

CURSO EMBA 2011

**Investigación clínica en Argentina:
Desafíos de la implementación del monitoreo basado en riesgo**

Alumno: Marina TRAVACIO
Tutor: Diego SURUR
Lugar: Buenos Aires, Argentina
Fecha: Junio 2013

A Alejandro y Danilo
A mis padres
A Mariana, Pablo, Agustín, Julia y Laura
A Natalia y Santiago

AGRADECIMIENTOS

A Diego Surur por haber guiado este trabajo de tesis, por su apoyo y por sus valiosos comentarios.

A todos los entrevistados y encuestados por haber brindado su tiempo de forma desinteresada.

A Alejandro Krolewiecki y Mariana Travacio por estar a mi lado de forma incondicional, por su compañerismo y ayuda en la revisión de esta tesis.

A los profesores del posgrado por su dedicación y entusiasmo para promover el aprendizaje y la libre discusión de todos los temas abordados.

A Graciela Villarruel por ayudarnos a transitar el posgrado con alegría, por ocuparse siempre de todos los detalles, por acompañarnos en este recorrido.

Quiero expresar mi agradecimiento a mis compañeros del curso EMBA 2011 por el excelente clima de aprendizaje creado en el aula, por la camaradería, por las valiosas horas compartidas, por el constante aliento, por su amistad.

RESUMEN

El desarrollo de productos farmacéuticos innovadores incluye el diseño y la conducción de ensayos clínicos que siguen un protocolo de investigación y que se llevan a cabo en centros de investigación que deben ser monitoreados por los laboratorios farmacéuticos.

El objetivo del monitoreo es verificar que se protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan del estudio clínico, la integridad de los datos generados, y que se cumple con las regulaciones pertinentes. La forma tradicional de hacerlo es monitoreando el 100% de los datos generados, con visitas frecuentes a los centros de investigación. Por otro lado, el monitoreo basado en riesgo se basa en la utilización de técnicas y tecnologías para detectar distribuciones anormales de los datos relevados y establecer indicadores de desempeño. De esta forma, en vez de visitar todos los centros con la misma frecuencia, se intensificaría el monitoreo en aquellos centros de mayor riesgo, en los que se identificaron potenciales problemas y, a su vez, se realizaría un monitoreo específico, orientado a áreas previamente identificadas.

El objetivo general de la presente tesis fue evaluar los posibles desafíos de la implementación del monitoreo basado en riesgo como un nuevo modelo de monitoreo de ensayos clínicos en Argentina.

Los objetivos particulares fueron:

- a. Relevar la situación actual en relación al monitoreo basado en riesgo en Argentina a nivel de la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), a nivel de comités de ética en investigación, de patrocinadores, investigadores y organizaciones de investigación por contrato (CROs por sus siglas en inglés *Contract Research Organization*);

- b. Evaluar cuáles son los principales desafíos a los que se enfrenta cada una de las partes interesadas en investigación clínica para adoptar un modelo de monitoreo basado en riesgo;
- c. Determinar qué medidas deberían complementarse con el uso de herramientas centralizadas de monitoreo para no afectar los resultados en términos de calidad.

Para ello, se realizó una revisión de la bibliografía sobre monitoreo basado en riesgo, se realizaron entrevistas a las distintas partes involucradas y se llevó a cabo una encuesta entre investigadores clínicos.

Los resultados obtenidos en el marco de este trabajo de tesis indicarían que:

- 1- Existe un alto nivel de conocimiento sobre modelos alternativos de monitoreo entre miembros de la industria farmacéutica y de las CROs y entre investigadores clínicos; mientras que los miembros de comités de ética en investigación no estarían tan familiarizados con los distintos modelos de monitoreo;
- 2- Si bien se han implementado algunos aspectos del monitoreo basado en riesgo o se han hecho pilotos, las empresas aún deben adaptar sus procedimientos y sistemas para alcanzar la plena aplicación de este modelo;
- 3- La reducción de costos es uno de los mayores beneficios esperados por la industria farmacéutica y las CROs;
- 4- La gestión del cambio será importante en todos los niveles de investigación clínica, incluyendo al personal de los centros de investigación;
- 5- Se buscará trabajar con aquellos centros de investigación más profesionalizados y con mejor infraestructura.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Enunciado del problema	1
Justificación y delimitación de la investigación	2
Formulación del problema.....	2
Objetivos	3
Antecedentes	3
Hipótesis	5
Desarrollo de la investigación	5
CUERPO TEÓRICO	7
CAPÍTULO I: LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	7
Reseña histórica de la industria farmacéutica	7
La industria farmacéutica actual	8
CAPÍTULO II: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	9
Costos de investigación y desarrollo	9
Investigación y ensayos clínicos.....	11
Antecedentes.....	12
Ensayo clínico.....	14
Estudios pre-clínicos.....	15
Fases de la investigación clínica	16
Fase I.....	16
Fase II.....	16
Fase III.....	17
Fase IV.....	18
Aspectos éticos de los ensayos clínicos	18

CAPÍTULO III: MONITOREO	19
Marco regulatorio	19
Monitoreo tradicional.....	20
Nuevos modelos de monitoreo	21
CUERPO EMPÍRICO	30
La entrevista como técnica de investigación	30
La encuesta como técnica de investigación	32
Entrevistas – Resultados y discusión.....	33
Encuestas – Resultados y discusión.....	43
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXOS	62
Anexo 1 – Encuesta a investigadores clínicos	62

INTRODUCCIÓN

Enunciado del problema

El desarrollo de productos farmacéuticos innovadores, es decir que contienen una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento, incluye el desarrollo de estudios clínicos que siguen un protocolo de investigación y que se llevan a cabo en centros de investigación que deben ser monitoreados por los laboratorios farmacéuticos. El objetivo del monitoreo es verificar:

- que se protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan del estudio clínico,
- la integridad de los datos generados,
- que se cumple con las regulaciones pertinentes.

La forma tradicional de hacerlo es monitoreando el 100% de los datos generados, con visitas frecuentes a los centros de investigación donde los investigadores conducen el estudio clínico.

Tanto la agencia regulatoria europea (European Medicines Agency-EMA) como la de Estados Unidos (Food and Drug Administration-FDA) han publicado en agosto de 2011 proyectos de guías para el monitoreo basado en riesgo^{1,2}. Sin embargo, y a pesar del extensivo uso de internet y herramientas electrónicas en diversas industrias, la industria farmacéutica aún no ha cambiado el paradigma sobre cómo monitorear el progreso de estudios clínicos en los centros de investigación alrededor del mundo y continúa, en la mayoría de los casos, monitoreando el 100% de los datos generados por los centros de investigación y conduciendo frecuentes visitas de monitoreo a todos los sitios.

¹ US FDA. (2011). Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations: A Risk-Based Approach to Monitoring, Agosto. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf>

² EMA/INS/GCP/394194/2011: Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 4 August 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf

Justificación y delimitación de la investigación

Diversos factores han conducido en los últimos años a incrementos de costos y retrasos en el desarrollo de drogas innovadoras. Entre ellos pueden mencionarse la extensa internacionalización de los estudios clínicos, el diseño cada vez más complejo de protocolos de investigación clínica y el aumento de la tercerización de procesos³.

El monitoreo basado en riesgo es un área relativamente nueva en el campo de la investigación clínica y aún no cuenta con normas definitivas por parte de las autoridades regulatorias de diversos países y en particular de Argentina. Sin embargo, el proyecto de guía de monitoreo publicado por la FDA (*Oversight of clinical investigators-A risk-based approach to monitoring*) y el proyecto de gestión de la calidad basada en riesgo de los ensayos clínicos publicado por la EMA (*Oversight of clinical investigators-A risk-based approach to monitoring*) apuntan hacia este horizonte.

A más de un año de la publicación de esos dos proyectos de guía, no hay signos de que quienes participan de proyectos de investigación clínica en nuestro país hayan decidido avanzar con la implementación de este tipo de monitoreo. Por tal motivo, un análisis de la situación actual en Argentina resulta relevante.

Formulación del problema

¿Por qué aún no se implementa el monitoreo basado en riesgo en los estudios clínicos conducidos en Argentina, a un año de la publicación de los proyectos de guía de la FDA y de la EMA?

¿Cuál es la posición de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y de comités de ética en investigación frente al monitoreo basado en riesgo?

³ Bhatt, A. (2011). Quality of clinical trials: a moving target. *Perspectives in Clinical Research*, Octubre-Diciembre, 124-128.

¿Qué otras medidas complementarias al uso de herramientas centralizadas de monitoreo deberían adoptarse?

Objetivos

- Relevar la situación actual en Argentina, a nivel de ANMAT, de comités de ética en investigación, de patrocinadores, investigadores y las CROs en relación al monitoreo basado en riesgo.
- Evaluar cuáles son los principales desafíos con los que se enfrenta cada una de las partes interesadas en investigación clínica para adoptar un modelo de monitoreo basado en riesgo y cuáles son las potenciales deficiencias que tendrían que resolverse.
- Determinar qué otras medidas deberían complementarse con el uso de herramientas centralizadas de monitoreo y con el establecimiento de mayor o menor monitoreo en el sitio basado en el riesgo, para no afectar los resultados en términos de calidad.

Antecedentes

Desde hace algunos años, la industria farmacéutica global se enfrenta a problemas de incrementos de costos y retrasos en el desarrollo de drogas innovadoras. Se globalizaron los estudios clínicos pensando en sumar a más pacientes, sin embargo, se encontró una gran complejidad regulatoria que hizo que no mejoraran los tiempos para lograr la aprobación de los nuevos productos, los protocolos resultan cada vez más complejos y la industria farmacéutica tercerizó varios procesos relacionados a la investigación clínica sin lograr una clara articulación entre las distintas tareas tercerizadas⁴.

En agosto de 2011, la FDA publicó un proyecto de guía llamado “*Oversight of clinical investigators-A risk-based approach to monitoring*”. Lo que la FDA indica en ese documento es que varias técnicas y tecnologías, incluyendo la

⁴ McKemey, A., Srinivasan, B. & Payne, P. (2010). Managing the three drivers of risk in drug development. *Pharmaceutical Executive*, April, 33-38.

captura electrónica de datos, pueden incrementar la utilización de monitoreo remoto o centralizado y reducir la necesidad de revisar 100% de los documentos fuente. De esta manera, la FDA sugiere que, a través del análisis de datos, pueden encontrarse distribuciones anormales o indicadores de desempeño que permitan reducir la cantidad de monitoreos *in situ* e incluso, mejorar la calidad de los datos en general, orientando el monitoreo a sitios específicos, identificados como de mayor riesgo. De esta forma, en vez de visitar a todos los centros con la misma frecuencia, se intensificaría el monitoreo en aquellos sitios en los que se identificaron potenciales problemas y, a su vez, se realizaría un monitoreo específico, orientado a esas áreas previamente identificadas.

Al mismo tiempo, la agencia regulatoria europea (EMA) también publicó en agosto de 2011 un proyecto de guía en el que describe la realidad actual de la investigación clínica y su contexto y no se enfoca solamente en el monitoreo:

- altos costos y recursos limitados,
- presión de inversores para acortar los tiempos que lleva desarrollar y aprobar una nueva droga;
- fragmentación de roles entre el patrocinador y varias empresas a las que terceriza partes del proceso, a veces sin una clara distribución y coordinación de tareas;
- internacionalización de proyectos de investigación clínica con la consiguiente complejización del marco regulatorio;
- falta de implementación de nuevos procesos y tecnologías innovadores;
- contexto regulatorio mal interpretado.

Si bien las visitas frecuentes a los centros de investigación por parte de los monitores así como la revisión del 100% de los datos generados en los centros constituyen una tarea compleja y extremadamente cara, ha sido la forma que la industria farmacéutica consideró apropiada para mitigar el riesgo de presentar datos a las agencias regulatorias que pudieran ser rechazados por considerar que la actividad de monitoreo fue insuficiente o que la calidad de los datos no era adecuada.

La FDA alienta a tener mayor confianza en las prácticas de monitoreo centralizado poniendo menor énfasis en el monitoreo en el sitio. Sin embargo, recomienda conducir al menos una visita de monitoreo por centro de investigación clínica durante etapas tempranas del estudio para evaluar sus procesos y controlar la generación y documentación de datos fuente.

El hincapié sigue estando en analizar el impacto de las actividades sobre la seguridad de los sujetos, la integridad de los datos y el cumplimiento de las regulaciones.

La experiencia indica que las visitas frecuentes a los centros de investigación y la verificación del 100% de los datos fuente no garantizan la buena calidad de los datos ni una mayor protección de los sujetos mientras que incrementa enormemente los costos.

Hipótesis

La implementación del monitoreo basado en riesgo es viable en Argentina a pesar de algunos factores que podrían dificultarla o retardarla: la falta de un marco regulatorio; la resistencia al cambio por parte de monitores e investigadores; la necesidad de adaptar procesos y sistemas informáticos o la falta de conexión confiable a internet de alta velocidad.

Desarrollo de la investigación

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía académica, de publicaciones virtuales sobre investigación clínica, revisión de páginas de internet de empresas farmacéuticas y de CROs.

Se realizaron entrevistas semi-estructuradas a referentes de la investigación clínica en Argentina de ANMAT, comités de ética en investigación, patrocinadores y CROs.

