueden ser de cualquier tipo, pero deberían tener objetivos científicos válidos. Se pueden realizar estudios posteriores a la aprobación para hacer frente a un requisito regulatorio.

Los estudios post-aprobación se pueden llevar a cabo para proveer información adicional sobre la eficacia, seguridad y el uso del fármaco en poblaciones más diversas que las incluidas en los estudios conducidos antes de la autorización de comercialización. Los estudios con seguimiento a largo plazo o con comparaciones a otras opciones de tratamiento o estándares de cuidado pueden proporcionar información importante de seguridad y eficacia.

Los estudios conducidos comúnmente incluyen interacción adicional fármaco-fármaco, dosis-respuesta o estudios de seguridad y estudios diseñados para apoyar el uso bajo la indicación aprobada (por ej., estudios de mortalidad/morbilidad, estudios epidemiológicos). Estos estudios pueden explorar el uso del fármaco en el escenario mundo real de práctica clínica y pueden también reportar evaluaciones de economía en salud y tecnologías sanitarias.

4.4. Desarrollo Adicional.

Después de la aprobación inicial, el desarrollo del producto farmacéutico puede continuar con estudios de nuevas indicaciones o para nuevas poblaciones de pacientes, nuevos regímenes de dosificación o nuevas vías de administración. Si se estudia una nueva dosis, formulación o combinación, pueden realizarse estudios no clínicos adicionales y/o de farmacología humana. Los datos de estudios previos o de la experiencia clínica con el fármaco aprobado pueden aportar a estos programas.

5. ELEMENTOS DE DISEÑO Y FUENTES DE DATOS PARA ESTUDIOS CLÍNICOS.

Los objetivos del estudio afectan la elección del diseño del estudio y las fuentes de datos, lo que a su vez alcanza la solidez de este para apoyar las decisiones regulatorias y la práctica clínica. Como se expuso en la Sección 4, hay una amplia variedad de objetivos de estudio en el desarrollo de fármacos y, del mismo modo, existe una amplia gama de diseños y fuentes de datos para abordarlos. Las secciones 5.1 a 5.6 analizan los elementos clave que pueden utilizarse para definir el diseño del

estudio, y la Sección 5.7 analiza las diversas fuentes de datos que pueden ser utilizadas para el mismo.

Los objetivos claros ayudarán a especificar el diseño del estudio y, a la inversa, el proceso de especificar el diseño tiende a aclarar aún más los objetivos.

En la etapa de diseño, los objetivos pueden requerir ser modificados si las consideraciones y limitaciones prácticas sustanciales u otros riesgos para los factores críticos para la calidad son identificados.

Los objetivos del estudio se refinan aún más mediante la especificación de estimandos. Estos, revisados en “ICH E9 (R1) Adenda: Principios estadísticos para ensayos clínicos”, proporcionan una descripción precisa de los efectos de tratamiento que reflejan las preguntas clínicas planteadas por los objetivos del estudio. El estimando resume a nivel de población cuáles serían los resultados en los mismos pacientes bajo las diferentes condiciones de tratamiento siendo comparadas.

Una distinción importante entre los estudios consiste en si la asignación de individuos a los fármacos del estudio es controlada por los procedimientos del estudio o la asignación al fármaco no está controlada, pero la exposición al fármaco se observa en el estudio. En este documento, el primer caso está referido a un estudio de intervención y el último caso se refiere a uno observacional.

Los estudios de intervención, y en particular los aleatorizados, juegan un papel central en el desarrollo de fármacos, ya que pueden controlar mejor los sesgos. Los diseños de los aleatorizados van desde diseños de grupos paralelos simples a variantes más complejas.

Por ejemplo, los estudios de diseño adaptativo permiten modificaciones al mismo planificadas prospectivamente, tales como cambios en la población estudiada o cambios en las dosis del fármaco a lo largo de la investigación, ello basado en la acumulación de datos.

Los estudios de protocolo maestro permiten la investigación de múltiples drogas o múltiples condiciones bajo un marco compartido. De su lado, los estudios de plataforma permiten que se investiguen múltiples fármacos de forma continua, con diferentes fármacos entrando en el estudio en diferentes momentos y, a la vez, abandonar el estudio en base a reglas de decisión pre-especificadas.

Los estudios sin aleatorización (ya sean de intervención u observacionales) también pueden desempeñar un papel relevante en ciertos contextos cuando la asignación al azar no es factible. Los estudios observacionales a menudo se llevan a cabo después de la aprobación, pero pueden ser de utilidad como fuentes complementarias de evidencia durante el desarrollo y a lo largo del ciclo de vida de un fármaco.

Junto con la amplitud de los diseños de estudio, existen múltiples fuentes de datos que aquellos pueden emplear, en circunstancias que, tradicionalmente, han utilizado procesos de recopilación de datos estudio-específicos. Datos tales como los obtenidos de registros médicos electrónicos o tecnologías de salud digital pueden aprovecharse para aumentar la eficiencia de los estudios o la generalización de sus resultados.

