



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Implicaciones de la pandemia Covid-19 en la ejecución
de los ensayos clínicos

Implications of the Covid-19 pandemic in the execution
of clinical trials

Autor/a: Elena Garzón Fernández

Director/es: M^a Blanca Sánchez Santiago

Santander, junio 20 22

ÍNDICE

Resumen / Abstract

Introducción

Objetivos

Metodología

Capítulo 1. Cambios en los ensayos clínicos tras la declaración de pandemia mundial.

1.1. Cambios en el reclutamiento

1.2. Cambios en el consentimiento informado

1.3. Cambios en la distribución de productos de uso para la investigación médica

1.4. Cambios en la monitorización

1.5. Cambios en la auditoría

1.6. Desviaciones del protocolo

1.7. Notificación de situaciones graves

Capítulo 2. La descentralización de los ensayos clínicos:

2.1 Asegurar el rigor en la gestión de datos

2.2 La trazabilidad de los datos

2.3 Reclutamiento y permanencia de los sujetos en el ensayo clínico

2.4 Fiabilidad y calidad de los datos

Conclusiones

Bibliografía

Agradecimientos

RESUMEN:

La pandemia por Covid-19 ha supuesto un cambio en la forma de ejecutar los ensayos clínicos. El reclutamiento de pacientes, el protocolo, el consentimiento informado, la distribución, la monitorización, la auditoría o la notificación de desviaciones del protocolo han tenido que adaptarse y cambiar para poder mantener los niveles de seguridad de los pacientes y de calidad de los ensayos. La descentración de los ensayos clínicos se ha impuesto en el proceso. El cómo se ha llevado a cabo, asegurando la gestión de los datos, la trazabilidad, el reclutamiento y permanencia en el ensayo, así como la fiabilidad y calidad de los datos ha sido recogido en esta revisión.

ABSTRACT:

The Covid-19 pandemic has brought about a change in the way clinical trials are carried out. Patient recruitment, protocol, informed consent, distribution, monitoring, auditing, or reporting of deviations have all had to adapt and change to maintain clinical trial quality levels. The decentration of clinical trials has been imposed in the process. How it has been carried out, ensuring data management, traceability, recruitment, and permanence, as well as the reliability and quality of the data has been collected in this review.

INTRODUCCIÓN:

En los últimos dos años la investigación clínica ha alcanzado una atención social y mediática nunca percibida por nuestra sociedad propiciada por la pandemia por covid-19 y el necesario desarrollo de tratamientos y vacunas contra esta enfermedad.

Previamente, nuestro país y los países de nuestro entorno llevaban experimentando un importante desarrollo en la ejecución de los ensayos clínicos que no sólo se reflejaba en el número de ensayos clínicos realizados, sino también en la complejidad de éstos.

Según datos de Farmaindustria de 2019, el porcentaje de ensayos clínicos en fases tempranas realizados en España crecía un 40 % en los últimos 15 años, estimándose en un 50 % del total en 2020, dato que hablaba de la alta calidad de los ensayos realizados. Es esta capacidad, desarrollada durante la década anterior, la que situó a España como cuarto país del mundo y primero de Europa en ensayos clínicos de tratamiento frente a la Covid-19 en mayo de 2020, poco después de la publicación del R.D. 463/2020, de 14 de marzo por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 y que suponía el confinamiento domiciliario.

En este contexto y, aunque el acceso a centros sanitarios no se limitaba, surgió el problema ético de hacer desplazar a los pacientes en dichas condiciones hasta el centro de realización de los ensayos clínicos. Además, algunos de los pacientes participantes en los estudios, tenían dificultades para desplazarse en las nuevas condiciones, o su condición clínica no hacía recomendables las visitas al centro. Surgió así el cambio de paradigma en la realización de los ensayos clínicos.

Con anterioridad a la pandemia, los ensayos clínicos sólo podían realizarse en centros autorizados para tal fin que, solían ser hospitales de referencia o centros de salud acreditados previamente y donde se seguía estrictamente el protocolo aprobado para el ensayo, basado exclusivamente en visitas presenciales, con más o menos regularidad al centro. Se garantizaban así las condiciones de máxima de seguridad y de calidad de los procedimientos realizados en los ensayos.

Al llegar la pandemia, surgen los problemas para continuar con este paradigma, y se plantean dificultades como el seguimiento del paciente desde casa, el desplazamiento del personal sanitario encargado de los ensayos que supone la necesidad de más personal, el hecho de que los participantes durante el proceso se tengan que autoaislar por contacto o enfermedad, la realización de algunos procedimientos de las visitas en el domicilio y el suministro de medicamentos de la investigación.

El reglamento U.E. No 536/2014 del parlamento europeo y del consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE, es la base legislativa que garantiza la calidad y seguridad de los ensayos clínicos llevados a cabo en suelo europeo. Dicho reglamento, en la situación de restricción de movilidad originada por la pandemia, se antoja insuficiente y es por ello por lo que la agencia europea del medicamento, y, por

extensión, la española, publica el 6 de abril de 2020 las medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por Covid-19, creándose así una base legislativa que soporte la nueva realidad en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Todos los problemas surgidos en los ensayos clínicos durante la pandemia por covid-19 y cómo se han solventado sin perder de vista la seguridad de los pacientes y la calidad de los procesos, han sido el principal objetivo de revisión de este trabajo.

OBJETIVOS:

- Revisar los principales problemas que han surgido en la ejecución de los ensayos clínicos durante la pandemia.
- Describir las soluciones y estrategias propuestas e implantadas.
- Analizar las ventajas y desventajas de pasar de un ensayo clínico centralizado a uno híbrido o descentralizado.