Por otro lado, se obtuvo información a partir de una encuesta dirigida a investigadores clínicos.

Se realizó un análisis de los resultados de las entrevistas y encuestas en función de lo que describen los proyectos de guía publicados por la FDA y la EMA en 2011 y otros documentos publicados en el campo del monitoreo basado en riesgo.

Se contrastaron los resultados de ese análisis con la hipótesis planteada para determinar su validez.

CUERPO TEÓRICO

CAPÍTULO I: LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Reseña histórica de la industria farmacéutica

La industria farmacéutica está constituida por organizaciones públicas y privadas involucradas en el descubrimiento, desarrollo y fabricación de drogas y medicamentos.

Históricamente, los medicamentos eran preparados por médicos y boticarios. Actualmente, el desarrollo de fármacos se realiza entre unidades académicas de investigación y empresas privadas. La era moderna del descubrimiento y desarrollo de fármacos se originó en el siglo XIX cuando se descubrió cómo aislar y purificar los compuestos de plantas y animales y se desarrollaron técnicas de fabricación a gran escala.

Avances científicos y tecnológicos permitieron sintetizar nuevos compuestos. La industria farmacéutica contribuyó a los avances médicos y muchos nuevos fármacos fueron descubiertos y producidos en laboratorios industriales.

La industria farmacéutica está sujeta a leyes y regulaciones respecto a la fabricación de los productos, patentes, pruebas y comercialización de fármacos.

Muchas compañías farmacéuticas realizan tareas de investigación y desarrollo (I+D) con el fin de introducir tratamientos inéditos y novedosos. Cada etapa de pruebas de nuevos fármacos tiene que recibir la autorización de las agencias regulatorias correspondientes. Si se produce la aprobación final se concede la autorización para comercializarlos en determinadas condiciones.

Varios países conceden patentes por periodos de 20 años a partir de la fecha de la solicitud de autorización para los medicamentos recientemente desarrollados o modificados. A ese periodo deberá descontarse el tiempo transcurrido desde la solicitud de patente hasta que se completa el proceso de investigación que llevará a la aprobación para la comercialización de ese nuevo

producto. De esa forma, si por ejemplo se tardaran 12 años en alcanzar la aprobación de una nueva droga, la duración efectiva de esa patente se vería reducida a 8 años.

Las compañías asignan una marca registrada a sus innovaciones, que pasan a ser de su propiedad exclusiva. Además, los medicamentos innovadores reciben un nombre genérico oficial de propiedad pública. Una vez que expira la patente concedida, cualquier empresa que cumpla las normas de las agencias regulatorias competentes puede fabricar y vender productos con el nombre genérico. La mayor parte de las empresas farmacéuticas tienen carácter multinacional, con filiales en distintos países.

Hasta principios del siglo XIX, las sustancias usadas en medicina eran aisladas de plantas como el opio, del cual se aislaban alcaloides como la morfina. Otros principios activos se extraían de la corteza de la quina (quinina), de la belladona (atropina) o de la nuez vómica (estricnina). A partir de entonces, se logró extraer de forma comercial varios principios activos de plantas.

Más tarde, se lograría sintetizar productos con actividad farmacológica en vez de extraerlos de plantas u animales. La acetofenetidina se encuentra entre los primeros fármacos sintéticos y se comercializaba desde 1885 como analgésico. El acetaminofeno o paracetamol comercializado actualmente como analgésico derivó posteriormente de aquel compuesto. A fines del siglo XIX se comenzó a comercializar otro importante fármaco sintético, el ácido acetilsalicílico, más conocido por su nombre comercial de aspirina⁵.

La industria farmacéutica actual

Actualmente se menciona que las nuevas técnicas, la síntesis de moléculas más complicadas y el uso de equipamiento cada vez más caro han aumentado los precios de los medicamentos. Estas dificultades se ven incrementadas por

⁵ Pharmaceutical Industry. Encyclopaedia Britannica. Disponible en: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/1357082/pharmaceutical-industry>

la presión para reducir los precios del sector, ante la preocupación de los gobiernos por el envejecimiento de la población y el consiguiente aumento de los gastos sanitarios, que suponen una proporción cada vez mayor de los presupuestos estatales.

CAPÍTULO II: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

Costos de investigación y desarrollo

Se considera que cada nuevo fármaco que llega al mercado requiere una inversión de más de 800 millones de dólares en investigación y desarrollo. Sin embargo, no se cuenta con datos certeros en cuanto al costo del desarrollo de nuevas drogas. Morgan y col. realizaron una revisión sistemática de estimaciones publicadas sobre el costo de desarrollar nuevas drogas. La industria farmacéutica cuenta con inversiones no sólo privadas sino también públicas para lograr lanzar nuevos productos al mercado. Estos investigadores recopilaban información publicada entre los años 1980 y 2009 y expresaron los costos en términos de dólares del año 2009. Las estimaciones del costo de desarrollo de drogas publicadas se han incrementado a lo largo del tiempo. El gasto por compuesto desarrollado con éxito aumentó 8 veces en el lapso de 30 años. A pesar de las 3 décadas de investigación en esta área, ninguna estimación del costo de desarrollo de nuevas drogas puede considerarse como un estándar. Los estudios existentes varían en sus métodos, fuentes de datos, muestras y por lo tanto, en sus estimaciones.

No obstante, las inversiones necesarias para el lanzamiento de un medicamento innovador han experimentado un fuerte incremento debido al mayor número de ensayos clínicos necesarios antes de su comercialización. Este aumento es consecuencia de una legislación más estricta, que busca mejorar la seguridad de los pacientes, pero también del hecho de que los nuevos fármacos se parecen cada vez más a los antiguos, lo que obliga a realizar más pruebas para poder demostrar las pequeñas diferencias con el producto que ya está disponible en el mercado.

Tabla 1. Principales 10 empresas farmacéuticas

Ranking	Empresa	País	Ingresos en miles de millones de dólares	Inversión en I+D en miles de millones de dólares	Drogas de mayor venta en miles de millones de dólares
1	Pfizer	Estados Unidos	57,7	9,11	Lipitor 9,6 Lyrica 3,7 Enbrel 3,7
2	Novartis	Suiza	54,0	9,10	Diovan/Co-Diovan 5,7 Gleevec/Glivec 4,7 Lucentis 2,1
3	Merck & Co.	Estados Unidos	41,3	8,47	Singularair 5,5 Januvia 3,3 Remicade 2,7
4	Sanofi	Francia	37,0	6,01	Lantus 5,0 Lovenox 2,7 Plavix 2,6
5	Roche	Suiza	34,9	7,86	MabThera/Rituxan 6,4 Avastin 5,6 Herceptin 5,6
6	GlaxoSmithKline	Reino Unido	34,4	5,82	Seretide/Advair 7,8 Fixotide/Flovent 1,3 Advodart 1,2
7	AstraZeneca	Reino Unido	33,6	5,03	Crestor 6,6 Seroquel 5,8 Nexium 4,4
8	Johnson & Johnson	Estados Unidos	24,4	5,14	Remicade 5,5 Procrit/Eprex 1,6 Risperdal 1,6
9	Abbott	Estados Unidos	22,4	4,13	Humira 7,9 Trilipix/TriCor 1,4 Kaletra 1,2
10	Eli Lilly & Company	Estados Unidos	21,9	5,02	Zyprexa 4,6 Cymbalta 4,2 Alimta 2,5

Fuente: Cacciotti, J. y Clinton, P. (2012). Growth from the Bottom Up. Pharmaceutical Executive, Mayo, 50.

La patente de 4 de las 10 drogas que generan mayores ingresos por ventas, vencieron en los últimos 3 años y dentro de los próximos 5 años vencerán las patentes de otras 5 drogas. La patente de sólo una de esas 10 drogas continuará teniendo validez dentro de 5 años (Avastin de Roche).

Las 50 principales empresas farmacéuticas han mostrado un enlentecimiento marcado de su crecimiento en 2012 debido al vencimiento de patentes, pagadores agresivos y un entorno duro hacia la aprobación de nuevos

productos⁶. En 2012, estas empresas facturaron 610 mil millones de dólares en la prescripción de productos para humanos, tan sólo un 2,8% más que los 593 mil millones de dólares del año anterior.

Las diez principales crecieron un poco más lento aún, tan sólo un 2,6% y sus ingresos corresponden al 59% de las ventas totales de las 50 principales empresas farmacéuticas (Tabla 1).

Los inversores ya no están a favor de grandes inversiones en I+D y en 2012 el gasto en I+D de las 10 principales empresas apenas se incrementó en un 1,6%.

Con el vencimiento de algunas de las patentes que más ingresos reportan a la industria hay una gran presión sobre las áreas investigación y desarrollo, sobre todo en las principales empresas del sector para lanzar nuevos productos al mercado.

Investigación y ensayos clínicos

En la actualidad, la investigación en los laboratorios de las compañías farmacéuticas centra su interés en el hallazgo de mejores tratamientos oncológicos, de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades infecciosas causadas por virus, afecciones reumatológicas y cardiovasculares. Poca investigación se realiza sobre las enfermedades predominantes de países emergentes.

El proceso de identificar, desarrollar y probar medicamentos innovadores es largo y complejo, puede llevar entre 5 a 16 años y requiere una gran inversión de tiempo, dinero y recursos. El sector farmacéutico intenta actualmente acortar esos plazos para reducir el costo del desarrollo de nuevos productos.

⁶ Wilson, J.R. (2012). Some quality food for thought. *Journal of Clinical Research Best Practices*, Octubre, 1-3.

El proceso de descubrimiento de una droga comienza en laboratorios de investigación en los que se generan y prueban nuevos compuestos o productos biológicos que podrían resultar útiles para el tratamiento de determinada patología. No sólo deben ser drogas eficaces y seguras, sino que también se debe tener en cuenta su costo de producción a gran escala.

Miles de ideas son estudiadas para lograr que unas pocas superen los rigurosos controles y ensayos necesarios. Se considera que de entre 5.000-10.000 compuestos que son descubiertos, 250 llegarían a ser incluidos en estudios pre-clínicos, 5 drogas pasarían ser parte de ensayos clínicos y, finalmente, 1 de esas drogas sería aprobada para su comercialización por la FDA.

El empleo de animales vivos continúa siendo necesario para comprobar la toxicidad y potencial eficacia de nuevas drogas, antes de poder solicitar un permiso para comenzar con ensayos clínicos.

Se considera que un requisito para la producción y distribución de fármacos seguros y eficaces es el establecimiento de organismos gubernamentales de vigilancia compuestos por expertos y con competencia para conceder o negar la autorización a las compañías farmacéuticas para comercializar sus productos, según criterios de calidad de los mismos y seguridad para los pacientes.

Antecedentes

Aunque el uso de diversas sustancias químicas con fines terapéuticos existe desde tiempos remotos, poco se sabía con respecto a la verdadera acción terapéutica ya que tampoco se conocía la fisiopatología de las enfermedades.

A principios del siglo XX, ya se producían fármacos a gran escala y grupos poblacionales cada vez mayores podían acceder a los mismos, apareciendo un mercado regido por las leyes usuales de la oferta y la demanda y, al mismo

tiempo, se comenzaba a requerir una mayor eficacia para los fármacos, conjuntamente con una mayor seguridad en su uso.

En la segunda mitad del siglo XX, empezaron a aparecer regulaciones que obligaban a comprobar, tan inequívocamente como fuera posible, que los fármacos comercializados fueran a la vez eficaces y seguros.

Este tipo de normas tuvo su mayor impulso luego de diversas tragedias como la producida por el elixir de sulfanilamida y la tragedia relacionada con la talidomida.

La sulfanilamida era usada como un antimicrobiano de amplio espectro, comercializado en comprimidos para adultos. Para producir una formulación líquida que pudiera emplearse en pediatría, se disolvió la sulfanilamida en dietilenglicol. En este caso, el medio en el que se disolvió el principio activo era tóxico, causando la muerte de más de 100 personas por falla renal en 1937. El conocimiento de estos hechos disparó el desarrollo de un sistema de autorización de productos por parte de la agencia regulatoria de Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA).

En Europa, el disparador fue la tragedia de la talidomida ocurrida en los años 1960s. Esta tragedia reveló que la nueva generación de drogas sintéticas que revolucionaron la medicina en aquel entonces, podía no sólo curar, sino también provocar daño. La talidomida es un calmante y anti-emético suave que se prescribió a embarazadas a pesar de ser teratogénico. Se estima que como consecuencia de su uso nacieron entre 5.000 y 12.000 niños con malformaciones.

De esta forma, desde la década de los 1960s, se fue instituyendo a nivel mundial la obligación de comprobar tanto la eficacia como la seguridad de las drogas antes de su comercialización.

Ensayo clínico

Un ensayo clínico es una investigación en sujetos humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y fármaco-dinámicos de un producto en investigación, detectar las reacciones adversas de un producto en investigación, y estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el fin de determinar su seguridad y eficacia.

Los estudios realizados *in-vitro* o con animales de laboratorio no resultan suficientes para determinar sin dudas que un fármaco determinado tendrá las características deseadas de eficacia y seguridad en poblaciones humanas. Por esta razón, antes de su posible aprobación, un fármaco debe ser probado en seres humanos, a través de ensayos clínicos con una metodología que distingue tres fases. Los estudios que se llevan a cabo después de su comercialización constituyen una cuarta fase (Figura 1).