Esta sección presenta elementos importantes que definen el diseño de un estudio clínico que incluye población, tratamiento, grupo de control, variable de respuesta, métodos para reducir el sesgo, análisis estadístico y fuentes de datos. Se pretende ayudar a identificar los factores críticos para la calidad necesarios para lograr los objetivos, al mismo tiempo que permiten la flexibilidad en su

diseño y promueven la eficiencia en su conducción. Aunque el enfoque está en los estudios de intervención, la discusión pretende aplicarse a ambos tipos; de intervención y observacionales. Se espera que los elementos descritos aquí sean relevantes para estas pruebas y las fuentes de datos que son utilizados en estudios clínicos ahora y que pueden desarrollarse en el futuro.

5.1. Población de estudio.

Se pueden realizar estudios posteriores a la aprobación para proporcionar información adicional sobre la eficacia, seguridad y uso del fármaco en poblaciones más diversas que las incluidas en los realizados antes de su registro sanitario. Aquellos con seguimiento a largo plazo, o con comparaciones a otras opciones de tratamiento o estándares de cuidado, pueden proporcionar información importante sobre la seguridad y la eficacia.

Comúnmente, los estudios realizados incluyen otros adicionales de interacción fármaco-fármaco, dosis-respuesta o seguridad y aquellos diseñados para apoyar el uso bajo la indicación aprobada (Por ejemplo, de mortalidad/morbilidad, estudios epidemiológicos). Estos pueden explorar el uso del fármaco en el entorno del mundo real de la práctica clínica y también informar evaluaciones de economía de la salud y de tecnología sanitaria.

La población a estudiar debiera elegirse en concordancia con los objetivos del estudio y definida a través de los criterios de inclusión y exclusión. El grado en que un estudio logra enrolar a la población deseada afectará la capacidad del mismo para cumplir sus objetivos.

La población puede definirse de manera acotada para reducir el riesgo de los participantes, o bien, para maximizar la sensibilidad del estudio para detectar un determinado efecto. Por el contrario, puede definirse ampliamente para representar más cercanamente las diversas poblaciones a las que está destinado el producto farmacéutico. En general, los estudios realizados tempranamente en un programa de desarrollo, cuando se sabe poco sobre la seguridad del fármaco, son más homogéneos en las definiciones de la población del estudio.

Los estudios realizados en las últimas fases del desarrollo del fármaco, o posteriores a la aprobación, son a menudo más heterogéneos en las definiciones de la población. Aquellos deberían incluir participantes que sean representativos de las diversas poblaciones que recibirán la intervención en la práctica clínica. El conocimiento disponible sobre las características de los participantes que puede predecir los resultados de la enfermedad o los efectos de la intervención puede ser usado para definir mejor la población del estudio.

El número de participantes (tamaño de la muestra) en un estudio debería ser lo suficientemente grande como para proporcionar una respuesta confiable a las preguntas abordadas (ver ICH E9), y suele estar determinado por el objetivo primario del estudio. Si el tamaño de la muestra se determina sobre alguna otra base, aquello debe justificarse. Por ejemplo, un tamaño de muestra determinado para abordar cuestiones de seguridad o cumplir objetivos secundarios importantes puede necesitar un mayor número de participantes de los necesarios para abordar la pregunta principal de eficacia (ver ICH E1). Si los objetivos del estudio consideran obtener información sobre ciertos subgrupos, entonces se debería asegurar una representación adecuada de estos subgrupos.

5.2. Descripción del tratamiento.

Los tratamientos, incluidos los controles, bajo estudio deberían estar descritos de forma explícita y específica. Estos pueden ser individuales (incluyendo diferentes dosis o regímenes), combinaciones

de tratamientos, o sin tratamientos, y pueden incluir la especificación de tratamientos de base. La definición de aquellos debería alinearse con los objetivos del estudio (ICH E9(R1)).

Por ejemplo, si el objetivo del estudio es comprender el efecto del tratamiento en la práctica clínica, este puede especificar que el tratamiento de base, si lo hay, queda a discreción de los participantes y los proveedores de atención de salud. Si los objetivos son comprender el efecto del fármaco cuando se agrega a un tratamiento de base específico, el de base debería estar definido explícita y específicamente para todos los grupos, incluidos los controles.

5.3. Elección del grupo de control.

El propósito principal de un grupo de control es separar el efecto del tratamiento de los efectos de otros factores como el curso natural de la enfermedad, otra atención médica recibida, o expectativas del observador o paciente (E10 Elección del Grupo de Control en Ensayos Clínicos). El efecto del tratamiento de interés puede ser el relativo a no recibir el fármaco o el atiniente a recibir otras terapias. Las comparaciones se pueden hacer con placebo, ningún tratamiento, estándar de atención, otros tratamientos o diferentes dosis del fármaco bajo investigación.

La fuente de datos del grupo de control puede ser interna o externa al estudio. La intención de usar un grupo de control interno es ayudar a asegurar que las únicas diferencias entre los grupos de tratamiento se deban al tratamiento que reciben y no a diferencias en la selección de los participantes, el momento y medición de los resultados del estudio u otras diferencias.