METODOLOGÍA:

El trabajo es una revisión bibliográfica que pretende investigar los problemas surgidos en los ensayos clínicos durante la pandemia y cómo se han solventado manteniendo los mismos estándares de seguridad y calidad que en el escenario anterior.

CAPÍTULO 1: CAMBIOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS TRAS LA DECLARACIÓN DE PANDEMIA MUNDIAL

Tras la declaración de la OMS de pandemia mundial el 30 de enero de 2020, todos los países, incluido el nuestro, aplicaron restricciones a la movilidad de los ciudadanos para evitar la propagación del virus.

Mientras tanto la investigación clínica cobraba especial relevancia puesto que el desarrollo de tratamientos y vacunas contra el virus pasó a ser una prioridad mundial, por lo que era necesario iniciar nuevos ensayos clínicos y mantener los que ya estaban en curso asegurando la seguridad de los pacientes que participaban en ellos.

La AEMPS publicó una serie de medidas excepcionales para la gestión de los ensayos clínicos en estas circunstancias. A continuación, vemos los cambios que se produjeron en cada uno de los pasos que se siguen en un ensayo clínico.

1.1. Cambios en el reclutamiento:

Acudir a los centros de referencia en una situación de limitación de movilidad ciudadana por el riesgo de infección, aunque en ningún momento se prohíbe el acceso a centros sanitarios, planteó un dilema ético.

A partir de este momento, empezó cobrar relevancia la situación clínica previa de los pacientes que acudían a los centros de realización de los ensayos, por lo que surgió un grupo de pacientes catalogado como “grupo de riesgo”, definido por, la edad (> 65 años), si presentaba patología previa que los hiciera especialmente susceptibles a la infección o en los que las consecuencias de la infección fueran de especial gravedad con riesgo de muerte (como por ejemplo los inmunodeprimidos).

Teniendo en cuenta estas condiciones previas, los promotores debían hacer una evaluación de riesgos de los ensayos y considerar si las medidas que se proponían eran apropiadas. También se debía tener en cuenta que dichas medidas debían ser acordadas con los investigadores.

Dentro de las medidas que se propusieron y se proponen todavía para disminuir el riesgo de exposición y propagación están:

- El cambio a llamadas telefónicas o por video por aplazamiento o cancelación completa de visitas presenciales que garantice sólo las visitas estrictamente necesarias.
- Suspensión temporal o aplazamiento de algunos ensayos considerados no imprescindibles según la situación.

La consecuencia a nivel general es que el reclutamiento de los ensayos clínicos se redujo de manera importante en algunos casos.

1.2. Cambios en el protocolo y /o consentimiento informado y en la continuidad de las visitas al centro:

Incluso con la situación excepcional generada por el COVID—19, para modificar el protocolo de ensayo o el consentimiento informado de un ensayo clínico, es necesaria la aprobación de dicha modificación por parte del comité de ética de investigación con medicamentos. Como única excepción encontramos los cambios que atañen directamente a la seguridad del paciente que se implementarán de forma inmediata, pero tendrán que ser evaluados posteriormente por el CEIm.

En los ensayos clínicos para el tratamiento de la COVID-19 propuestos por un promotor y cuando el paciente se encuentre en situación de aislamiento y por tanto se complica la obtención del consentimiento informado, se debe buscar asesoramiento sobre procedimientos alternativos de obtención del consentimiento. Para ello, la directiva 2001/20/CE, artículo 29.1 del Reglamento UE n.º 536/2014, recoge las siguientes excepciones:

- Si el consentimiento por escrito del participante del ensayo no es posible (por ejemplo, debido aislamiento por la infección por COVID-19), se podría dar oralmente por el participante en el ensayo, en presencia de un testigo imparcial. En este caso, el testigo debe firmar y fechar el formulario de consentimiento informado y el investigador debe registrar cual ha sido el procedimiento para seleccionar al testigo imparcial.
- En estas circunstancias, el participante en el ensayo clínico y el testigo pueden firmar y fechar los consentimientos por separado. El investigador es el encargado de registrar el procedimiento, así como de custodiar los documentos junto con la documentación relativa al ensayo.
- Independientemente de las condiciones anteriores, se intentará obtener un consentimiento informado firmado por el paciente, tan pronto como sea posible.
- En caso de que los participantes en los ensayos sean adultos y que, por su situación de gravedad clínica, no pueden dar su consentimiento, o, en caso de menores de edad, el consentimiento se firma por parte de sus representantes legales y en base a la legislación del país donde se lleva a cabo el ensayo clínico. Si esto no fuera posible dentro de la ventana terapéutica, se tendrá que obtener posteriormente y, en este caso, el investigador principal deberá registrar por qué no ha sido posible la obtención.

Como referencia en estos casos existe el artículo 35 del reglamento europeo (<https://www.boe.es/doue/2014/158/L00001-00076.pdf> Reglamento (UE) n.º 536/2014) sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano que regula estas particularidades en menores.

Durante la realización de un ensayo clínico que ha empezado en época no-COVID, pero continúa en época COVID o que, por otras circunstancias, el consentimiento informado no es válido y se debe obtener uno nuevo por parte de pacientes previamente incluidos en el ensayo, debe ser evitado el desplazamiento al centro con el único fin de obtener el consentimiento y se pueden considerar medidas alternativas de obtención de éste. En estos casos se puede recurrir a videollamada o teléfono para la obtención del consentimiento de manera oral que se ha de documentar debidamente en los registros médicos del ensayo y debe confirmarse mediante correo electrónico.