Figura 1. Fases de la investigación clínica



Un elemento esencial del ensayo clínico es la existencia de un grupo de comparación o grupo control, que permite probar si el producto en investigación es mejor o no que los ya existentes.

Después de ser diseñado, el protocolo de investigación, debe ser aprobado por un comité de ética y por las autoridades regulatorias pertinentes. Los sujetos que participen del estudio deben conocer sus objetivos, los potenciales riesgos y beneficios y dar su consentimiento informado por escrito.

Los investigadores realizan estudios sobre nuevos tratamientos para conocer su utilidad, el mecanismo de acción del nuevo fármaco, si la eficacia es mayor que otros tratamientos ya disponibles, los efectos adversos del producto en investigación y si son mayores o menores que el tratamiento convencional, si los beneficios esperados superan los posibles eventos adversos y en qué pacientes el nuevo tratamiento sería más útil.

Estudios pre-clínicos

En el desarrollo de un medicamento, los estudios pre-clínicos son todos aquéllos que se realizan in-vitro y/o en animales de experimentación, diseñados con la finalidad de obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos sin exponerlos a riesgos injustificados.

Las pruebas de eficacia no solo implican la observación del efecto propiamente dicho, sino de un estudio fármaco-cinético y fármaco-dinámico tan completo como sea posible. También se estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción del producto en investigación.

En esta fase se realizan estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, y se estudia la posibilidad de producir de mutagénesis, carcinogénesis y/o teratogénesis.

Fases de la investigación clínica

Fase I

Los estudios de investigación clínica de fase I constituyen la administración por primera vez de un nuevo producto en investigación a sujetos humanos para determinar sus acciones farmacológicas, biodisponibilidad, seguridad, tolerabilidad, fármaco-cinética, fármaco-dinamia y, si fuera posible, de obtener evidencia temprana sobre su eficacia. Estos estudios deben fundamentar el uso del producto en Fase II.

El producto en investigación es administrado a un número limitado de voluntarios, generalmente sanos que son cuidadosamente atendidos en una unidad de Fase I donde pueden recibir atención médica durante las 24 horas del día. Siempre se debe dar prioridad al bienestar del sujeto. En ciertas circunstancias, pueden participar pacientes en vez de voluntarios sanos (por ejemplo, cuando se administran drogas para el tratamiento de cáncer o de infección por el virus humano de la inmunodeficiencia).

Estos estudios suelen completarse al cabo de algunos meses, si bien la participación de cada sujeto es de sólo algunos días. Al concluir estos ensayos ya se puede tener una idea general de la máxima dosis tolerada (o segura) así como del perfil de reacciones adversas generales.

Fase II

En los estudios de Fase II ya se administra la droga en estudio a pacientes que tienen la patología para la cual fue desarrollado el compuesto. Cientos de pacientes participan de estos estudios que pueden durar varios meses.

En esta fase se pretende determinar la eficacia del nuevo compuesto así como los rangos de dosis y regímenes de administración apropiados. De ser posible, también, se establecen las relaciones dosis-respuesta, con el objeto de obtener sólidos antecedentes para el diseño de estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

También se puede descubrir información adicional sobre los efectos adversos de la droga. Generalmente participan de los estudios de Fase II pacientes con una forma de la enfermedad relativamente “pura”, de ser posible, sin otras enfermedades intercurrentes y se restringen las medicaciones concomitantes permitidas.

Interacciones entre drogas también son estudiadas en estudios de Fase II, así como fármaco-cinética y fármaco-dinamia (que pueden variar con respecto a lo que fue observado en voluntarios sanos).

Luego de varios estudios de Fase II, con suficiente evidencia de eficacia y sin mayores preocupaciones en relación a seguridad (de la droga misma o por interacción con otras drogas), se toma la decisión de avanzar o no con estudios de Fase III.

Fase III

Los estudios de Fase III son realizados en grandes y variados grupos de participantes con el objetivo de determinar tanto el balance beneficio-riesgo a corto y largo plazo de la o las formulaciones propuestas como el valor terapéutico relativo de manera general. Se exploran el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes y las características especiales de la droga y/o especialidad medicinal como, por ejemplo, las interacciones clínicamente relevantes y los factores modificatorios principales del efecto, tales como la edad.

En estudios de Fase III también pueden participar pacientes con formas más complejas de la patología o un rango de edad más amplio. Estos estudios duran varios años.

Además de verificar la eficacia del medicamento, se busca determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas. En esta fase se obtiene una mejor perspectiva de la relación entre seguridad y eficacia.

Fase IV

Estos estudios se llevan a cabo una vez que la droga ha sido aprobada para su comercialización. Pueden incluir miles de pacientes y tener una duración de meses o años.

Los principales objetivos de estos estudios son estudiar la seguridad y la eficacia de la droga durante un periodo extenso de tiempo en una amplia población. Permiten identificar reacciones adversas que tienen una baja incidencia o que aparecen a largo plazo y no habían podido ser detectadas durante los estudios de Fase I-III.

También conocidos como estudios de fármaco-vigilancia, éstos consisten en el seguimiento del fármaco después de que ha sido comercializado. Se busca básicamente la detección de toxicidad previamente insospechada, así como la evaluación de la eficacia a largo plazo.

Aspectos éticos de los ensayos clínicos

Los criterios éticos son indispensables dentro de todo ensayo clínico. Los participantes deben estar informados y dar su consentimiento informado por escrito cuando son incluidos en de un ensayo clínico. Los sujetos deben estar advertidos de los eventuales riesgos de una forma exhaustiva.

Antes de comenzar a incluir sujetos en un ensayo clínico, el protocolo de investigación debe ser aprobado por el comité de ética en investigación así como por las autoridades regulatorias competentes. El comité de ética verificará el interés científico y médico del estudio, la relación riesgo/beneficio, la conformidad con las buenas prácticas metodológicas y las relaciones financieras entre los investigadores y el patrocinador del estudio que, cuando existan, deben ser anunciadas de forma tal de evitar posibles conflictos de interés.

Los resultados de la investigación deben tener la probabilidad de promover mejoras en la salud, el bienestar o el conocimiento de la población. El requisito

de que la investigación clínica sea valiosa asegura a los sujetos de investigación que no serán expuestos a riesgos sin la probabilidad de algún beneficio personal o social.

CAPÍTULO III: MONITOREO

Marco regulatorio

La investigación clínica está regulada por normas internacionales y nacionales.

La Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH por sus siglas en inglés, *International Conference on Harmonisation*) es un organismo multinacional cuyo objetivo es formular recomendaciones sobre las formas de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y los requisitos para el registro y la aprobación de nuevos medicamentos de uso humano.

Las Buenas Prácticas Clínicas (GCP por sus siglas en inglés, *Good Clinical Practice*) constituyen un estándar internacional de calidad, ética y científica para el diseño, la realización, el registro y las pruebas que involucran la participación de sujetos humanos. ICH-GCP establece los requisitos específicos para los diseños de ensayos clínicos.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional de Argentina, creado en 1992. ANMAT tiene alcance sobre los procesos de autorización, registro, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos que se utilizan en medicina, alimentación y cosmética humana.

La Disposición 6677/2010 de ANMAT aprueba el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica y ésta es la normativa que regula la investigación clínica a nivel nacional en Argentina. En algunas provincias, también existen normativas provinciales que deben seguirse en cada una de esas jurisdicciones.

Tanto las normas internacionales como las nacionales establecen la necesidad de que los ensayos clínicos sean debidamente monitoreados. El objetivo del monitoreo es verificar que:

- a- Los derechos y el bienestar de los sujetos humanos sean protegidos.
- b- Los datos de los ensayos reportados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- c- La investigación se conduzca de acuerdo al protocolo aprobado y a los requisitos del comité de ética en investigación, ICH-GCP y de la autoridad regulatoria competente.

El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico. Para ello, debe seleccionar monitores que posean el conocimiento científico y/o clínico adecuado para la tarea y capacitarlos. Además, el patrocinador debe establecer y documentar en un plan la naturaleza y el alcance del proceso de monitoreo, basándose en consideraciones tales como el objetivo, diseño, número de participantes y variables a medir.

Monitoreo tradicional

La forma tradicional de monitorear ensayos de investigación clínica es monitoreando el 100% de los datos generados en los centros de investigación, con visitas frecuentes del monitor a los hospitales y clínicas donde los investigadores conducen el estudio clínico.

La industria farmacéutica enfrenta desde hace algunos años problemas de incrementos de costos y retrasos en el desarrollo de nuevas drogas. De forma creciente se han internacionalizado los estudios clínicos con la intención de reclutar más rápidamente la cantidad de sujetos necesarios para alcanzar los objetivos de los protocolos de investigación. Sin embargo, esa estrategia ha conducido a un aumento de costos y a adaptarse a nuevos contextos regulatorios, de negocios y de estándares de cuidado de la salud. Por otro lado,

los protocolos se han complejizado y ha aumentado la tercerización de varios de los procesos que constituyen la investigación clínica, fragmentando roles y, muchas veces, sin definir una clara distribución y coordinación de las tareas.

Nuevos modelos de monitoreo

En agosto de 2011, la agencia regulatoria de Estados Unidos, FDA, publicó una guía borrador llamada “*Oversight of Clinical Investigators – A Risk-Based Approach to Monitoring*” en la que indica que varias técnicas y tecnologías, incluyendo la captura electrónica de datos, pueden incrementar la utilización del monitoreo remoto o centralizado y reducir la necesidad de revisar el 100% de los documentos fuente. De esta manera, la FDA sugiere que, a través del análisis de datos, pueden encontrarse distribuciones anormales o indicadores de desempeño que permitan reducir la cantidad de visitas de monitoreo a los centros de investigación e, incluso, mejorar la calidad de los datos en general, orientando el monitoreo a centros específicos, identificados como los de mayor riesgo. De esta forma, en vez de visitar todos los centros con la misma frecuencia, se intensificaría el monitoreo en aquellos centros en los que se identificaron potenciales problemas y, a su vez, se realizaría un monitoreo específico, orientado a esas áreas previamente identificadas.

Al mismo tiempo, la agencia regulatoria europea, *European Medicines Agency (EMA)*, publicó, en agosto de 2011, un documento borrador llamado “*Reflection paper on risk based quality management in clinical trials*” en el que describe la realidad actual de la investigación clínica y su contexto:

- a. Altos costos y recursos limitados;
- b. Presión de inversores para acortar los plazos que llevan a la aprobación de una nueva droga;
- c. Fragmentación de roles entre el patrocinador y varias empresas a las que terceriza partes del proceso, a veces sin una clara distribución y coordinación de tareas;
- d. Internacionalización de los proyectos de investigación clínica;

- e. Aversión al riesgo de la sociedad y sus instituciones, públicas y privadas, que lleva a una mitigación de riesgo desproporcionada;
- f. Resistencia a la implementación y aceptación de nuevos enfoques o tecnologías;
- g. Contexto regulatorio sobre-interpretado o malentendido, que resulta en la falla para alcanzar su real intención.

En un artículo publicado en julio de 2012, Lisa Henderson se pregunta si el monitoreo basado en riesgo sería “riesgoso” para los patrocinadores. Había pasado un año de la publicación de los borradores de las guías de la FDA y la EMA y los patrocinadores y las organizaciones de investigación por contrato (CROs) continuaban examinando los documentos y discutiendo cuál sería la mejor forma de avanzar en la implementación del monitoreo basado en riesgo.

Si bien las visitas frecuentes a los centros de investigación por parte de los monitores así como la revisión del 100% de los datos constituyen una tarea compleja y extremadamente cara, ha sido la forma que la industria farmacéutica consideró apropiada para mitigar el riesgo de presentar datos a las agencias regulatorias que pudieran ser rechazados por considerar que la actividad de monitoreo fue insuficiente o que la calidad de los datos no era la apropiada. De hecho, la guía anterior de la FDA sobre monitoreo de estudios clínicos publicada en 1988 mencionaba que la forma más eficaz para supervisar una investigación era la de mantener el contacto personal entre el monitor y el investigador durante toda la investigación⁷. Cabe mencionar que, por aquel entonces, los medios de comunicación disponibles entre los centros y los patrocinadores eran mucho más limitados que actualmente⁸.