Un caso especial de un grupo de control interno se observa cuando cada participante sirve como su propio control al recibir el fármaco y el control en diferentes puntos de tiempo. Con el uso de un grupo externo, los individuos se seleccionan de una fuente también externa, y los individuos pueden haber sido tratados en un momento anterior (grupo de control histórico) o durante el mismo tiempo, pero en otro entorno que los participantes.

Las limitaciones importantes del uso de controles externos se analizan en ICH E10, necesitándose especial cuidado a efectos de minimizar la probabilidad de inferencias erróneas. El uso de un control externo requiere que el curso de la enfermedad sea bien conocido y predecible. Los individuos de control externo pueden diferir de los participantes del estudio con respecto a características demográficas y de base (Por ejemplo, historial médico, enfermedades concurrentes).

Además, los individuos de control externo pueden diferir de los participantes en el estudio con respecto a la atención concurrente y la medición de los resultados del mismo y otros elementos de datos. Debido a que el uso de controles internos generalmente mitiga el potencial de sesgo mejor que los externos, particularmente junto con la aleatorización, la idoneidad del uso y la elección del control externo se debe considerar y justificar cuidadosamente. La sección 5.5 analiza las fuentes de sesgo que pueden surgir en estudios observacionales y es relevante para el uso de estos controles.

Los datos a nivel de participantes pueden no estar disponibles para algunas opciones de grupos de control externo. Es posible que se disponga de mediciones resumidas para formar la base de las comparaciones con los participantes tratados para estimar los efectos del fármaco y probar la hipótesis acerca de esos efectos.

Sin embargo, hay menos capacidad para controlar las diferencias en las características entre los individuos del estudio en el grupo de control externo y los participantes del estudio en los grupos de tratamiento interno al hacer estas comparaciones o examinar la calidad y la integridad de los elementos de datos individuales. Adicionalmente, es posible que no exista la capacidad para

examinar subgrupos o modificar la variable de respuesta para que sea consistente con la utilizada en el estudio.

5.4. Variables de respuesta.

Una variable de respuesta es un atributo de interés que puede verse afectado por el fármaco. Puede relacionarse con la farmacocinética, la farmacodinamia, la eficacia o seguridad del fármaco, o con el uso del producto farmacéutico, incluido, por ejemplo, en el cumplimiento de las medidas de minimización de riesgos posteriores a la aprobación. Los criterios de valoración del estudio (endpoints) son las variables de respuesta que se eligen para evaluar los efectos del fármaco.

El criterio de valoración principal debe ser capaz de proporcionar evidencia clínicamente relevante y convincente relacionada con el objetivo principal del estudio (ICH E9). Los criterios de valoración secundarios son mediciones de apoyo relacionadas con el objetivo primario o medidas de efectos relacionados con el secundario. Los criterios de valoración exploratorios se utilizan para explicar con más detalle, o bien, para respaldar los hallazgos del estudio o para explorar nuevas hipótesis para investigaciones posteriores. La elección de los criterios debe ser significativa para la población objetivo y también puede tener en cuenta las opiniones de los pacientes. La definición de cada criterio del estudio debe ser específico e incluir cómo y en qué momento en el curso del tratamiento del participante se determina el fármaco y el seguimiento.

El conocimiento del fármaco, junto con el contexto clínico y el propósito de un estudio influyen en lo que deben recoger las variables de respuesta. Por ejemplo, un estudio de prueba de concepto de relativamente corta duración puede emplear un resultado farmacodinámico en lugar del de interés primario (ICH E9). Entonces, se podría emplear un estudio más grande, y de mayor duración, para confirmar un efecto clínicamente significativo sobre el resultado de interés primario. En otros casos, como un estudio en el que se determina el perfil de seguridad del fármaco bien caracterizado, el alcance de la recopilación de datos de seguridad puede adaptarse a los objetivos del mismo.

5.5. Métodos para reducir el sesgo.

El diseño del estudio debe abordar las fuentes potenciales de sesgo que pueden socavar la confiabilidad de los resultados.

Aunque los diferentes tipos de estudios están sujetos a diferentes fuentes de sesgo, esta sección aborda algunas que son comunes. ICH E9 analiza los principios para controlar y reducir el sesgo principalmente en el contexto de estudios de intervención.

En los estudios con grupos de control interno, se utiliza la aleatorización para garantizar la comparabilidad de los grupos de tratamiento minimizando así la posibilidad de sesgo en la asignación del tratamiento.

La aleatorización al comienzo del estudio aborda las diferencias entre los grupos en ese momento, pero no previene el sesgo debido a las diferencias que surgen durante el mismo. Eventos posteriores a la aleatorización (particularmente eventos intercurrentes [ICH E9(R1)]) pueden afectar la validez e interpretación de comparaciones entre grupos de tratamiento. Los ejemplos incluyen la interrupción del tratamiento o el uso de medicamentos de rescate.