Además, el investigador debe proporcionar a los participantes del ensayo, una hoja de información del paciente y un formulario de consentimiento aprobado y actualizado por correo electrónico, correo postal o servicio de mensajería antes de obtener el nuevo consentimiento. Los consentimientos obtenidos de esta manera deben ser documentados y confirmados por medio de los procedimientos habituales de obtención y tan pronto como se retome la actividad habitual y los pacientes acudan al centro de realización de ensayos.

Los sistemas electrónicos utilizados para la obtención de datos en estos procesos deben cumplir la legislación vigente de cada país, haber sido validados y ser seguros. En este contexto se pueden utilizar los sistemas que han sido utilizados previamente en los ensayos clínicos para obtener el consentimiento informado.

1.3. Cambios en la distribución de productos de uso para la investigación médica:

La distribución de productos para la investigación médica antes de la pandemia estaba centralizada en los lugares donde se llevaban a cabo los ensayos clínicos ya que requieren condiciones de almacenamiento controladas.

Es importante saber que, dentro de lo que entiende por productos necesarios para la investigación también englobamos a los medicamentos que no son de investigación, a los medicamentos auxiliares y a otros productos o dispositivos que se facilitan a los participantes durante las visitas al ensayo clínico in situ y que son definidos por protocolo.

Durante el COVID-19, el objetivo de la distribución de estos productos pasa por evitar todas las visitas innecesarias al centro, manteniendo el acceso a dichos productos. Los promotores serán los encargados de evaluar los riesgos relacionados con el producto y considerar cualquier medida alternativa como el envío o almacenamiento.

Para ello, se requieren una serie de consideraciones prácticas tales como la vía de administración, si es viable o no el almacenaje en casa del paciente, la estabilidad del producto, cómo se va a asegurar que se mantiene la cadena de frío en caso de que la requiera o cómo se garantiza la estabilidad en el transporte y la trazabilidad.

Es importante considerar también cómo se va a llevar a cabo la custodia segura de los productos y cómo se va a evaluar la adherencia terapéutica o cumplimiento del tratamiento.

El objetivo primordial de todos los cambios en la distribución es proporcionar a los participantes del ensayo, el producto objeto de la investigación según sea necesario, de acuerdo con el protocolo y evitando interrupciones del tratamiento con el fin de mantener un equilibrio entre riesgos y beneficios y siempre protegiendo los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del ensayo, así como asegurando una correcta recogida de datos.

La adherencia al tratamiento debe realizarse bajo la supervisión adecuada del investigador responsable.

Los cambios concretos en la distribución de productos sanitarios pueden incluir lo siguiente:

- Proporcionar cantidades mayores de producto a las habitualmente dispensadas que permitan al participante no acudir con tanta frecuencia al centro mientras se mantiene en el estudio evitando visitas no críticas.
- Si no es posible la distribución directa de los productos sanitarios o por alguna circunstancia excepcional, el participante es trasladado a otro domicilio durante el ensayo por una circunstancia particular, los promotores serán los encargados de evaluar el nuevo proceso de distribución y comprobar si pueden manejar y controlar la redistribución teniendo en cuenta las condiciones restringidas de almacenamiento, así como las condiciones específicas como la temperatura a la que debe conservarse el medicamento.
- En caso de escasez urgente de algún producto relacionado con el ensayo clínico o transferencia de participantes durante el ensayo, sería necesario redistribuir entre los sitios acordados en el anexo 13 de GMP (sección 47) o el Reglamento (UE) n.º 536/2014.
- La redistribución se debe hacer siguiendo un protocolo escrito previamente establecido en cooperación con la persona responsable del ensayo clínico en el centro de referencia. Todo el proceso deberá ser registrado y documentado y esta documentación será guardada durante el tiempo necesario en el archivo maestro del ensayo tanto del investigador como del Promotor.

Como no será posible la visita in situ, para evitar al máximo el contacto social se entregarán los productos médicos requeridos para el ensayo a domicilio, evitando traslados de los participantes. La distribución se hará de acuerdo con las siguientes normas:

- Necesidad de entrenamiento o formación del participante en cuanto a recepción, la utilización y cumplimiento de los requerimientos de los productos necesarios.

- Suficiente información escrita sobre el desarrollo, régimen de administración, control y aspectos relevantes del ensayo.
- Información de contacto para preguntas y dudas que puedan plantearse. Ese contacto debe ser también el usado para notificar al investigador, cualquier incidencia sobre las muestras, los envases o el propio producto entregado.
- La entrega debe partir del sitio del ensayo hacia el domicilio del participante, a portes pagados y con apoyo logístico contratado (mensajería) si se considera preciso. Si por circunstancias el Promotor no pudiera hacerse cargo con suficiente garantía de la logística, podrá contratarse un agente externo de acuerdo con las normas legales o medidas especiales aplicables, teniendo en cuenta que:
 - Debe suscribirse un contrato entre partes que detalle el envío de los productos a los participantes. Se deben identificar en el contrato a todos los investigadores y sitios implicados. Debe expresar que se permite el suministro de materiales y documentos al sitio acordado.
 - El contrato formará parte del archivo maestro de pruebas del Promotor.
 - Antes del envío de los productos debe existir acuerdo con el investigador basado en sus prescripciones que debe registrarse en el archivo del sitio del investigador.
 - El proceso ha de ser explicado oralmente al participante en el ensayo o al cuidador por el investigador, previamente al acuerdo con el Promotor y éstos deben proporcionar consentimiento oral incluso para que el investigador pueda facilitar nombre y datos de contacto del participante al distribuidor. Sin embargo, tal consentimiento debe confirmarse, si es posible, por medio de carta o correo electrónico. De cualquier forma, sea oral o escrita, ha de ser documentado en los registros médicos del participante.