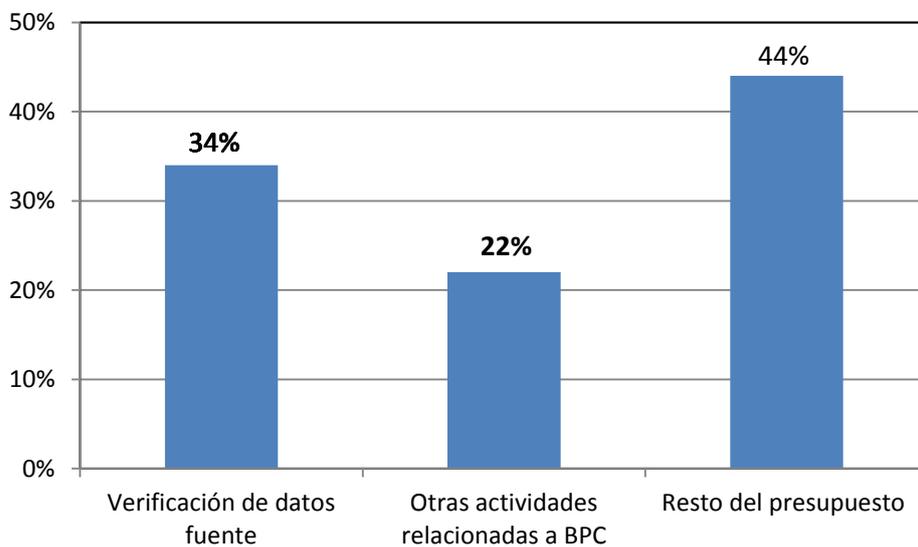
Según menciona Kenneth Getz, a principios de 2011 se publicaron varios artículos en los que cuestiona la efectividad y el impacto de la verificación del 100% de los datos generados en los centros de investigación clínica. En esos trabajos se menciona que la verificación de los documentos fuente cuesta a las

⁷ US FDA. (1988). Guidance for the Industry: Guideline for the Monitoring of Clinical Investigations, Enero.

⁸ Henderson, L. (2012). Risk-based monitoring risky for sponsors? Applied Clinical Trials, Julio 2012.

compañías farmacéuticas un tercio del presupuesto destinado a ensayos de fase III fundamentales para solicitar la autorización de comercialización de una droga (Figura 2). También se menciona que, empleando un enfoque basado en riesgo para reducir el número de visitas de monitoreo a los centros y los datos verificados, permitiría ahorrar a las compañías farmacéuticas 3 a 5 mil millones de dólares por año⁹.

Figura 2. Distribución del presupuesto de estudios de Fase III



BPC: Buenas Prácticas Clínicas

Fuente: Getz, K. (2011). Low hanging fruit in the fight against inefficiency. Applied Clinical Trials, Marzo.

Sin embargo, la mayoría de los patrocinadores aún eran reacios a usar alternativas al 100% de la verificación de datos fuente. Ningún patrocinador quería encontrarse en una situación en la cual la FDA o la EMA encontrarán errores en los datos de estudios clínicos o inconsistencias. Por lo tanto, las prácticas de monitoreo de estudios y de verificación de datos fuente se basan en la interpretación más conservadora de las ICH-GCP, considerando que así se aseguran la validez y la integridad de los datos clínicos.

⁹ Getz, K. (2011). Low hanging fruit in the fight against inefficiency. Applied Clinical Trials, Marzo. Disponible en: <http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=711311>

Por otro lado, las regulaciones no especificaban cómo debía conducirse el monitoreo ni requerían determinada metodología de revisión de datos.

Finalmente, en la guía borrador publicada por la FDA en agosto de 2011 se plantea cómo los patrocinadores deberían diseñar sus modelos de monitoreo de forma racional e identifica nueve factores que los patrocinadores deberían examinar durante la evaluación de riesgos:

1. Complejidad del diseño del estudio: adaptativos, estratificados, titulaciones de dosis complejas, estudios con partes no ciegas;
2. Tipos de puntos finales: puntos finales más subjetivos pueden requerir una evaluación *in-situ*;
3. Complejidad clínica de la población en estudio: asegurar la adecuada protección de personas seriamente enfermas, vulnerables;
4. Geografía: diferentes estándares de prácticas médicas, menor infraestructura clínica;
5. Experiencia relativa del investigador clínico y del patrocinador con ese investigador;
6. Captura electrónica de datos;
7. Seguridad relativa del producto en investigación;
8. Etapa del estudio: monitoreo más intensivo durante etapas iniciales del ensayo;
9. Cantidad de datos.

Antes del advenimiento de la captura electrónica de datos, los datos eran recolectados en formularios de datos clínicos (CRFs por sus iniciales en inglés, Case Report Form) en papel. Los formularios en papel eran enviados a un centro de gestión de datos para su ingreso a la base de datos del estudio. Es decir que el ingreso de los datos al sistema no era inmediato y el patrocinador o la CRO tal vez sólo recibirían los formularios varias semanas después de que un sujeto hubiera completado la visita en el centro de investigación. Por lo tanto, los errores podían permanecer sin ser detectados durante mucho tiempo, tanto como para potencialmente amenazar o al menos retrasar el resultado de un ensayo. La falta de acceso a los datos era la razón principal por la que un

patrocinador o una CRO necesitaba enviar monitores a realizar visitas de monitoreo frecuentes para verificar los documentos fuente y confirmar que se seguían las buenas prácticas clínicas. El monitoreo intensivo era esencial para el éxito del ensayo clínico.

La FDA reforzó esa visión del monitoreo a través de una guía publicada en 1988: “*Guideline for Monitoring Clinical Investigation*”. En esta guía se indicaba que la forma más efectiva de monitorear un estudio era mantener contacto personal entre el monitor y el investigador a lo largo de la investigación clínica. Este proceso de monitoreo no cambió demasiado con el uso temprano de la captura electrónica de datos. Se tenía un pie en la tecnología moderna mientras que el otro permanecía en las prácticas tradicionales.

Lo que sirvió de estímulo para revisar las prácticas de monitoreo fue el incremento de los costos de los estudios clínicos a medida que se incluían más sujetos, en más centros de investigación y en un área geográfica más extensa. La captura electrónica de datos y los sistemas de manejo de ensayos clínicos proveerían la información necesaria para guiar y ajustar las tareas de monitoreo. Estas tecnologías facilitarían la evaluación en tiempo real de la situación de un estudio y de un centro en particular¹⁰.

A partir de la publicación de la nueva guía borrador sobre monitoreo basado en riesgo, la FDA alienta tener mayor confianza en las prácticas de monitoreo centralizado poniendo menor énfasis en el monitoreo en los centros de investigación. Sin embargo, recomienda conducir al menos una visita de monitoreo por centro de investigación clínica durante etapas tempranas del estudio para evaluar sus procesos y controlar la generación y registro de datos fuente.

El hincapié sigue estando en analizar el impacto de las actividades sobre la seguridad de los sujetos, la integridad de los datos y el cumplimiento de las regulaciones.

¹⁰ Morrison, R. (2013). Risk-based monitoring: key to pharma survival in 2013. The CenterWatch Monthly, Febrero. Disponible en: http://comprehend.com/CenterWatchMonthly_February%202013.pdf

La experiencia indica que las visitas frecuentes a los centros de investigación y la verificación del 100% de los datos fuente no garantizan la buena calidad de los datos ni una mayor protección de los sujetos mientras que incrementa significativamente los costos.

Algunas empresas farmacéuticas y CROs han estado implementando modelos que podrían alinearse al monitoreo basado en riesgo: monitoreo reducido, monitoreo disparado por alertas, monitoreo dirigido, y monitoreo centralizado. Una de las consecuencias de la publicación de estas guías borrador podría ser la aceleración del uso de estos enfoques no tradicionales. Las visitas a los centros de investigación ocurrirían dónde y cuándo fueran necesarias. Por lo tanto, el proyecto de guía de la FDA validaría los modelos actuales y aportaría una visión hacia el futuro, balanceando la eficiencia y la calidad en el monitoreo de ensayos clínicos¹¹.

La rápida evolución de la innovación y los avances de la tecnología permitirían que un mayor porcentaje del monitoreo fuera realizado de forma electrónica. La FDA prevé que el monitoreo centralizado hará provecho de la tecnología para ayudar a garantizar la consistencia, identificar centros de alto riesgo y disparar alertas que permitan una rápida respuesta frente a distribuciones inusuales de los datos¹².

El éxito del monitoreo basado en riesgo comenzaría con un pensamiento basado en riesgo que consistiría en reunir a expertos de distintas áreas (médicos, bioestadísticos, personal de gestión de datos y de áreas operativas) durante las etapas más tempranas del diseño y la planificación de un ensayo clínico. Las discusiones deberían abordar riesgos tanto científicos como operativos de forma tal de recomendar un modelo de monitoreo adaptado para ese estudio en particular. El modelo de monitoreo debería tomar en cuenta el tipo, frecuencia e intensidad de monitoreo necesarios para garantizar la seguridad de los participantes, la integridad de los datos y la calidad¹⁰.

¹¹ Sax, A. (2012). Risk-based monitoring: the new regulatory landscape, and conjectures on the future of clinical trial execution. *Journal for clinical studies*, 26-33.

¹² Pratt, T. (2012). Risk-based approach to monitoring. *Applied Clinical Trials*, January, 50.

Los centros de investigación no son todos iguales, se diferencian en cuanto a su experiencia, capacidad y potencial de reclutar pacientes. Estas diferencias se corresponden con una variabilidad en el riesgo de los centros. Además, la situación de un centro puede variar con la rotación de personal, un aumento no anticipado en la tasa de reclutamiento, aparición de patrones no esperados de eventos adversos o falta de respuesta y apoyo adecuado por parte del patrocinador o de la CRO. Estos cambios hacen que resulte esencial reevaluar el riesgo de los centros de investigación y ajustar el monitoreo requerido.

Una completa verificación de los datos de criterios de elegibilidad y de eventos adversos es necesaria ya que se relaciona a la seguridad de los sujetos, así como los datos relacionados a los puntos finales primarios. Las variables que requieren un 100% de verificación deberían estar claramente indicadas en los protocolos y en el plan de monitoreo de cada estudio.

Brand y Shugarts sostienen que una mayor centralización del monitoreo sería posible si el monitor pudiera acceder a los datos ingresados en el formulario de datos clínicos electrónico (eCRF) y los documentos fuente de forma electrónica. Sin embargo, la verificación de datos del eCRF originados en historias clínicas en papel requiere que ese documento fuente en papel sea revisado. Esos documentos podrían ser escaneados y enviados a través de un sitio Web seguro o de una red virtual privada. Sin embargo, surgen cuestionamientos en cuanto a la seguridad y la privacidad dado que esos documentos fuente contienen datos personales de los sujetos que participan de la investigación clínica (nombre, fecha de nacimiento, número de historia clínica, etc.). Los comités de ética podrían solicitar adecuada prueba de que la privacidad y la confidencialidad sean protegidas y que el acceso a los datos escaneados, su transmisión y almacenamiento estén claramente definidos. De esa forma, una tecnología adecuada y salvaguardas deben ser implementadas y validadas¹³. En base a estos cuestionamientos, pareciera que esta verificación remota de datos fuente no podría ser implementada en el corto plazo.

¹³ Brand, S. y Shugarts, P. (2012). Risk-based monitoring: maximizing efficiency while maintaining .quality. Kai Research, Febrero, 2-4.

Si fuera posible recopilar dato usando la extracción de elementos seleccionados, libre de identificadores personales, directamente de una historia clínica electrónica produciría una base de datos del ensayo clínico sin el ingreso manual de datos. Se avanzaría entonces hacia un futuro en el cual los sistemas de historias clínicas electrónicas reemplazarían a un sistema de captura de datos electrónica dedicado a ensayo clínico. Sin embargo, por ahora este escenario no parece reflejar la realidad actual de la investigación clínica en Argentina.

Actualmente, el monitoreo centralizado es una suerte de híbrido compuesto por una revisión centralizada de los datos ingresados a través del eCRF, y un monitoreo *in-situ*.

Una vez que el monitoreo centralizado esté maximizado, una visita inicial al centro sería necesaria para verificar que el centro esté preparado para iniciar el estudio y que el personal del centro está entrenado correctamente. Una visita subsiguiente debería confirmar que los procesos se conducen de forma correcta, que se contabiliza el producto en investigación y que los documentos se guardan de acuerdo a lo requerido por el protocolo.

Los planes de monitoreo deberían cubrir lo siguiente:

- Elementos de los datos que requieren el 100% de verificación (puntos finales, seguridad, etc.);
- Complejidad del estudio: a mayor complejidad, mayor riesgo;
- Factores que pueden afectar el nivel de riesgo:
 - o Experiencia de los centros y de su personal,
 - o Tipo de producto en investigación,
 - o Eventos adversos inesperados,
 - o Etapa del estudio: procedimientos realizados pueden variar en distintos periodos del protocolo,
 - o Vulnerabilidad de la población,
 - o Tasa de terminaciones tempranas,
 - o Rotación del personal;

- Visitas de monitoreo requeridas y cuáles serían llevadas a cabo en todos los centros (visita de inicio, luego del primer sujeto reclutado, visita de cierre).

Mientras algunos de los indicadores de riesgo pueden ser cuantitativos como la tasa de eventos adversos, otros son más cualitativos como la falta de respuesta del personal del centro o una respuesta lenta o inadecuada.

El monitoreo basado en riesgo es un enfoque en respuesta a la innovación tecnológica para tomar decisiones de control de calidad. Se puede usar la información disponible de forma centralizada para tomar decisiones sobre dónde debe estar puesto el foco de las tareas de monitoreo. Este enfoque permitiría disminuir costos y tiempo y aun así, proveer datos de alta calidad.

CUERPO EMPÍRICO

Como se mencionó en la introducción, a los fines de la presente investigación se llevaron a cabo: a) una revisión de la bibliografía académica, de publicaciones virtuales sobre investigación clínica, revisión de páginas de internet de empresas farmacéuticas y de organizaciones de investigación clínica por contrato; b) entrevistas a referentes de la investigación clínica en Argentina de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), comités de ética en investigación, patrocinadores y organizaciones de investigación por contrato (CROs); y, c) encuestas dirigidas a investigadores clínicos.