También puede haber diferencias en los patrones de seguimiento entre los grupos debido a participantes que interrumpieron el estudio a diferentes tasas debido, por ejemplo, a eventos adversos o a la percepción de falta de eficacia. La consideración cuidadosa del potencial de eventos

intercurrentes que puedan verificarse durante el estudio, y su impacto, ayudará con la identificación de factores críticos para la calidad, tales como la reducción de la interrupción, la recopilación continua de datos después de la interrupción del tratamiento y la recuperación de datos después de la interrupción, si corresponde. Es importante tener en cuenta la ocurrencia de eventos intercurrentes a la hora de definir el efecto del tratamiento.

Ocultar las asignaciones de tratamiento (cegamiento) limita la aparición de sesgos conscientes o inconscientes en la realización e interpretación de un estudio clínico que puedan afectar el curso del tratamiento, monitoreo, evaluación de los criterios de valoración y las respuestas de los participantes.

En un estudio simple ciego, el investigador conoce el tratamiento, pero el participante no. Cuando los investigadores que están involucrados en el tratamiento o evaluación clínica de los participantes también desconocen las asignaciones de tratamiento, el estudio se conoce como doble ciego. En un estudio abierto, las consecuencias de la falta de cegamiento pueden reducirse mediante el uso de reglas de decisión pre-especificadas para aspectos de conducta del estudio como reclutamiento, asignación de tratamiento, gestión de participantes, informes de seguridad y determinación de la variable de respuesta. Donde sea factible, se debe implementar el cegamiento del personal de los centros del estudio o del patrocinador.

El conocimiento de los resultados intermedios (ya sea a nivel individual o de grupo de tratamiento) tiene el potencial de introducir sesgos o influir en la realización del estudio y en la interpretación de sus resultados. Por lo tanto, son necesarias consideraciones específicas relacionadas con el flujo de información y la confidencialidad.

Los estudios observacionales presentan desafíos únicos para la evaluación y el control del sesgo. Estos incluyen el aseguramiento de que los individuos tengan la condición en estudio y de la comparabilidad entre grupos de tratamiento, en factores pronósticos asociados a la elección de terapias, en la determinación de variables de respuesta y en la atención concomitante del paciente posterior a la línea de base. Estos desafíos también pueden existir con el uso de controles externos en un estudio de intervención. Son posibles de implementar métodos que pueden mitigar algunos de estos desafíos y deben ser considerados durante la fase de diseño.

5.6. Análisis estadístico.

El análisis estadístico de un estudio abarca elementos necesarios para lograr los objetivos del mismo. La especificación y documentación del análisis estadístico es relevante para asegurar la integridad de los resultados del estudio. Las características principales del análisis estadístico deben planificarse durante el diseño del estudio y deben especificarse claramente en un protocolo escrito antes del comienzo del mismo (ICH E9).

Se debe especificar y documentar todos los detalles del análisis estadístico planificado antes de conocer los resultados del estudio que puedan revelar los efectos de los productos farmacéuticos, lo que puede lograrse usando un plan de análisis estadístico separado. Las estimaciones del protocolo se pueden definir siguiendo el marco establecido en ICH E9(R1).

Se deben describir en el protocolo los análisis estadísticos de criterios de valoración primarios y secundarios, los que abordan los objetivos clave del estudio con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, incluidos los análisis intermedios y/o adaptaciones de diseño, planificadas. Otros aspectos estadísticos del estudio que deben ser descritos en el protocolo incluyen los métodos

analíticos para cualquier estimación planificada y pruebas de hipótesis sobre el efecto del fármaco, además de una justificación del tamaño de la muestra.

El análisis estadístico debe incluir uno de sensibilidad pre-especificado para evaluar el impacto de las suposiciones hechas para los análisis primarios y secundarios relevantes sobre los resultados del estudio (E9(R1)). Por ejemplo, si el análisis se basa en una suposición particular sobre las razones por las que faltan datos, se debe planificar un estudio de sensibilidad para evaluar el impacto de esa suposición en los resultados. En el caso de estudios observacionales, las pruebas de sensibilidad podrían, por ejemplo, considerar potenciales factores de confusión adicionales.

Para estudios doble ciego, el plan de análisis estadístico debe finalizar antes de que se revelen las asignaciones de tratamiento. Por lo tanto, si un estudio incluye uno o más análisis intermedios, el estudio estadístico planificado no debe cambiarse después de uno intermedio que implica el desenmascaramiento. Para estudios de etiqueta abierta y estudios simple-ciegos, los detalles relacionados con los análisis secundarios principales e importantes deben idealmente finalizarse antes de que el primer participante sea asignado al azar o asignado a la intervención del estudio.

Es particularmente importante la especificación previa del enfoque de análisis para los estudios que hacen uso de fuentes de datos en lugar de la recopilación de datos primarios (Sección 5.7); no solo para el análisis estadístico previsto para el estudio, sino también para cualquier análisis de viabilidad para evaluar la aplicabilidad de los datos existentes. Por ejemplo, para un estudio de intervención de un solo brazo con un control externo, los detalles del control externo deben definirse antes de la realización del aspecto de intervención del estudio. La pre-especificación del análisis debe estar establecida para que cualquier revisión de las fuentes de datos existentes antes del diseño del estudio no amenace la integridad del estudio.