1.4. Cambios en la monitorización:

La monitorización de un ensayo clínico se define como el conjunto de actividades encaminadas a supervisar su desarrollo y asegurar que se realiza, documenta, archiva y publica respetando la legislación vigente; el protocolo correspondiente; los procedimientos normalizados y las guías de buena práctica clínica.

Dada la complejidad que presenta la monitorización, se ha convertido en habitual que los promotores deleguen en entidades especializadas que se encargan de llevarla a cabo en su nombre y bajo condiciones acordadas.

En principio, la monitorización se puede hacer de dos formas: de manera presencial, visitando el centro de manera física, o de manera remota, aunque podría hablarse de una tercera forma mixta, combinación de las dos.

La monitorización remota no requiere la presencia física del promotor. El centro recopila los datos en los documentos adecuados, y estos datos estarían a disposición del promotor mediante tecnologías a distancia que permitan el acceso seguro o serían incorporados a plataformas creadas a tal efecto. En todo caso, se trata de acceder a los documentos fuente como puede ser la historia electrónica y realizar su comparación con las distintas recopilaciones de datos que se van haciendo en los cuadernos de recogida.

De las características del modelo descentralizado de datos se comprende que la monitorización remota encaja de lleno en ese modelo, con todas las ventajas e inconvenientes que se derivan de ello. La aparición de COVID-19 ha representado una oportunidad para agilizar su implantación con mayor rapidez.

En este sentido, la normativa se ha tenido que adaptar rápidamente para dar respuesta a problemas muy importantes. Ante la aparición de la pandemia, los promotores o las entidades delegadas han visto cómo se restringían las visitas a los hospitales y son muchas las entidades que han reclamado la instauración ágil e inmediata de la monitorización remota, no solo de los registros de la historia clínica del paciente sino también de los propios datos clínicos que genera el propio paciente incluso desde el propio domicilio de los pacientes.

Las autoridades sanitarias, tanto europeas como de los distintos estados miembros han reaccionado positivamente, aunque con distinta rapidez ante esta necesidad, ya que la puesta en marcha de soluciones remotas no está exenta de riesgos y requiere dar respuesta a algunos problemas.

Quizás el mayor de ellos sea el de la protección de los datos personales. En este sentido, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) ha elaborado una serie de documentos para permitir que se apliquen algunas medidas excepcionales como respuesta a los problemas planteados por COVID-19.



Dispositivo para monitorización remota de datos generados por el propio paciente durante su actividad diaria

Esta documentación, aunque es una importante base de partida para la implementación de la monitorización remota, no ha eliminado todas las barreras que impiden su generalización. Por ejemplo, la variedad de sistemas que existen en los centros en cuanto a la organización de la información, la toma de datos en los propios ensayos clínicos, la integración de sistemas informáticos, la forma de gestionar las

historias clínicas electrónicas y otras peculiaridades del funcionamiento interno de los centros son factores que se han revelado como obstáculos muy importantes que requieren dedicar tiempo, personal y recursos materiales a la resolución de problemas, hecho que se traducen en una menor agilidad y retrasos indeseables a la hora de llevar a cabo la monitorización del ensayo.

Así, se recomienda desde la AEMPS que los promotores den preferencia a los modelos centralizados y realicen monitorización remota, a condición de que la carga de trabajo de los centros no se vea incrementada, flexibilizando los plazos para realizar las verificaciones de datos fuente.

Naturalmente, estas medidas excepcionales no son aplicables a todos los ensayos clínicos en general. El documento de la AEMPS especifica que la verificación remota podrá aplicarse a todos los ensayos COVID-19 para la fase I en humanos y para los que se refieran a enfermedades graves que carezcan de otros tratamientos o alternativas terapéuticas.

Por parte de la AEPD, la monitorización remota se puede aplicar siempre que se respeten estas tres condiciones:

- Elaboración y firma de un acuerdo de confidencialidad específico para la monitorización remota.
- Elaboración y firma de una adenda al contrato entre el centro y el promotor.
- Respeto y cumplimiento de requisitos técnicos y de seguridad más exigentes.

La elaboración de una adenda al contrato se justifica ante la necesidad de tener previstos los siguientes apartados:

- Habilitación de uso por parte del centro de un sistema de acceso remoto que permita realizar este tipo de monitorización.
- Aseguramiento de que su uso está autorizado solamente durante el tiempo que dure la situación de crisis sanitaria.
- Justificación de su necesidad, por no ser posible demorar la monitorización presencial sin causar perjuicio a los participantes en los ensayos.
- Compromiso explícito, asumido por los responsables, para dar respuesta a la excepcionalidad planteada por COVID-19.
- Conocimiento y correspondiente visto bueno de los responsables de la protección de datos en el centro.

- Garantía de que el trabajo se realizará de acuerdo con los procedimientos autorizados.
- Acceso limitado a la información mínima necesaria.
- Cumplimiento y respeto de todas las medidas que figuran en el protocolo de seguridad.
- Delimitación de responsabilidades en caso de que se produzcan incidentes o incumplimientos.