La entrevista como técnica de investigación

La entrevista es una técnica de recolección de información de tipo cualitativo¹⁴. Dicha información se obtiene a través de un proceso de comunicación oral en el transcurso del cual el entrevistado responde a interrogantes planteados por el entrevistador, previamente diseñados en función de las dimensiones que se pretenden estudiar. La información no se transmite en un solo sentido, es decir que implica un sistema de comunicación interpersonal que integra tanto al entrevistador como al entrevistado. Gracias a ese contexto interactivo, se logra un estado de confianza con el entrevistado que permite conocer, además de las respuestas, el estado de ánimo y el ambiente del entrevistado. La entrevista permite un acercamiento directo a los individuos.

Las entrevistas pueden ser estructuradas, no estructuradas o semi-estructuradas. Son estructuradas cuando se ha determinado de antemano qué información se va a recoger y las preguntas se coordinan según un guion realizado de forma secuenciada y dirigida.

¹⁴ Balcázar Nava, P., González Arratia Gómez Funes, N.I., Gurrola Peña, G., Myosén Chimal, A. (2006). Investigación cualitativa, Febrero. Editora Milenio S.A.

La entrevista no estructurada no requiere la realización de un guion previo, se plantean preguntas abiertas y la información que se obtiene de ella es el resultado de la construcción a partir de las respuestas del entrevistado.

En las entrevistas semi-estructuradas, las primeras preguntas marcan el destino a tomar en las siguientes. Las entrevistas semi-estructuradas aportan más riqueza informativa que las estructuradas ya que permiten obtener información más completa, modificando el orden de las preguntas, la forma de encabezarlas y su formulación, pudiendo profundizar en un tema dado.

En el presente trabajo de investigación se llevaron a cabo entrevistas semi-estructuradas incluyendo preguntas ya elaboradas que permitieron conocer el punto de vista de los distintos entrevistados sobre determinados temas, pero a su vez dando fluidez a la conversación y flexibilidad en la obtención de información. Los resultados de las entrevistas guardan la confidencialidad de la fuente ya que así fue acordado con los entrevistados.

Los los siguientes actores de la investigación clínica en Argentina fueron entrevistados en el marco de esta tesis:

- ANMAT
 - Dirección de Evaluación de Medicamentos
- Comités de ética en investigación
 - Abogado
 - Bioquímico
- Patrocinadores
 - Gerencia Médica
 - Gerencia de Monitores
 - Gerencia de Operaciones Clínicas
 - Dirección de Investigación y Desarrollo
- Organizaciones de investigación por contrato
 - Gerencia de proyectos
 - Vice-presidencia

La encuesta como técnica de investigación

La encuesta es una técnica de investigación que permite conocer las opiniones, actitudes y valoraciones de una población por medio de un cuestionario que se aplica a un reducido grupo de sus integrantes al que se denomina “muestra”. En tanto método de investigación, la encuesta, según Buendía, es el método capaz de dar respuestas tanto en términos descriptivos como en relación a variables, tras la recolección de información sistemática, según un diseño previamente establecido que asegure el rigor de la información obtenida¹⁵.

En el presente trabajo de tesis, se eligió la encuesta muestral, de tipo explicativa, de diseño transversal y auto-administrada como técnica de recolección de datos, para relevar información de una muestra de investigadores clínicos sobre distintos aspectos relacionados a modelos alternativos de monitoreo. Es decir que se recabó la opinión de la muestra poblacional en un momento dado, puntual, para conocer el estado actual del tema investigado.

Una de las propiedades de la encuesta es la capacidad de ésta para proyectar los resultados obtenidos de una muestra a la población de la que ha sido extraída. La encuesta utilizada en este trabajo fue preparada en el sitio de internet *surveymonkey.com* y el enlace a la misma fue enviado a investigadores clínicos a través de un email personalizado y distribuido por colegas que trabajan en distintos campos de aplicación de la investigación clínica. Es decir que se trató de un muestreo no probabilístico.

El cuestionario contó con 10 preguntas (Anexo A) de opción múltiple, dicotómica y también con algunas preguntas abiertas.

Antes de comenzar a distribuir la encuesta se realizó una prueba con un investigador para comprobar la adecuada presentación y formato de las preguntas, su comprensión, la correcta distribución del cuestionario y la duración de la prueba.

¹⁵ Buendía, L., Colás, P. y Hernández, F. (1998). Métodos de Investigación en Psicopedagogía. Madrid: McGraw-Hill.

Las preguntas de la encuesta fueron diseñadas para medir variables de la investigación con la intención de generalizar el resultado a la población de investigadores clínicos de Argentina, recogiendo las opiniones de esa muestra en particular.

Entrevistas – Resultados y discusión

Desde la Dirección de Evaluación de Medicamentos de ANMAT se explicó que el marco normativo de la Disposición 6677/2010¹⁶ no se expide sobre cómo debe ser el monitoreo. Sí se lo menciona como una responsabilidad del patrocinador: “El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo”.

ANMAT tiene una posición abierta sobre el monitoreo basado en riesgo ya que llevaría a una optimización de los recursos haciendo que el monitor se enfoque en los verdaderos problemas detectados, sin “ruido de fondo”; es decir que los monitores revisarían menos datos con mayor precisión.

Se consideró que es plausible en un entorno en el que los comités de ética en investigación se fortalezcan y los investigadores tomen plena responsabilidad sobre los datos generados en su centro. Según indica la Disposición 6677/2010, “el comité de ética en investigación debe asegurarse que se cumplen los requisitos éticos aplicables durante toda la realización del estudio, mediante un mecanismo de monitoreo a los investigadores”. Este monitoreo llevado a cabo por los comités de ética es un proceso aún incipiente en Argentina.

Además, sostuvo que la verificación del 100% de los datos no evita que se produzcan serios desvíos. Con el monitoreo basado en riesgo se podrían direccionar recursos hacia donde realmente está el problema, haciendo que los

¹⁶ ANMAT Disposición 6677/2010. Disponible en:
http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf

controles sean más efectivos. No se lo ve como un recorte de gastos sino como una forma de no malgastar recursos, apuntando a la eficiencia.

En cuanto a los riesgos asociados a la implementación de estos nuevos modelos de monitoreo, desde ANMAT se sostuvo que podría ser percibido por los investigadores como un control más laxo o una relajación de las normas. Para evitarlo, sugirió ir sensibilizando de a poco al entorno local y comenzar con su implementación de forma gradual, sin apresurarse, con estudios de bajo riesgo y con centros de investigación que puedan adaptarse fácilmente a esta modalidad. Sería perjudicial que los primeros estudios monitoreados bajo esta modalidad tuvieran un mal resultado y que se instalase entre los monitores, los investigadores, los comités de ética y las autoridades regulatorias que se trata de un modelo que no funciona.

Si bien ANMAT ha recibido consultas de patrocinadores de forma individual sobre su posición frente al monitoreo basado en riesgo, no han recibido una consulta formal de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) o de la Cámara Argentina de Organizaciones de Investigación por Contrato (CAOIC) al respecto.

En la primera entrevista realizada, un gerente de monitores de una empresa farmacéutica multi-nacional indicó que esa empresa formaba parte de TransCelerate BioPharma Inc., una organización sin fines de lucro fundada por diez compañías farmacéuticas líderes, en septiembre de 2012. El foco de TransCelerate es acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos, logrando que el proceso del ensayo clínico resulte más eficiente. Luego de un extenso proceso de evaluación, TransCelerate decidió avanzar en cinco proyectos de colaboración, entre ellos, el desarrollo de un enfoque estandarizado para un monitoreo de alta calidad y basado en riesgo, para mejorar la seguridad de los pacientes y asegurar la calidad de los datos.

La intención de ese proyecto de TransCelerate es desarrollar un estándar de monitoreo basado en riesgo para la industria que permita mejorar la seguridad de los sujetos y garantizar la calidad de los datos de los ensayos clínicos. Los resultados esperados son:

- Alcanzar un marco y un enfoque estándares para el monitoreo basado en riesgo incluyendo herramientas y disparadores comunes para identificar el riesgo;
- Definir criterios de categorización para ensayos de riesgo bajo, medio y alto.
- Acordar un enfoque validado y probado a través de pruebas piloto y examinados por las agencias regulatorias;
- Difundir el concepto a través de publicaciones y presentaciones en congresos.

Los otros cuatro proyectos de TransCelerate son:

- Calificación y formación compartida de centros de investigación;
- Portales comunes para el acceso de investigadores;
- Eficacia en los estándares de datos clínicos;
- Drogas empleadas como comparadores en los ensayos clínicos.

Las diez compañías farmacéuticas que fundaron TransCelerate BioPharma Inc. son: AbbVie (Abbott), AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, y Sanofi. El 15 de abril de 2013 se unieron a TransCelerate otras seis empresas farmacéuticas: Astellas, Biogen, Braeburn, Serono (Merck), Forest y Onyx.

Este crecimiento de TransCelerate fortalece las iniciativas llevadas a cabo por esta organización para acelerar el desarrollo de nuevos fármacos e indica que la industria farmacéutica se está alineando alrededor de estrategias que le permitan adaptarse al nuevo entorno mundial de la salud; siendo una de ellas el monitoreo basado en riesgo.

A nivel local, este gerente también mencionó que CAEMe está discutiendo la implementación del monitoreo basado en riesgo en Argentina. De acuerdo a las respuestas de los entrevistados, algunos de los miembros de CAEMe están llevando a cabo pilotos en los que se está aplicando el monitoreo basado en riesgo mientras que otros ya tienen experiencia en monitoreo remoto y monitoreo reducido, pero aún no lanzaron estudios monitoreados bajo monitoreo basado en riesgo. Es decir que esta problemática también es

considerada válida por la industria farmacéutica local. Ninguno de los entrevistados manifestó conocer cuál es la posición de ANMAT en relación al monitoreo basado en riesgo.

A través de la información recabada en las entrevistas también se desprendió que varias de las farmacéuticas ya estaban conduciendo estudios de investigación clínica con monitoreo reducido en los que se monitoreaban, por ejemplo, los criterios de inclusión y exclusión para ver si el sujeto fue correctamente incluido en el estudio, los eventos adversos serios y los puntos finales. Esta *verificación de datos fuente por variables* no resulta una real disminución de la carga laboral del monitor en su visita al centro de investigación ya que para verificar, por ejemplo, si los eventos adversos serios fueron correctamente reportados, el monitor necesita leer toda la historia clínica correspondiente a ese sujeto.

El gerente de proyectos de una CRO que fue entrevistado manifestó que en el modelo que ellos están desarrollando prefieren la *verificación de datos fuente basada en la transcripción*, en el cual se verifica si determinados datos fueron correctamente transcritos del documento fuente al formulario de datos clínicos electrónico (eCRF). Para identificar cuáles son los datos cuya transcripción debería verificarse, se empleará una metodología estadística y algoritmos pertinentes.

Al consultar a los entrevistados sobre la posibilidad de emplear el monitoreo basado en riesgo en cualquier tipo de estudio, en general coincidieron en que no debería ser empleado en estudios de fase I, oncológicos en los que se enrola un número pequeño de pacientes por centro por mes, pediátricos, de medicina personalizada o con riesgo científico o médico.

Los entrevistados mencionaron que uno de los parámetros a tener en cuenta en la asignación de riesgo debe ser la experiencia del centro de investigación, la del personal del estudio y la del monitor.

Todos los entrevistados coincidieron en que las historias clínicas en papel continuarán siendo usadas por mucho tiempo en Argentina, no resultando por

ahora posible realizar una verificación centralizada de datos fuente por acceso remoto a los eCRF y a historias clínicas electrónicas.

Para que el monitoreo basado en riesgo sea posible, las empresas farmacéuticas y las organizaciones de investigación por contrato deben realizar modificaciones y actualizaciones no sólo a sus procedimientos operativos estándares sino también a los sistemas de gestión de ensayos clínicos y a los sistemas de captura electrónica de datos.

Algunas empresas ya tienen herramientas tecnológicas disponibles que hacen que hoy pueda pensarse en el monitoreo basado en riesgo: los portales de los laboratorios centrales dan más visibilidad a los resultados de laboratorio y permiten que el monitor sepa qué muestras fueron tomadas en tiempo real; los eCRF y nuevos sistemas permiten ver tendencias, planificar y priorizar visitas a los centros de investigación y aprovechar mejor el tiempo durante el cual el monitor está en el centro. Algunos de los entrevistados manifestaron que su empresa aún está trabajando en el desarrollo de estas herramientas tecnológicas por lo que aún no podrían implementar el monitoreo basado en riesgo. Esto coincide con lo que menciona Korieth quien sostiene que, dado que los sistemas de gestión de ensayos clínicos y los sistemas de captura electrónica de datos en gran parte fueron desarrollados para apoyar el 100% de revisión de datos fuente, los proveedores de tecnología deberán mejorar sus sistemas para permitir el monitoreo basado en riesgo antes de que pueda adoptarse de forma generalizada los enfoques alternativos de monitoreo¹⁷. Al ser un área nueva, algunos patrocinadores deberán ser los pioneros y abrir el camino, asumiendo riesgos de forma controlada. A medida que las primeras empresas logren presentaciones exitosas con el nuevo enfoque, la industria seguiría ese camino¹⁸.