El análisis estadístico debería llevarse a cabo de acuerdo con el plan definido prospectivamente y se deben indicar todas las desviaciones del plan en el informe del estudio (E3 Clinical Study Reports).

5.7. Datos del estudio.

Los datos del estudio comprenden toda la información generada, recopilada o utilizada en el contexto del mismo, desde los de origen existentes hasta las evaluaciones específicas del estudio.

Estos deben contener la información necesaria para realizar el análisis estadístico especificado en el protocolo y el plan de análisis estadístico, así como para monitorear la seguridad de los participantes, el cumplimiento del protocolo y la integridad de los datos.

Los datos del estudio se pueden clasificar en términos generales en dos tipos: (1) Los generados específicamente para el estudio (recopilación de datos primarios) y (2) Los obtenidos de fuentes externas al estudio (uso de datos secundarios).

Los generados para el estudio se pueden recopilar a través de formularios de informes de casos, mediciones, resultados electrónicos informados por el paciente o herramientas de salud, móviles. Ejemplos de fuentes externas de datos incluyen estudios clínicos históricos, bases de datos nacionales de defunciones, registros de enfermedades y productos farmacéuticos, datos de reclamaciones y registros médicos y administrativos de la práctica médica habitual. Un estudio puede hacer uso de ambos tipos.

Para todas las fuentes de datos se deben implementar procedimientos para garantizar la protección de los datos personales de las personas que están siendo estudiadas, en conformidad con la Ley N° 19.628.

El protocolo del estudio y, en su caso, el consentimiento informado, deben abordar explícitamente la protección de datos de carácter personal. Al considerar datos de fuentes externas, es importante determinar si la autoridad reguladora acepta el uso de dichos datos para fines distintos a su destinación original.

Los datos del estudio deben ser de calidad suficiente para abordar los objetivos del mismo y, en caso de estudios de intervención, para monitorear la seguridad de los participantes. Los atributos de calidad de datos incluyen consistencia (uniformidad de determinación a lo largo del tiempo), precisión (corrección de la recopilación, transmisión y procesamiento) e integridad (carencia de información faltante). Estos deben ser considerados proactivamente durante la planificación del estudio mediante la identificación de los factores críticos para la calidad del mismo, asociados con la obtención, recolección y procesamiento de los datos.

El uso de estándares para el registro y codificación de datos (o recodificación) es importante para respaldar la confiabilidad de los mismos, facilitar el correcto análisis e interpretación de los resultados, y promover su intercambio. Existen estándares internacionalmente aceptados para múltiples fuentes de datos de estudio y deben utilizarse donde sean aplicables.

Con la recopilación de datos primarios, los métodos y estándares establecidos para su uso en el punto de captura y el procesamiento posterior brindan la oportunidad de asegurar prospectivamente la calidad de los mismos.

Con el uso de datos secundarios, se debe considerar la relevancia de los que estén disponibles, lo que debe estar claramente descrito en el protocolo del estudio. Por ejemplo, cuando se utilizan datos de registros electrónicos de salud existentes para determinar el criterio de valoración del estudio, en lugar de la recopilación de datos primarios es posible que sea necesario convertir el registro de la información en salud al criterio de valoración del estudio.

En algunos casos, el uso de datos secundarios puede no ser suficiente para todos los aspectos del estudio y puede ser necesario complementarlos con la recopilación de datos primarios. Cuando la información recopilada se reutilice para un propósito diferente, se debe evaluar su calidad en el contexto del estudio. Se debe aplicar un cuidadoso control de calidad de procesos durante su adquisición, debido a que esos procesos no fueron necesariamente diseñados con los objetivos del presente estudio.

Hay varias consideraciones adicionales con el uso de datos secundarios. Por ejemplo, los métodos para ocultar el tratamiento deben ser considerados al seleccionar y antes de analizar los datos de fuentes externas. Como otro ejemplo, la ausencia de información afirmativa sobre una condición o evento no necesariamente significa que la condición o evento no está presente. También puede haber un retraso entre la ocurrencia de eventos y su aparición en las fuentes de datos existentes. En la medida de lo posible, las incertidumbres y las posibles fuentes de sesgo deben abordarse en la etapa de diseño del estudio, durante el análisis de datos y en la interpretación de los resultados del estudio.

6. EJECUCIÓN, MONITOREO DE LA SEGURIDAD Y REPORTE.

6.1. Ejecución del estudio.

Para la realización y reporte de los estudios clínicos se debe informar el enfoque adoptado respecto de los principios establecidos en esta guía, incluidos los de calidad por diseño. Para garantizar la integridad de los factores críticos para la calidad deben emplearse medidas de mitigación proporcionales al riesgo.

6.1.1. Adherencia al protocolo.

La adherencia al protocolo del estudio y a otros documentos relevantes es esencial, y muchos aspectos relacionados con ella deben considerarse entre los factores críticos para la calidad del mismo. La aplicación exitosa de los principios de calidad por diseño puede minimizar la necesidad de modificaciones al protocolo y hacer que la adherencia a lo largo del estudio sea más probable.