El acuerdo de confidencialidad específico, firmado por el monitor, se debe elaborar ante la necesidad de poner de manifiesto las obligaciones que tiene que cumplir el monitor, especialmente las relativas a la protección de datos. Este acuerdo contemplará apartados como:

- Obligación por parte del monitor de ejercer sus funciones con respeto a los Procedimientos Normalizados de Trabajo aplicables.
- Compromiso de acceso y utilización de la información estrictamente necesaria e indispensable.
- Programa de trabajo diario definido en cuanto a lugar y tiempo empleado, con medidas para impedir el acceso no autorizado de terceras personas.
- Empleo de material y medios definidos por el protocolo del promotor, previamente aprobados y/o aportados por éste, evitando el uso de medios personales o destinados a otras actividades ajenas al propio ensayo.
- Asegurar que los monitores impiden que el promotor conozca datos personales de los participantes.
- Evitar que la información pueda ser dispersada, impidiendo la copia incontrolada, la descarga o la captura por cualquier medio.
- Plazo y forma de comunicación de las posibles brechas de seguridad, si éstas se producen.
- Posibilidad de verificación, en cualquier momento, de las condiciones y obligaciones impuestas.

La mayor exigencia de requisitos técnicos y seguridad está justificada porque la gestión a distancia implica la utilización de sistemas telemáticos interconectados, manejados y mantenidos por muchos agentes, algunos de ellos totalmente ajenos a la gestión médica de los ensayos clínicos.

Todo esto se traduce en una serie de vulnerabilidades que obligan a reforzar la seguridad. Hay que implementar sistemas redundantes con una gestión rigurosa de los

accesos, reforzando y duplicando a veces las contraseñas; registrando quienes, cuándo, cómo y por qué han accedido a la información; realizar auditorías; tener previsto el procedimiento de resolución en caso de que se produzcan brechas porque es importantísimo saber el alcance que puede tener un acceso indebido en cuanto a la información afectada. No hay que perder de vista que se puede tratar de información muy sensible cuyo uso indebido implica incluso responsabilidades penales.

1.5. Cambios en la auditoría:

Como era de esperar, la realización de auditorías presenciales es incompatible con las estrictas medidas de distanciamiento social impuestas por la pandemia. En consecuencia, la recomendación general es que deben evitarse o retrasarse hasta que la situación sanitaria lo permita.

Excepcionalmente, se permiten, si las normativas sobre restricciones sanitarias impuestas por las autoridades u organizaciones competentes no lo impiden.

Tratándose de ensayos críticos, en los que las auditorías tengan la consideración de esenciales y por tanto imprescindibles, se pueden realizar de forma presencial y remota, siendo necesario acuerdo previo con el investigador.

Por lo tanto, la realización de auditorías presenciales se ha limitado a aquellos casos en los que se sospeche que se han producido desviaciones graves de protocolo, normativa o elementos de juicio.

1.6. Desviaciones del protocolo:

La aparición del COVID-19 ha incidido directamente sobre los protocolos de ensayo que han tenido que someterse a revisión y adaptación con mayor frecuencia, debido al mayor número de desviaciones que han surgido.

En principio no se han dado pautas nuevas para la realización de estas revisiones, recayendo en el Promotor la responsabilidad de realizarlas según el procedimiento que tenga establecido, pero se debe realizar un seguimiento periódico de las desviaciones en cuanto al número y al tipo, con posterior análisis de éstas para evaluar la necesidad de introducir las enmiendas oportunas.

Se recomienda que esta evaluación se haga de un modo proporcionado, teniendo siempre presente que se respete el mejor interés de las partes y no se ponga en riesgo a los participantes.

Si no se dan otras circunstancias, el aumento del número de desviaciones o modificaciones de protocolo generadas por la situación de COVID-19 no requiere que tengan que aplicarse acciones requeridas en la sección 5.20 de ICH GCP, bastando con

que figuren evaluadas e informadas en el informe del estudio clínico, para lo cual se seguirá la guía ICH E3.

1.7. Notificación de situaciones graves:

Las notificaciones de infracciones se basan en la “Guía para la notificación de infracciones graves del Reglamento (UE) n.º 536/2014” (https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/reg_2014_536_en_0.pdf) o del protocolo de ensayo clínico.

En cuanto a las situaciones graves entre las que se encuentran las Reacciones adversas graves:

En el artículo 42 del citado texto, se recoge que:

El promotor de un ensayo clínico realizado en al menos un estado miembro informará por vía electrónica y sin demora a la base de datos a que se refiere el artículo 40, toda la información pertinente sobre las siguientes sospechas de reacciones graves e inesperadas:

- Reacciones adversas:
 - Todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas a los medicamentos en investigación que se produzcan en ese ensayo clínico, independientemente de si la sospecha de reacción adversa grave inesperada se ha producido en un centro de ensayo clínico en la Unión o en un tercer país;
 - Todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas relacionadas con el mismo principio activo, independientemente de la forma farmacéutica y la concentración o la indicación investigada, en medicamentos en investigación utilizados en el ensayo clínico, que se produzcan en un ensayo clínico realizado exclusivamente en un tercer país, si ese el ensayo clínico está patrocinado, por ese patrocinador, o por otro patrocinador que sea parte de la misma empresa matriz que el patrocinador del ensayo clínico, o que desarrolle un medicamento conjuntamente, sobre la base de un acuerdo formal, con el patrocinador del ensayo clínico.

A estos efectos, no se considerará un desarrollo conjunto el suministro del medicamento en investigación o la información a un futuro titular potencial de la autorización de comercialización sobre cuestiones de seguridad.

- Todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas a los medicamentos en investigación que se produzcan en cualquiera de los

sujetos del ensayo clínico, que sean identificadas por el promotor o de las que tenga conocimiento después de la finalización del ensayo clínico.