Al ser consultado sobre el potencial ahorro que generaría el monitoreo basado en riesgo a la industria farmacéutica, el vice-presidente de una CRO mencionó

¹⁷ Korieth, K. (2011). The High Cost and Questionable Impact of 100% SDV. The CenterWatch Monthly, Febrero, 15-17.

¹⁸ Halloran, L. (2013). Risk-based monitoring: All talk and no action? Life Science Leader, Marzo. Disponible en: <http://www.lifescienceleader.com/magazine/past-issues3/item/4428-risk-based-monitoring-all-talk-and-no-action>

que, por un lado, se reducirían los costos ya que se reducirían los viajes a los centros de investigación y que, por otro lado, aumentarían los costos en términos, por ejemplo, de llamados telefónicos (visitas de monitoreo centralizadas cada 2 a 4 semanas) o de revisión centralizada de indicadores de riesgo. Sin embargo, se espera que, en términos generales, se vea una disminución general de los costos asociados al monitoreo de ensayos clínicos. Esta opinión coincide con el trabajo de Getz en el que menciona que la implementación de modelos de monitoreo basado en riesgo, permitiría ahorrar a las compañías farmacéuticas 3 a 5 mil millones de dólares por año¹⁹.

Aún no hay certeza entre las empresas farmacéuticas y las CROs sobre cómo se realizará la gestión de los datos, el análisis de los indicadores de calidad y la consiguiente visita a los centros de investigación. Algunos mencionaron que el análisis se realizaría de forma centralizada y el monitor recibiría información sobre qué visita realizar y qué datos verificar; otros indicaron que el equipo de gestión de datos trabajaría junto al monitor y en conjunto tomarían las decisiones sobre cuáles serían los centros a visitar y qué datos deberían ser monitoreados en cada centro; mientras que otros señalaron que el gerente del proyecto será quien realice la revisión y análisis de datos.

Una de las mayores dificultades identificadas para implementar el monitoreo basado en riesgo sería la resistencia al cambio por parte de monitores y de investigadores. Algunos entrevistados consideraron que será muy importante la gestión del cambio. Los centros de investigación están muy acostumbrados a recibir ayuda por parte de los monitores cuando los visitan, por ejemplo, para mantener las carpetas regulatorias completas y ordenadas. Esto ya no será posible con el esquema del monitoreo basado en riesgo por lo que se deberá contar con centros profesionalizados capaces de trabajar con mayor independencia y cumpliendo con las regulaciones correspondientes y con el protocolo en particular. Los investigadores deben asumir la responsabilidad de sus datos. En este punto coincidió también el abogado entrevistado que es

¹⁹ Getz, K. (2011). Low hanging fruit in the fight against inefficiency. Applied Clinical Trials, Marzo. Disponible en: <http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=711311>

miembro de un comité de ética en investigación. Dos de los entrevistados en el marco de este trabajo de tesis eran miembros de comités de ética en investigación. Ninguno de ellos estaba al tanto de las guías borrador publicadas por la FDA y la EMA en 2011. No resultó extraña esta observación ya que los comités de ética en investigación no tienen responsabilidad sobre el monitoreo que realiza el patrocinador ni reciben en ningún momento, copia del plan de monitoreo. Sin embargo, al explicarle el contenido de estos documentos a uno de ellos, él consideró que resultaría positivo el llamado a la responsabilidad del centro de investigación clínica que tendría que auto-controlarse, empoderando al investigador para que se haga responsable de sus propios actos. Si aumenta la seguridad de los sujetos disminuyendo los esfuerzos, sería una iniciativa positiva a la vista de este miembro de un comité de ética en investigación. Por otro lado, el riesgo que identificó fue que el control podría ser más laxo y extemporáneo, al ser menos frecuente.

Dos de los entrevistados tenían experiencia en pruebas piloto en ensayos de investigación clínica en los que se emplearon esquemas de monitoreo basado en riesgo. En ambos casos se analizaron indicadores a nivel central y se indicaba al monitor qué debía monitorear. Los dos indicaron que esto generaba confusión entre los monitores. Hubo resistencia por parte de los monitores, quienes pedían ir más seguido a los centros. Tuvieron que hacerse algunas visitas por fuera del esquema del plan de monitoreo para revisar la carpeta regulatoria en los centros de investigación y en algunos casos, directivos hicieron visitas para revitalizar las relaciones con los investigadores y mejorar el reclutamiento de sujetos. Por otro lado, informaron que las visitas de cierre de esos centros fueron muy complejas y que se pudo completar las carpetas regulatorias de los centros de investigación al final del estudio gracias a que la documentación fue muy bien mantenida a nivel central.

Algunos manifestaron preocupación frente a la disminución de la frecuencia de visitas de monitoreo a los centros:

1. El enrolamiento podría verse afectado por la pérdida de contacto personal;
2. Podría resultar en una menor colaboración del centro;

3. La asignación de recursos podría resultar más complicada al dispararse una visita no planificada a un centro de investigación; ya que en general, el monitor programa sus visitas para los dos siguientes meses;
4. La carpeta regulatoria podría no estar tan completa como si hubiese visitas frecuentes del monitor al centro de investigación.

Al ser consultados sobre por qué aún no se han implementado modelos de monitoreo basado en riesgo en grandes programas de investigación clínica, el vice-presidente de una CRO mencionó que los ensayos clínicos se hacen básicamente desde la misma forma desde hace 40 años. La industria farmacéutica y la de las CROs son industrias a las que no les gusta el cambio. Se ajustaron lentamente a la tecnología y a la captura de datos en tiempo real. Sin embargo, ahora ya no tienen opción, como industria ya no pueden seguir ejecutando los proyectos de investigación clínica como lo venían haciendo hasta ahora. En este sentido, la directora de investigación y desarrollo de una farmacéutica multi-nacional agregó que el monitoreo basado en riesgo se aplicará como parte de la contención de los costos de la investigación clínica ya que los costos asociados a la investigación clínica aumentan a un ritmo del 12% por año, que sólo 25 nuevos productos son aprobados por la FDA por año y que el costo de desarrollar y aprobar un nuevo producto puede llegar hasta los 1.600 millones de dólares. En relación a este último punto, como se mencionó anteriormente, no se cuenta con datos certeros en cuanto al costo del desarrollo de nuevas drogas²⁰. Durante 25 años se ingresó información a las bases de datos de los estudios clínicos por doble entrada de datos. Hace unos 15 años se comenzaron a usar los sistemas de captura electrónica de datos y, recién en los últimos años, estos sistemas se usan de forma masiva en investigación clínica. Se cree entonces que el monitoreo basado en riesgo podría tardar unos 5 años en implementarse dado que la industria no es propensa a los cambios.

Es probable que en los próximos años se busque trabajar en menos países y menos centros de investigación, con centros más profesionalizados y con más

²⁰ Morgan, S., Grootendorst, P., Lexchin, J., Cunningham, C. y Greyson, D. (2011). The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy*, 4-17.

infraestructura. Varias empresas farmacéuticas están considerando invertir en alianzas con centros de investigación que cumplan con diversos criterios, entre ellos, contar con:

- profesionales de distintas áreas terapéuticas;
- profesionales calificados y con experiencia adecuada;
- población de pacientes para lograr un buen reclutamiento de sujetos en los estudios de investigación clínica;
- infraestructura adecuada.

Resulta difícil encontrar en Argentina centros que trabajen en investigación clínica con distintas indicaciones dentro de una misma institución. Hay excelentes centros en una indicación, pero no en múltiples indicaciones y que tengan muchos pacientes que potencialmente pudieran ser enrolados en estudios clínicos.

Algunos están considerando mejorar la infraestructura de centros públicos, haciendo una inversión compartida entre las distintas empresas farmacéuticas que realizan investigación clínica en el país con el objetivo de poner a punto esas instituciones hospitalarias públicas para que puedan competir en el área de investigación clínica. Es decir que el establecimiento de diferentes formas de monitoreo enfrentaría a los centros de investigación a mejorar sus procesos y eventualmente establecer sistemas de procedimientos operativos y controles de calidad/aseguramiento de calidad propios²¹.

Los entrevistados mencionaron que cuando se comenzaron a implementar estrategias de monitoreo reducido no se informó en detalle a los investigadores sobre los cambios incorporados. Sin embargo, el vice-presidente de una CRO consideró que los investigadores deberían estar informados sobre los cambios asociados a las nuevas estrategias de monitoreo y que deberían estar incluidos en la gestión del cambio.

²¹ Klimovsky, E. (2012). Monitoreo centralizado: ¿El futuro del monitoreo? Fecicla Report, Junio, 14-17.

En cuanto a medidas complementarias al uso de herramientas centralizadas de monitoreo que deberían adoptarse, los distintos entrevistados mencionaron las siguientes herramientas:

- 1- Una evaluación de riesgo en etapas tempranas del diseño de un ensayo clínico, a través de un grupo interdisciplinario de expertos que incluya médicos, bioestadísticos, personal de gestión de datos y de áreas operativas;
- 2- Recomendación de un modelo de monitoreo adaptado para cada estudio en particular, detallando qué riesgos deben ser reducidos y cómo serán mitigados;
- 3- El plan de monitoreo debería documentar el tipo, frecuencia e intensidad de monitoreo necesarios para garantizar la seguridad de los participantes, la integridad de los datos y la calidad;
- 4- Seguimiento centralizado de indicadores, disparadores y alertas;
- 5- Actualización de la estrategia de monitoreo, si fuera necesario, en base a datos recolectados durante la fase activa del estudio;
- 6- Inclusión de centros de investigación que puedan adaptarse a estas nuevas estrategias de monitoreo.

Encuestas – Resultados y discusión

La encuesta fue respondida por 30 investigadores clínicos entre los días 10 y 30 de abril de 2013.

Los investigadores que respondieron la encuesta pertenecen a distintas especialidades (Figura 3), el grupo mayoritario (53%) correspondió a aquellos con más de 10 años de trabajo en investigación clínica y el porcentaje cumulativo de los grupos con más de 7 años de experiencia alcanzó el 70% de los encuestados. En referencia a la cantidad de estudios en los que han participado en los últimos 3 años, el 43% de los encuestados participó de hasta 6 estudios en los últimos 3 años (Figura 4).

Figura 3. Proporción de respuestas según la especialidad del investigador.

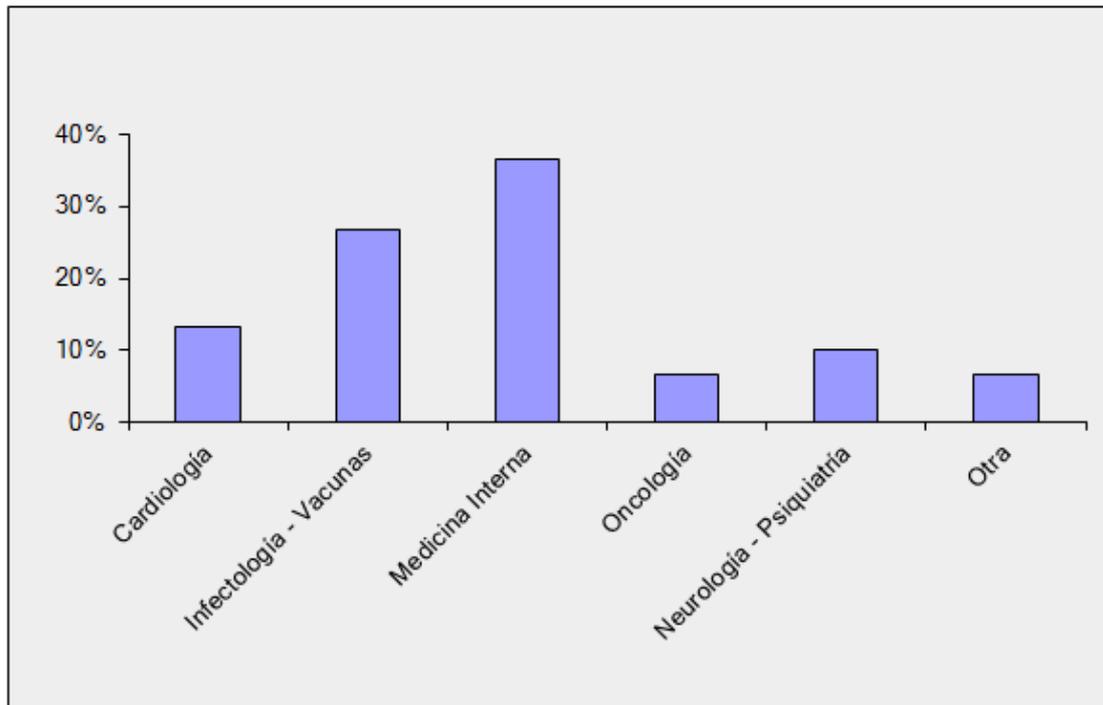
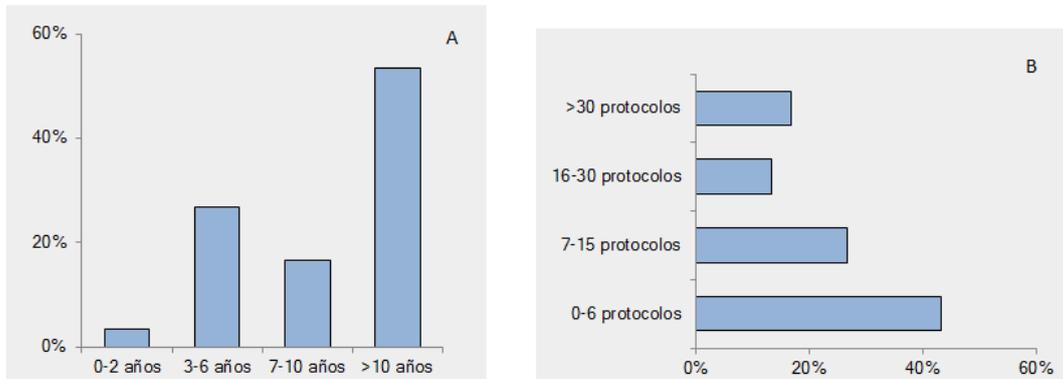


Figura 4. Proporción de respuestas según la experiencia en investigación clínica del investigador. Panel A, experiencia en años. Panel B, experiencia en participación en protocolos de ensayos clínicos en los últimos 3 años.