Si se hace necesaria la modificación del protocolo, se debe proporcionar una descripción clara de la justificación que la motive a través de una enmienda al protocolo, y se debe considerar cuidadosamente el impacto en la realización del estudio.

6.1.2. Entrenamiento.

Las personas involucradas en la realización del estudio deben recibir capacitación acorde con su rol en este y debe ocurrir antes de que participen en el mismo. Es posible que se necesite capacitación actualizada o reentrenamiento para abordar problemas relacionados con factores críticos de calidad observados durante el curso del estudio y/o implementar modificaciones al protocolo.

6.1.3. Gestión de datos.

La forma y los plazos en los que se recopilan y gestionan los datos del estudio son factores fundamentales para la calidad general de los mismos. Las verificaciones operativas, el monitoreo centralizado de datos y la vigilancia estadística pueden identificar problemas importantes de calidad de datos y la necesidad de acciones correctivas. Los procedimientos de gestión de datos deben tener en cuenta la diversidad de fuentes de datos en uso para estudios clínicos (Sección 5.7).

6.1.4. Acceso a datos intermedios.

El acceso inapropiado a los datos durante la realización del estudio puede comprometer la integridad del mismo (Secciones 5.5 y 5.6 y ICH E9). En estudios con análisis intermedios planificados se debe prestar especial atención sobre qué personas tienen acceso a los datos y resultados. Incluso en estudios sin análisis intermedios planificados, se debe prestar especial atención a cualquier monitoreo continuo de datos no cegados para evitar el acceso inapropiado.

6.2. Seguridad de los participantes durante la ejecución del estudio.

Los estándares de conducta ética y la protección de los participantes en estudios clínicos se describen en la Sección 2.1.

6.2.1. Monitoreo de la seguridad.

Los objetivos de monitorear la seguridad consisten en proteger a los participantes del estudio y caracterizar el perfil de seguridad del producto farmacéutico o tratamiento en evaluación. Se deben especificar claramente los procedimientos y sistemas para la identificación, el seguimiento y la notificación de problemas de seguridad durante el estudio.

El enfoque debe reflejar el tipo y los objetivos del estudio, los riesgos para los participantes y lo que se sabe sobre el producto farmacéutico y la población del estudio. La notificación de eventos adversos observados durante la realización de estudios clínicos debe realizarse conforme a la normativa vigente establecida por el Instituto de Salud Pública, considerando las recomendaciones del documento guía disponible para el reporte de datos de seguridad (ICH E2A-E2F Pharmacovigilance), y, para estudios clínicos de intervención en particular (ICH E6).

6.2.2. Criterios de retiro.

Es necesario establecer criterios claros para la interrupción del tratamiento o procedimientos del estudio en un participante mientras permanece en este, ello con el fin de garantizar la protección de los participantes, pero también para minimizar la pérdida de datos críticos.

6.2.3. Comité de seguimiento de datos.

Un componente importante del control de seguridad en muchos estudios clínicos es el uso de un comité de control de datos independiente. Este grupo tendría como objetivo monitorear la acumulación de datos mientras se lleva a cabo el estudio para hacer recomendaciones acerca de si se debe continuar, modificar o terminar el mismo.

Durante la planificación del programa, también se debe evaluar la necesidad de un comité de monitoreo de datos independiente para observar los datos de seguridad en todos los estudios en un programa de desarrollo. Si se necesita un comité para un estudio individual, o bien, para todo el programa, los procedimientos que rigen su funcionamiento –y, en particular, la revisión de datos no cegados en un ensayo de intervención mientras se preserva la integridad del estudio, (ICH E9)- deben establecerse antes de comenzar el estudio.

6.3. Reporte del estudio.

Los estudios clínicos y sus resultados deben reportarse adecuadamente utilizando formatos apropiados para el tipo que corresponda (de intervención u observacionales) y la información que se reporta. ICH E3 se enfoca particularmente en el formato de reporte para ensayos clínicos de intervención, pero los principios básicos pueden aplicarse a otros (ICH E3 Q&A).

El formato del reporte debe ser parte del proceso de calidad por diseño (QbD) y el reporte propiamente tal debe describir los factores críticos de calidad del estudio, siendo completo, preciso y oportuno.

Se debe considerar proporcionar un resumen fáctico de los resultados generales del estudio a sus participantes de manera objetiva, equilibrada y no promocional, incluyendo la información de seguridad relevante y cualquier limitación del mismo. Además, se podría considerar información sobre los resultados específicos del estudio específico (Por ejemplo, su brazo de tratamiento, los resultados de las pruebas).

La información referida debe ser transmitida por alguien involucrado en el manejo de la salud del participante. Asimismo, es preciso que los participantes sean informados sobre los reportes que recibirán, y cuándo, al momento de dar su consentimiento informado.