- Plazo para que el promotor notifique a la agencia las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas:
 - Tan pronto como sea posible en el caso de sospechas de reacciones adversas graves inesperadas mortales o que pongan en peligro la vida, y, en cualquier caso, a más tardar siete días después de que el promotor tenga conocimiento de la reacción.
 - También, tan pronto como sea posible, ante la sospecha de reacción adversa grave e inesperada que inicialmente se consideró no mortal o que no pone en peligro la vida, pero que resulta ser mortal o pone en peligro la vida, tan pronto como sea posible y, en cualquier caso, a más tardar siete días después de que el patrocinador se dio cuenta de que la reacción era fatal o potencialmente mortal.
 - 15 días después de que el patrocinador se haya dado cuenta de la reacción en el caso de sospechas de reacciones adversas graves inesperadas no fatales o que no pongan en peligro la vida.

Cuando sea necesario para garantizar la notificación, el patrocinador podrá, de conformidad con la sección 2.4 del Anexo III, presentar un informe incompleto inicial seguido de un informe completo.

Cuando un patrocinador, debido a la falta de recursos, no tenga la posibilidad de informar a la base de datos mencionada en el artículo 40, apartado 1, y el patrocinador cuente con el acuerdo del Estado miembro en cuestión, podrá informar al Estado miembro en el que se sospecha que se produjo una reacción adversa grave e inesperada. Dicho estado miembro notificará la sospecha de reacción adversa grave e inesperada de conformidad con el apartado 1 de reacciones adversas.

CAPÍTULO 2: LA DESCENTRALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS:

El modelo tradicional de los ensayos clínicos se sustenta en protocolos basados en controles presenciales que se realizan en el propio centro.

La finalidad del procedimiento es, en lo que se refiere a los participantes, garantizar en todo momento su seguridad y en lo que atañe al propio ensayo, evaluar sus objetivos, tanto primarios como secundarios.

El rápido desarrollo de las tecnologías de comunicación a distancia ha hecho posible que el modelo presencial haya evolucionado hacia la descentralización. Actualmente es bastante amplia la gama de herramientas electrónicas que permiten la recopilación de datos, el envío de consentimientos informados, la explicación de protocolos, la puesta en común y el tratamiento de la información.

En un modelo descentralizado el participante puede permanecer en su propio hogar sin que sea necesario desplazarse hasta el centro designado. Los envíos se pueden realizar directamente a su domicilio e incluso las muestras para análisis pueden hacerse por laboratorios próximos o directamente en su casa. El envío de datos y la gestión de documentos pueden hacerse electrónicamente sin mayores complicaciones.

Existe también la posibilidad de un sistema híbrido que, utilizando las ventajas de la descentralización, no prescinda totalmente del control presencial. En este caso, el participante acude al centro para realizar algunas evaluaciones programadas.

La descentralización permite dedicar más tiempo y recursos al análisis de los datos, se puede ampliar el número de centros, así como el número y la tipología de los participantes. En consecuencia, ante la aparición de COVID-19 es evidente que la gestión descentralizada adquiere mayor importancia y ya se han dado pasos normativos que facilitan algunos aspectos como el de la dispensación de medicamentos a domicilio para los participantes en los ensayos clínicos.

No obstante, la gestión descentralizada presenta inconvenientes. Los principales problemas se centran en asegurar la trazabilidad, integridad y seguridad de los datos del ensayo.

2.1 Asegurar el rigor en la gestión de datos:

La gestión descentralizada de los datos plantea muchas preguntas en el ámbito de la privacidad, la autenticidad y la verificación de los datos y no son pocas las que aún no tienen una respuesta aceptable.

La forma y la complejidad de la toma de datos, en la que intervienen muchos agentes, que actúan a veces como meros intermediarios, pone en peligro la cadena de trazabilidad y la confidencialidad. Este aspecto cobra mayor importancia si se tiene en cuenta que la legislación, casi siempre por detrás de la propia evolución de la tecnología, no ha respondido con claridad a los retos que plantea tan complejo tema.

Existen muchas dudas sobre la propiedad de los datos, las condiciones de cesión, el uso de tecnologías y medios ajenos empleados en la obtención y el tratamiento, los permisos de acceso y la destrucción controlada.

Si a la problemática propia de la autenticidad de los datos en el caso de seguimiento directo se le añade la componente de descentralización se comprende que es prioritario asegurar que la toma de estos datos se hace verdaderamente por el participante y con el dispositivo que corresponde. En este sentido, cada vez aparecen y toman mayor importancia técnicas como el reconocimiento facial y la localización por GPS que no están exentas de polémica porque se considera que pueden invadir el terreno de la intimidad personal.

2.2 La trazabilidad de los datos:

La trazabilidad de los datos puede verse afectada si se utilizan los esquemas descentralizados porque la forma de obtener los datos es muy distinta. Tradicionalmente, el tratamiento se basaba en datos obtenidos mediante formularios, bien en papel o bien rellenos electrónicamente, pero en ambos casos el volumen es limitado.

Con las nuevas tecnologías, un simple smartphone puede proporcionar datos ininterrumpidamente lo cual puede proporcionar una idea más exacta y fiable del comportamiento de un medicamento en un ensayo clínico, pero la tarea de recopilación y análisis resulta muy complicada. Se requieren nuevas técnicas y formatos distintos de los usados habitualmente.

La integración de nuevas tecnologías o el uso de plataformas digitales no es nada sencillo. Por un lado, los datos no se suelen obtener de un único sistema, los soportes, el sistema de acceso y las validaciones son a menudo muy dispares, requieren cada vez mayor cualificación, se actualizan con mucha frecuencia y no siempre es fácil la interoperabilidad entre sistemas, de manera que su uso se hace complejo para los investigadores y para los pacientes.