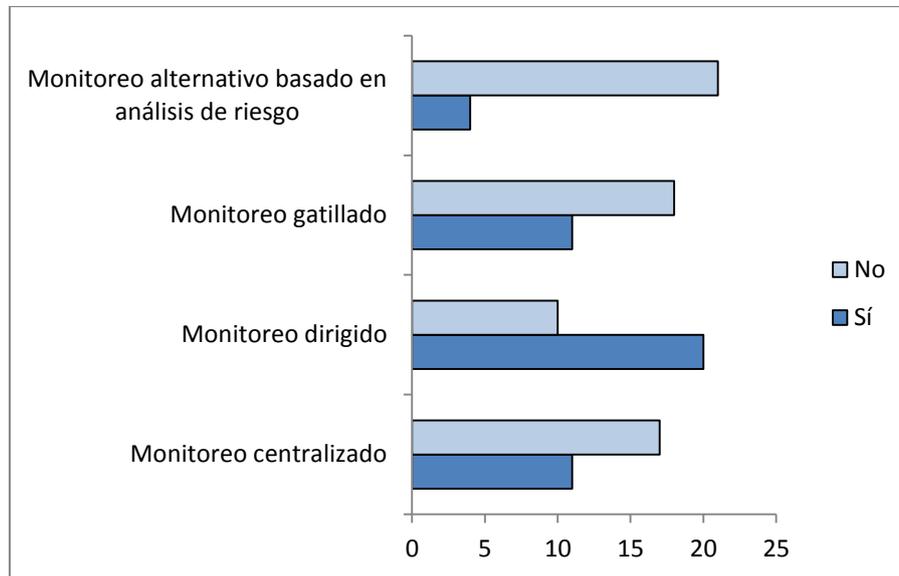
Tal como se pensaba, y según lo que varios entrevistados manifestaron, cada vez es mayor el uso de sistemas de captura electrónica de datos para volcar los datos obtenidos por los centros de investigación en los eCRF. En la muestra de investigadores que respondieron a la encuesta planteada en este trabajo de tesis, el 70% indicó que se usan eCRF en más del 76% de los estudios en los que participan actualmente. Sin embargo, aún restan estudios en los que se trabaja con formularios de datos clínicos en papel lo que confirmaría que la industria farmacéutica y de las CROs se ajustó lentamente a la tecnología y a la captura de datos en tiempo real. Cabe aclarar que la captura electrónica de datos es un requisito para la implementación del monitoreo basado en riesgo y cerrar ese gap tecnológico favorecería la implementación de modelos de monitoreo basado en riesgo. El 20% la muestra encuestada, manifestó que sólo trabajan con eCRF en hasta el 25% de los protocolos (Tabla 2).

Tabla 2. Proporción de protocolos en los que se usa formularios electrónicos de captura de datos.

Opciones de respuesta	Porcentaje de respuestas	Cantidad de respuestas
0-25%	20%	6
26-50%	3%	1
51-75%	7%	2
76-100%	70%	21

Cerca de un tercio de los encuestados manifestó que no habían participado de protocolos de investigación con un modelo de monitoreo alternativo al tradicional (verificación del 100% de los datos y visitas de monitoreo frecuentes al centro de investigación). La mayoría de aquéllos que indicaron tener algún tipo de experiencia con modelos de monitoreo alternativos, habían participado de estudios con monitoreo dirigido (Figura 5). Es decir que, durante las visitas de monitoreo, los monitores revisaban determinados parámetros en particular y no el 100% de los datos generados en el centro (ej.: criterios de inclusión y exclusión, eventos adversos serios, puntos finales). De hecho, varias empresas han comenzado a implementar modelos de monitoreo reducido desde hace varios años. Por ejemplo, el gerente de operaciones clínicas entrevistado mencionó que aplicaban un modelo de monitoreo reducido en el cual se revisaba el 100% de los datos de los dos primeros sujetos enrolados en el estudio. Si no se observaban inconvenientes importantes en esos datos, se revisaba el 100% de la información relativa a 1 de cada 4 sujetos enrolados; mientras que se hacía un monitoreo reducido de la información de los otros 3 sujetos (criterios de elegibilidad, eventos adversos serios, puntos finales, discontinuación temprana).

Figura 5. Experiencia de los encuestados en protocolos de investigación con modelos de monitoreo alternativos al tradicional.



A los fines de esta encuesta, se definieron los modelos de monitoreo de la siguiente manera²²:

- Monitoreo centralizado, un monitor realiza visitas de monitoreo telefónicas.
- Monitoreo dirigido, durante las visitas de monitoreo se revisan determinados parámetros en particular y no el 100% de los datos generados en el centro (ej.: criterios de elegibilidad, eventos adversos serios, puntos finales).
- Monitoreo disparado o gatillado, al verificarse la ocurrencia de ciertas variables, se dispara una visita de monitoreo al centro.

La encuesta también incluía una pregunta sobre la opinión de los investigadores sobre estos modelos alternativos de monitoreo. Un 37% de quienes respondieron la encuesta consideraron que estos modelos serían menos efectivos que el modelo tradicional (Figura 6) ya que:

- “Demanda mucha carga laboral del coordinador del estudio en el centro.”
- “Se detectan errores de forma tardía.”
- “La menor presencia del monitor en el centro disminuye la posibilidad de hallazgos.”
- “Implica riesgos sin tener una probada eficacia.”

²² Keegan, M. (2012). Clinical execution of risk-based monitoring: After the FDA guidance. R&D Directions, Enero/Febrero, 29.

- “A diferencia de la calidad en ámbitos de la producción, la calidad en materia de salud requiere el control del 100% de los datos clínicos. Los monitoreos parciales garantizan con seguridad hallazgos significativos al momento de una auditoría o inspección de las Autoridades Sanitarias. La tendencia actual de monitoreo no debiera basarse tanto en estudios de costos sino de garantía exclusiva de la calidad de los datos para una atención sanitaria óptima.”
- “Mayor responsabilidad de resultados por parte del centro, solo corrección retrospectiva.”
- “Se pierde un importante recurso humano que colabora con el sitio, tanto inicialmente a detectar errores que pueden ser de gran importancia, como en protocolos de larga duración a colaborar con el cumplimiento de la conducción del protocolo, incluyendo aspectos regulatorios. Hemos disminuido nuestro buen desempeño, pese a ser un equipo que considero muy responsable y meticulado, en los últimos años con esta nueva modalidad, en relación a los primeros años. Aprendimos enormemente de los monitores *de antes*.”

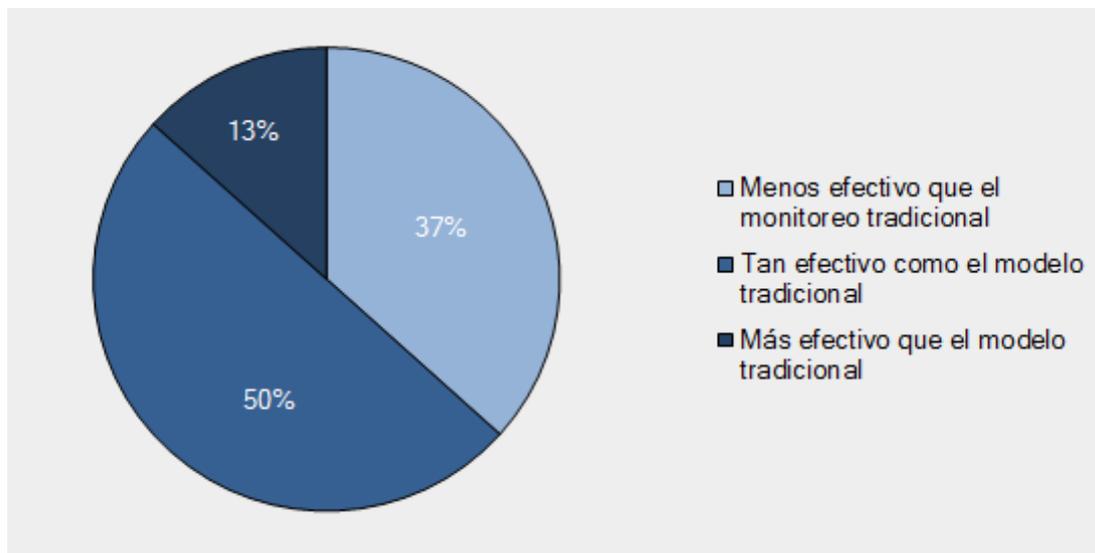
Se desprende de estos comentarios que habría una importante tarea que realizar a nivel del personal de los centros de investigación clínica de Argentina sobre estas nuevas herramientas de evaluación de riesgo para que confíen en que se alcanzarán resultados de calidad en los estudios conducidos bajo modelos de monitoreo basado en riesgo. La gestión del cambio no debería abarcar sólo al personal de las empresas farmacéuticas y de las CROs sino también a los miembros de los centros de investigación clínica.

Asimismo, 15 de las personas que completaron la encuesta (50%) opinaron que estos tipos de modelos alternativos de monitoreo serían tan efectivos como el monitoreo tradicional. Mientras que sólo 4 personas consideraron que serían más efectivos que el monitoreo tradicional (Figura 6). Los comentarios asociados a estas 4 respuestas indicaron:

- “El modelo tradicional sólo reconoce menos del 1% de los problemas relacionados al objetivo primario del estudio.”

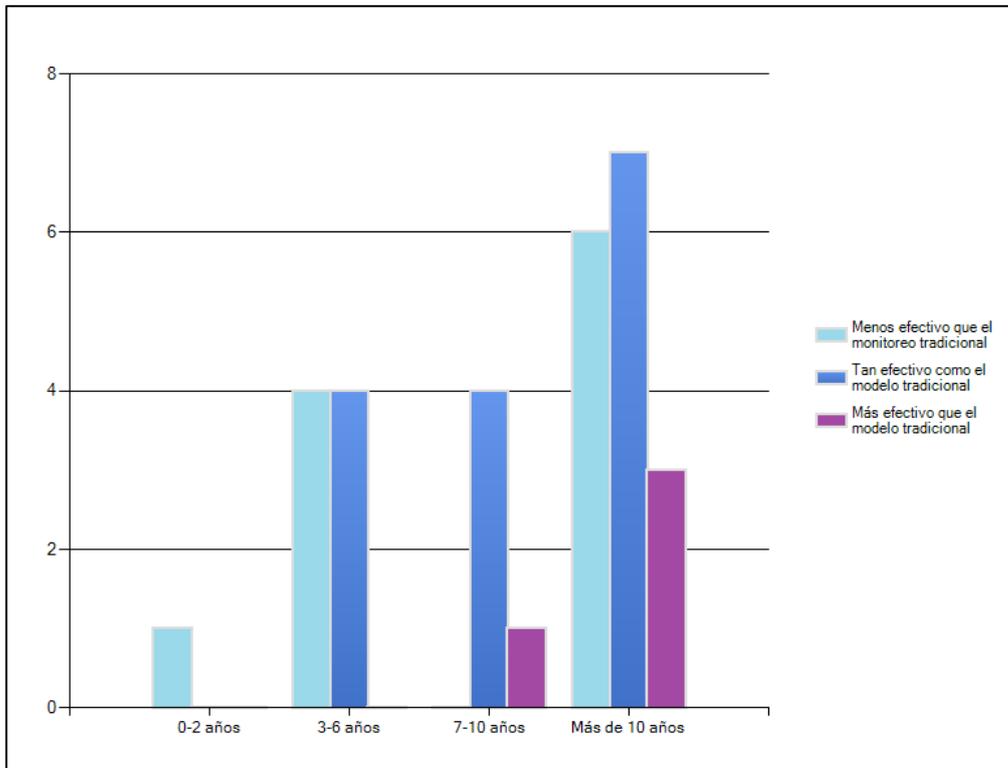
- “Permite la verificación de los datos de forma más completa y valida los ya obtenidos.”
- “Ahorro de tiempo.”
- “Permite utilizar mejor el tiempo, jerarquizando los puntos más importantes.”