La transparencia de la investigación clínica en el desarrollo de productos farmacéuticos incluye el registro de los estudios clínicos, antes de que comiencen, en bases de datos reconocidas y de acceso

público, así como la publicación de los resultados. La adopción de tales prácticas para los estudios observacionales también promueve la transparencia. Poner a disposición del público información objetiva e imparcial puede beneficiar a la salud pública en general, así como a las poblaciones de pacientes indicadas, al mejorar la investigación clínica, reducir los estudios clínicos innecesarios e informar las decisiones en la práctica clínica.

7. CONSIDERACIONES EN LA IDENTIFICACIÓN DE FACTORES CRÍTICOS PARA LA CALIDAD.

La identificación de los factores críticos para la calidad debe estar respaldada por discusiones proactivas y transversales y la toma de decisiones en el momento de la planificación del estudio, como se describe en la Sección 3. Se destacan diferentes factores como críticos para distintos tipos de estudios, siguiendo los conceptos presentados en las Secciones 4 a 6.

Al diseñar un estudio se deben considerar los siguientes aspectos, cuando corresponda, para respaldar la identificación de factores críticos:

- La participación de todas las partes interesadas relevantes –incluidos los pacientes–, durante la planificación y el diseño del estudio.
- Que los estudios no clínicos como prerrequisito y, cuando corresponda, los estudios clínicos, estén completos y sean adecuados para respaldar el estudio que se está diseñando.
- Que los objetivos aborden preguntas científicas relevantes apropiadas para el rol de un estudio determinado en el programa de desarrollo, teniendo en cuenta el conocimiento acumulado sobre el producto.
- Que el diseño del estudio clínico respalde una comparación significativa de los efectos del fármaco en comparación con el grupo de control elegido.
- Que se utilicen medidas adecuadas para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes (proceso de consentimiento informado, revisión por parte del Comité Ético Científico acreditado, entrenamiento del investigador y del centro del estudio clínico, anonimidad).
- Que la información proporcionada a los participantes del estudio sea clara y comprensible.
- Que se identifiquen las competencias y la formación necesarias para el estudio por parte del personal del patrocinador y del investigador, acorde a su función.
- Una evaluación de la factibilidad del estudio para asegurar que sea operativamente viable.
- Que el número de participantes incluidos, la duración del estudio y la frecuencia de sus visitas, sean suficientes para respaldar el objetivo.
- Que los criterios de elegibilidad reflejen los objetivos del estudio y estén bien documentados en el protocolo del estudio clínico.
- Que el protocolo especifique la recopilación de datos necesaria para cumplir con los objetivos del estudio, comprendiéndose el beneficio/riesgo del producto farmacéutico y que se monitoree la seguridad de los participantes.
- Que la elección de las variables de respuesta y los métodos para evaluarlas estén bien definidos y respalden la evaluación de los efectos del producto farmacéutico.
- Que los procedimientos del estudio clínico incluyan medidas adecuadas para minimizar el sesgo (Por ejemplo, aleatorización, cegamiento).
- Que el plan de análisis estadístico esté pre-especificado y defina los métodos de análisis apropiados para los criterios de valoración y las poblaciones de interés.
- Que existan sistemas y procesos que respalden la realización del estudio para garantizar la integridad de los datos críticos del mismo.
- Que el alcance y la naturaleza del seguimiento del estudio se adapten al diseño y los objetivos específicos de este y la necesidad de garantizar la seguridad de los participantes.

- Que se evalúe la necesidad y el rol apropiado de un comité de monitoreo de datos.
- Que el reporte de los resultados del estudio sea planificado, completo, preciso, oportuno y de acceso público.

Estas consideraciones no son exhaustivas y es posible que no se apliquen a todos los estudios. Así, es posible que sea necesario considerar otros aspectos para identificar los factores críticos para la calidad de cada estudio individual.

ANEXO: TIPOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Idealmente, el desarrollo de fármacos corresponde a un proceso lógico y gradual en el que la información de los primeros estudios se utiliza para respaldar y planificar los posteriores. Sin embargo, la secuencia real en un programa de desarrollo de fármacos en particular puede reflejar diferentes dependencias y tipos de estudios superpuestos.

También pueden involucrar diseños adaptativos (que pueden unir o combinar diferentes tipos de estudio como se enumeran a continuación) o diseños destinados a investigar múltiples productos farmacéuticos o múltiples indicaciones o ambos (Por ejemplo, realizados bajo un protocolo maestro).

En la siguiente tabla, los tipos de estudios clínicos se clasifican por objetivos y se proporcionan ejemplos ilustrativos que no pretenden ser exhaustivos o exclusivos. Los objetivos de estudio que aparecen bajo un tipo también pueden aparecer bajo otro.