El uso de sistemas distintos desalienta a los pacientes que no entienden ni tienen porqué entender su necesidad, creándose una cierta sensación de despersonalización. Y para quienes forman parte del lado investigador, se pierde siempre algún aspecto de la propia experiencia del paciente que podría ser relevante para obtener una visión completa.

Los inconvenientes no deseables que presenta la utilización de múltiples sistemas han obligado a los centros de investigación a evolucionar hacia la creación de sus propios sistemas y a trabajar con sus propias herramientas, siendo los distintos promotores quienes se adaptan a ellas en un intento de optimizar los recursos propios para los que tienen mejor grado de conocimiento y no necesitan dedicar tiempo al aprendizaje cada vez que se inician ensayos nuevos por patrocinadores diferentes.

2.3 Reclutamiento y permanencia de los sujetos en el ensayo clínico:

No en todas las ocasiones la descentralización ayuda y facilita el reclutamiento y la permanencia de los participantes. En último término son las circunstancias personales y del entorno social las que tienen más influencia en el grado de implicación de los participantes. La motivación de un jubilado es totalmente distinta de la que pueda tener una persona joven, trabajadora que tenga dificultades para conciliar su vida familiar. Al jubilado le importará menos acudir regularmente al centro de control donde se le ofrece la interacción presencial con el personal médico o investigador y a su vez puede liberarse de algunas tareas e instrucciones que por su complejidad no puede o no quiere asumir. En cambio, al que dispone de menos tiempo, pero está más familiarizado con el uso de herramientas digitales, es fácil que acepte mejor los esquemas descentralizados.

2.4 Fiabilidad y calidad de los datos:

Respecto al tema de la fiabilidad de los datos, es cierto que la descentralización proporciona mayor garantía en la adquisición, pero la posterior recopilación no es perfecta. La elección del método que proporciona la mejor fiabilidad y la intercomparación de datos obtenidos por diferentes métodos es todavía un problema. Para solucionarlo hay que idear pruebas y sistemas que aseguren que son comparables cuando se hayan obtenidos de distintas fuentes. Además, es fundamental asegurarse de que la distinta procedencia no influye en el resultado final, para lo que hay que disponer de protocolos de validación de los métodos de recopilación buscando siempre aumentar la fiabilidad de la mejor manera posible.

CONCLUSIONES:

- La pandemia Covid-19 supuso un reto en la gestión de los ensayos clínicos que aceleró la inclusión masiva de las nuevas tecnologías en el desarrollo del protocolo de los ensayos clínicos.
- La pandemia Covid-19 ha abierto la puerta a nuevos modelos de ensayos clínico como el híbrido o el plenamente descentralizado que, si bien necesitan ser implementados, han demostrado mantener la calidad y seguridad y actualmente son modelos aceptados.
- La monitorización remota ha demostrado tener una alta eficacia y seguridad en la gestión de los datos y es ampliamente solicitada a los centros por parte de los promotores. Los centros que la han implementado tienen una ventaja competitiva frente a los que aún no disponen de esta posibilidad.
- El cambio en este nuevo paradigma en el que la tecnología es clave, parece que permite un mayor acceso de todas aquellas personas que forman parte de la sociedad a los ensayos clínicos, sin embargo, puede ser percibido por algunos como un sistema que despersonaliza y perjudica la relación con los profesionales sanitarios.
- Sin ninguna duda, algunos los cambios introducidos durante la pandemia se mantendrán porque se ha comprobado que son eficaces y seguros.

BIBLIOGRAFÍA:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215493/> Cardiovascular trials in a pandemic: Immediate implications of coronavirus disease 2019. Ernest Spitzer, Ben Ren, Jasper J Brugs, Joost Daemen, Eugene Mc Fadden, Jan GP Tijssen, Nicholas M Van Mieghem. Department. www.CFRjournal.com.

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04711-6> Eleanor J. Mitchell, Khaled Ahmed, Suzanne Breeman, Seonaidh Cotton, Lynda Constable, Gillian Ferry, Kirsteen Goodman, Helen Hickey, Garry Meakin, Katy Mironov, Niamh Quann, Natalie Wakefield and Alison McDonald. It is unprecedented: Clinical trial management during the COVID-19 pandemic and beyond.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451865420301666>. Risk and mitigation actions for clinical trial during COVID-19 pandemic (RiMiCOPa) Antonella Bacchieri, Andrea Rossi, Pablo Morelli.

https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf Guidance on the management of the clinical trial during the covid-19 (Coronavirus) pandemic. EMA.

<https://teseo.unitn.it/biolaw/article/view/1707> Clinical trials in the time of a pandemic: Implications for informed consent. Laura Palazzini
<https://doi.org/10.15168/2284-4503-845>

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19466315.2020.1779122> Statistical Issues and recommendations for clinical trials conducted during the COVID-19 pandemic. R. Daniel Meyer, Bohdana Ratitch, Marcel WolbersF. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Olga Marchenko, Hui Quan, Daniel Li, Christine Fletcher, Xin Li, David Wright, Yue Shentu, Stefan Englert, Wei Shen, Jyotirmoy Dey, Thomas Liu, Ming Zhou, Norman Bohidar, Peng-Liang Zhao y Michael Hale

AGRADECIMIENTOS:

A mi tutora del TFG M^a Blanca Sánchez Santiago por guiarme en este proceso y a toda mi familia, pareja y amigas porque sin ellos, no habría sido posible.

Anexo XII

Versión de 29 de junio de 2020

Informe sobre las medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19

FECHA INFORME	
---------------	--

Datos generales del ensayo clínico

TÍTULO	
Nº EudraCT	
Cod. Protocolo (promotor)	
Promotor	
Fase	Elija un elemento.