Tipo de estudio	Objetivo(s) de estudio	Ejemplos de estudio
Farmacología Humana	• Evaluar la tolerancia y la seguridad. • Definir / describir farmacocinética y farmacodinamia clínica. • Explorar el metabolismo de los fármacos y las interacciones farmacológicas. • Evaluar la actividad, determinar la inmunogenicidad. • Evaluar la tolerancia renal/hepática. • Evaluar la toxicidad cardíaca.	• Estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia en condiciones de ayuno/alimentación. • Estudios de tolerancia de dosis. • Estudios farmacodinámicos y/o farmacocinéticos de dosis única y múltiple. • Estudios de interacción farmacológica. • Estudio de prolongación QTc. • Estudios de factor humano para dispositivos de administración de fármacos.
Exploratorio	• Explorar el uso para la indicación prevista. • Dosis estimada/régimen de dosificación para estudios posteriores. • Explorar la relación dosis-respuesta/exposición-respuesta. • Proporcionar la base para el diseño del estudio de confirmación (p. ej., población objetivo, criterios de valoración clínicos, medidas de	• Ensayos clínicos controlados aleatorizados de duración relativamente corta en poblaciones acotadas y bien definidas de pacientes, utilizando criterios de valoración alternativos o farmacológicos o mediciones clínicas. • Estudios de búsqueda de dosis. • Estudios de exploración de biomarcadores. • Estudios para validar los resultados informados por los pacientes.

	resultado informadas por el paciente, factores que afectan los efectos del tratamiento).	• Diseños adaptativos que pueden combinar objetivos exploratorios y confirmatorios.
Confirmatorio	• Demostrar/confirmar eficacia. • Establecer un perfil de seguridad en poblaciones de pacientes más grandes y representativas. • Proporcionar una base adecuada para evaluar la relación beneficio/riesgo para respaldar la autorización del registro sanitario. • Establecer la relación dosis-respuesta/exposición-respuesta. • Establecer el perfil de seguridad y confirmar la eficacia en poblaciones específicas (p. ej., pediátricos, ancianos).	• Ensayos clínicos controlados aleatorizados para establecer la eficacia en poblaciones de pacientes más grandes y representativas. • Estudios de dosis-respuesta. • Estudios de seguridad clínica. • Estudios de resultados de mortalidad/morbilidad. • Estudios en poblaciones especiales. • Estudios que buscan demostrar la eficacia de múltiples fármacos en un único protocolo.
Posterior a la aprobación	• Ampliar la comprensión de la relación beneficio/riesgo en poblaciones y/o entornos generales o especiales. • Identificar reacciones adversas menos frecuentes. • Mejorar las recomendaciones de dosificación.	• Estudios comparativos de efectividad. • Estudios de seguimiento a largo plazo. • Estudios de mortalidad/morbilidad u otros criterios de valoración adicionales. • Ensayos aleatorizados simples a gran escala. • Estudios farmacoeconómicos. • Estudios de farmacoepidemiología. • Estudios observacionales del uso del fármaco en la práctica clínica. • Registros de enfermedades o productos farmacéuticos.

DOCUMENTOS DE REFERENCIA Y MARCO REGULATORIO

1. Código Sanitario.

2. Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 1989, del Ministerio de Salud.

3. Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

4. ICH Harmonised Guideline, General Considerations for Clinical Studies, E8 (R1), Final version, Adopted on 6 October 2021. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf

5. Ley N° 19.628.

6. Ley N° 20.584.

7. Ley N° 20.850.

8. Resolución Exenta N° 460, de fecha 30 de enero de 2015, del Instituto de Salud Pública, que “Aprueba Guía de Buenas Prácticas Clínicas elaborada por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública”.

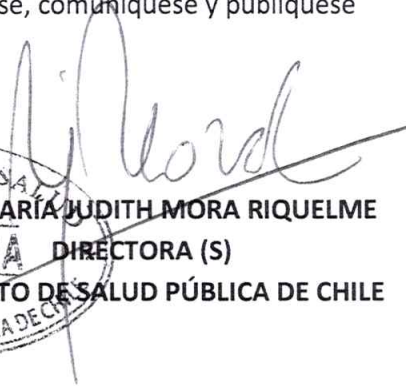
9. Resolución Exenta N° 5161, de fecha 30 de diciembre de 2016, del Instituto de Salud Pública, que actualiza Guía para la autorización y control del uso de productos farmacéuticos de investigación científica y deroga las resoluciones números 403 y 2263, ambas de 2015. https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_anamed/ensayos_clinicos/Resoluci%C

[3%B3n%20Exenta%205.161.pdf](#).

10. Resolución Exenta N° 5174, de fecha 30 de diciembre de 2016, del Instituto de Salud Pública que actualiza Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos del Instituto de Salud Pública de Chile y deroga Resolución N° 405 exenta, de 2015. <https://bcn.cl/2xjm7>".

2.- **PUBLÍQUESE** el texto íntegro de este acto administrativo en el sitio web institucional www.ispch.cl y un extracto del mismo en el Diario Oficial.

Anótese, comuníquese y publíquese



DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

18/01/2024
Resol. A1/N° 67
Ref., S/R
ID N° 996045

Distribución:

- Departamento Jurídico.
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
- Sección Estudios Clínicos.
- Gestión de Trámites.




Transcrito Fielmente
Ministro de Fomento y Desarrollo Social

Mauricio Orellana Valdés