Medidas excepcionales adoptadas para el estudio (incluir todas las medidas adoptadas aunque ya se hubieran notificado previamente a la AEMPS o al CEIm)
Indicar los detalles acerca de las medidas adoptadas en cada apartado

- Fecha de aplicación
- Fecha fin de la medida
- Análisis del riesgo y justificación de cada grupo de medidas

Señale una de las siguientes opciones:

- a) Adjuntar comunicado(s) del promotor/CRO a los centros afectados

En caso de disponer de una comunicación general a todos los centros participantes incluir la(s) comunicación (comunicaciones) e incluir una introducción como, por ejemplo:

Con fecha XX-XXX-XXXX se envió a todos los centros participantes el comunicado incluido en Anexo I. Dicho Anexo incluye la justificación y el análisis del riesgo. La fecha de aplicación de dichas medidas fue XX-XXX-XXXX

- b) En caso de no disponer de un comunicado global remitido a los investigadores participantes, por favor listar cada una de las medidas indicando: fecha de aplicación, análisis del riesgo y justificación y Fecha de fin de la medida.

A continuación, se detalla el impacto de estas medidas en el estudio en España:

1. Medidas excepcionales <u>adoptadas</u> relativas a las visitas presenciales programadas de los pacientes	
Centros con visitas de paciente pospuestas (fuera de la ventana permitida por protocolo)	X de Y (Y: total de centros activos en el estudio)
Centros con visitas de pacientes canceladas (no realizada)	X de Y
Centros con visitas a pacientes presenciales transformadas en visitas remotas	X de Y
Centros en los que se han realizado pruebas del estudio (i.e. analíticas, etc.) en instalaciones distintas a las del centro de estudio (p. ej. atención primaria) o a las establecidas en el protocolo/manuales	X de Y (especificar pruebas del estudio afectadas)
Centros en los que se ha desplazado personal del estudio del centro (investigador, enfermera, etc.) al domicilio del paciente.	X de Y
Centros en los que se han utilizado proveedores de asistencia clínica/enfermería a domicilio	X de Y (especificar nombres de las empresas contratadas)
Centros con visitas de pacientes realizadas pero en las que no se han hecho todos los procedimientos del estudio	X de Y
2. Medidas excepcionales <u>adoptadas</u> relativas al reclutamiento de nuevos pacientes	
Indicar si el promotor ha interrumpido el reclutamiento	Si/No Si aplica: Fecha interrupción del reclutamiento: Fecha reapertura del reclutamiento:
Otras medidas relativas al reclutamiento de los pacientes	
3. Medidas excepcionales <u>adoptadas</u> relativas al acceso al tratamiento del ensayo	
Se ha interrumpido el ensayo por falta de suministro de algún medicamento	Si/No En caso afirmativo, indicar fecha en la que se comunicó a la AEMPS y al CEIm
Se ha interrumpido el tratamiento en algunos pacientes: a) Temporal	a) Si/No b) Si/No

b) Definitiva	En caso afirmativo, indicar el motivo (diferente a suministro)
Centros en los que se ha usado un servicio de envío de la medicación de estudio al domicilio del paciente proporcionado por el promotor	X de Y (Y: total de centros activos en el estudio) . Especificar nombre de la empresa
Centros en los que se ha usado un servicio de envío de la medicación de estudio al domicilio del paciente proporcionado por el centro.	X de Y (Y: total de centros activos en el estudio) Especificar nombre de la empresa
Otras medidas relativas al acceso al tratamiento del ensayo	
4. Medidas excepcionales <u>adoptadas</u> relativas al Consentimiento informado	
Re-consentimiento de ensayo: En estudios ya iniciados, y para poder continuar en el estudio, se ha obtenido el consentimiento informado de forma remota (ej. por teléfono, o video-llamada, etc.)	Si/No/No aplicable X de Y (Y: total de centros activos en el estudio) Si ha sido necesario re-consentir durante el periodo de emergencia del COVID-19, especificar instrucciones.
Otras medidas relativas al consentimiento informado del ensayo	
5. Medidas excepcionales <u>adoptadas</u> relativas a las Visitas de monitorización	
Se ha actualizado el Plan de Monitorización del estudio durante este periodo para permitir visitas de monitorización remotas, monitorización centralizada, u otras medidas	Si/No (si aplica, incluir resumen de los cambios)
Otro tipo de visitas de monitorización que se han sustituido por visitas remotas (por ejemplo inicios, cierres, selección, etc.)	Si/No (si aplica, incluir resumen de los cambios)
Otras medidas relativas al acceso a las visitas de monitorización del ensayo. Si se ha llevado a cabo monitorización remota con verificación de datos fuente, especificar los centros implicados, período de aplicación y método utilizado (por ejemplo: acceso remoto a historia clínica electrónica, acceso a la historia clínica a través de video llamada, escaneado de documentación fuente y envío a monitor(a), llamada telefónica u otro tipo)	
6. Medidas excepcionales <u>adoptadas</u> relativas a la transferencia de pacientes de unos centros a otros	
Ha sido necesario el traslado de un paciente de un centro del ensayo a otro del ensayo o distinto. Especificar	Si/No (si aplica, especificar detalle de los casos)

Otras medidas relativas al acceso a la transferencia de pacientes de unos centros a otros (ejemplo: apertura de nuevos centros del ensayo clínico)	
7. Otras medidas excepcionales <u>adoptadas</u> para gestionar la crisis del COVID-19	
<Incluir Medida Adoptada>	
<Incluir Medida Adoptada>	