Figura 6. Opiniones sobre la efectividad de modelos alternativos de monitoreo frente al modelo tradicional.



Si se cruzan las opiniones sobre los modelos de monitoreo alternativo con el tiempo en que los investigadores encuestados trabajaron en investigación clínica, se observa que quienes consideraron que estos modelos alternativos podrían resultar más efectivos que el modelo tradicional hace más de siete años que trabajan en investigación clínica (Figura 7). El 100% de las personas que tienen hasta 2 años de experiencia en investigación clínica respondieron que modelos alternativos serían menos efectivos que el monitoreo tradicional. Ese porcentaje se reduce al 50% entre las personas que trabajan en investigación clínica desde hace 3 a 6 años y ninguna de las personas con 7 a 10 años de experiencia consideró que estos modelos serían menos efectivos que el monitoreo tradicional (Figura 7).

Figura 7. Relación entre la opinión sobre modelos alternativos de monitoreo y el tiempo de experiencia en investigación clínica.



Al combinar la opinión sobre la efectividad de los modelos alternativos de monitoreo y la experiencia de los investigadores con algunos de esos modelos, no parece observarse una relación entre la opinión sobre la efectividad de esos modelos y el haber participado de estudios que no tuvieron un 100% de verificación de datos fuente y visitas de monitoreo frecuentes al centro de investigación (Tabla 3).

Tabla 3. Efectividad de los modelos alternativos de monitoreo y la experiencia de los investigadores con algunos de esos modelos.

Opciones de respuesta	¿Cuál es su opinión en relación a estos tipos de modelos alternativos de monitoreo?			Cuenta de respuestas
	Menos efectivo que el monitoreo tradicional	Tan efectivo como el modelo tradicional	Más efectivo que el modelo tradicional	
Monitoreo centralizado, visitas de monitoreo telefónicas.				
Sí	5	5	1	11
No	6	8	3	17
	11	13	4	28
Monitoreo dirigido, se revisan determinados parámetros (ej.: criterios de elegibilidad, eventos adversos serios, puntos finales)				
Sí	7	10	3	20
No	4	5	1	10
	11	15	4	30
Monitoreo gatillado: al verificarse la ocurrencia de ciertas variables, se dispara una visita de monitoreo al centro				
Sí	3	6	2	11
No	8	8	2	18
	11	14	4	29
Otro tipo de monitoreo alternativo basado en algún tipo de análisis de riesgo				
Sí	2	1	1	4
No	8	10	3	21
	10	11	4	25

Las regulaciones internacionales sobre registros electrónicos y firmas electrónicas son muy estrictas y no resulta fácil que un software de manejo de historias clínicas electrónicas logre cumplir con dichos requerimientos.

Solamente 3 de los encuestados respondió que utilizan una historia clínica electrónica en su centro de investigación. Al consultar sobre medidas mínimas que deberían cumplir esos sistemas para poder ser utilizados en investigación clínica, se encontró que solamente 1 de ellos cumpliría con esos requisitos²³ (Figura 8).

²³ US FDA. (1997). Código Federal de Regulaciones, Capítulo 21 Parte 11. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=11>.

Estos resultados confirman la opinión de los entrevistados que manifestaron que se está muy lejos de poder verificar a través de un acceso remoto que los datos fuentes registrados en historias clínicas electrónicas fueron correctamente transcritos a ECRF. Sin embargo, al consultar a los investigadores si consideraban que sería efectivo realizar este tipo de verificación remota, el 77% consideró que sería efectivo (Figura 9).

Entre quienes consideraron que esta modalidad sería efectiva, algunos de los comentarios que volcaron en la encuesta fueron:

- “Facilitaría el monitoreo de datos.”
- “No requiere visita al centro pero es muy delicado el tema de seguridad de la información de las historias clínicas.”
- “Para más control.”
- “Comodidad y flexibilidad del trabajo.”
- “En términos de efectividad, el ahorro de tiempo es importante, si bien no garantiza la optimización lograda con el contacto interpersonal”
- “Si se tienen historias clínicas electrónicas, se ahorra tiempo y recursos.”
- “Se optimizan los recursos y se obtiene celeridad y menor generación de preguntas.”
- “Siempre hay que verificar los datos de las fuentes aunque la historia clínica sea electrónica, para asegurar que los datos son correctos.”
- “Teniendo en cuenta que es el documento fuente no debería haber diferencias con la forma tradicional en cuanto a la información.”

Pareciera entonces, que los investigadores tendrían menos cuestionamientos sobre la verificación de datos a través del acceso remoto que sobre los modelos alternativos de monitoreo que se están planteando actualmente.

Figura 8. Cumplimiento de requerimientos mínimos de historias clínicas electrónicas.

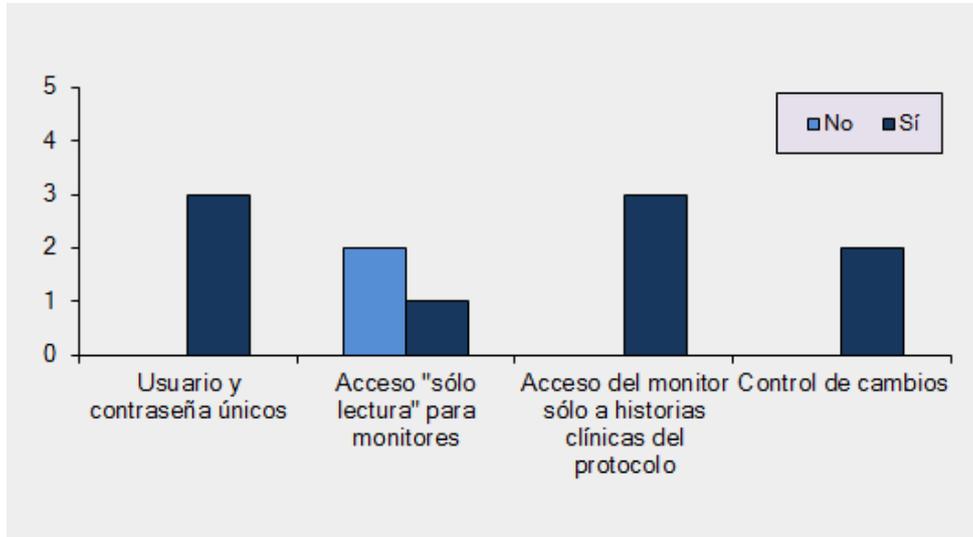
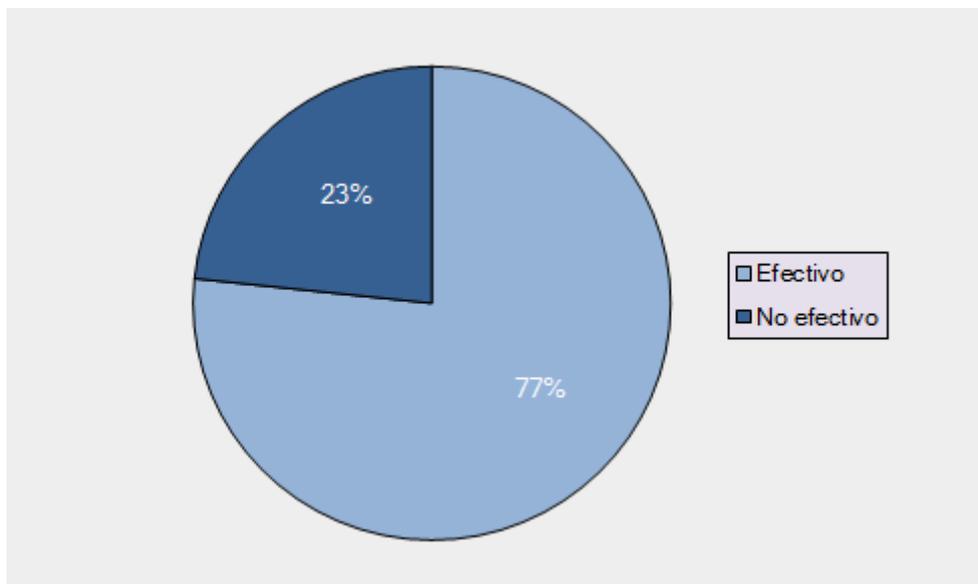


Figura 9. Opinión sobre la efectividad de la verificación por acceso remoto de historias clínicas electrónicas y formularios electrónicos de datos clínicos.

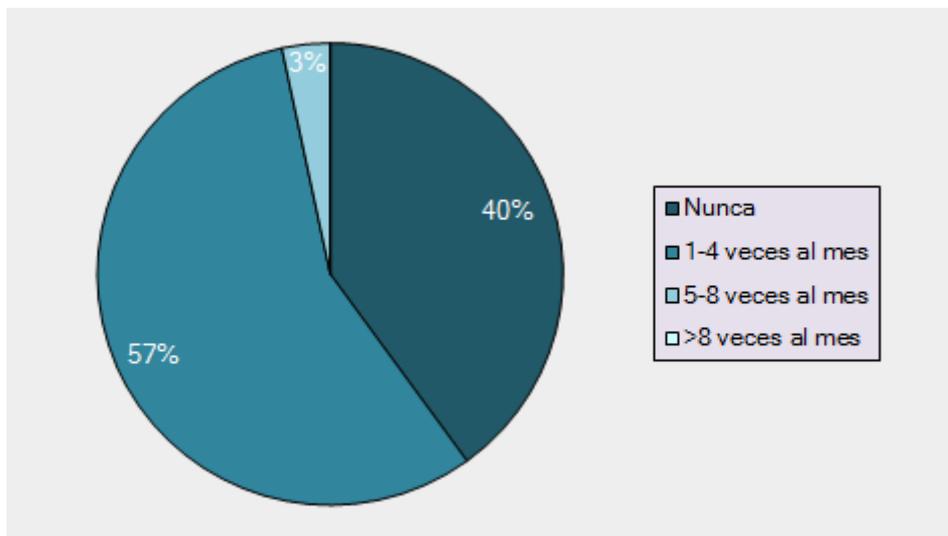


Entre quienes consideraron que no sería efectivo verificar por acceso remoto las historias clínicas electrónicas y los eCRF los comentarios incluidos en su respuesta fueron:

- “Actualmente en Argentina no hay legislación sobre estándares de seguridad necesarios para tener historias electrónicas con acceso remoto, y la seguridad es un riesgo.”
- “Tecnología poco desarrollada.”
- “Es inapropiado.”

Finalmente, uno de los parámetros planteados en la introducción de esta tesis que podrían dificultar la implementación de modelos de monitoreo alternativo en Argentina se relacionaba a la posible falta de una conexión confiable a internet de alta velocidad en todos los centros de investigación. Por esta razón, se consultó en la encuesta la frecuencia con que la conexión a internet presenta interrupciones en los centros de investigación. Las respuestas obtenidas pueden observarse en la Figura 10.

Figura 10. Frecuencia de interrupción de la conexión a internet en los centros de investigación clínica.



El 40% de los encuestados respondió que la conexión no sufre interrupciones nunca mientras que un 57% manifestó que sufren problemas de conectividad entre 1 y 4 veces por mes. No sería entonces un problema grave, aunque no se consultó en la encuesta si esas interrupciones son de apenas unos minutos o si realmente se pierden 1 a 4 jornadas laborales al mes.

CONCLUSIONES

A través del análisis de los resultados obtenidos en el presente trabajo de tesis se evaluaron los distintos objetivos planteados al inicio de este trabajo y la validez de la hipótesis planteada.

Uno de los objetivos planteados al iniciar este trabajo de tesis estaba vinculado al relevamiento de la situación actual del monitoreo basado en riesgo en Argentina a nivel de ANMAT, a nivel de comités de ética en investigación, de patrocinadores, investigadores y CROs. En base a los resultados obtenidos, se puede concluir que:

- a. ANMAT tiene una posición abierta frente al monitoreo basado en riesgo.
- b. Existe un alto nivel de conocimiento sobre modelos alternativos de monitoreo entre miembros de la industria farmacéutica y de las CROs.
- c. La reducción de costos es uno de los mayores beneficios esperados por la industria farmacéutica y las CROs, aunque para ANMAT no se trata simplemente de reducir costos sino de trabajar de una forma más eficiente.
- d. Los miembros de comités de ética en investigación no están tan familiarizados con los distintos modelos de monitoreo. Al explicarles el contenido de las guías de la FDA y de la EMA consideraron que:
 - i. Empodera al investigador para que se haga responsable de los datos generados en su centro de investigación.
 - ii. Si aumenta la seguridad de los sujetos disminuyendo los esfuerzos, sería una iniciativa positiva.
 - iii. Sería un riesgo si el control fuera ser más laxo y extemporáneo, al ser menos frecuente.
- e. Los investigadores clínicos poseen conocimiento sobre algunos de los modelos alternativos de monitoreo.

A más de un año de la publicación de los proyectos de guía de la FDA y de la EMA, aún no se ha implementado el monitoreo basado en riesgo en los estudios clínicos conducidos en Argentina. En relación a esta demora, de acuerdo al relevamiento realizado en el presente trabajo de tesis, se observó que:

- a. Si bien se cuenta con proyectos de guía publicados por la FDA y la EMA y algunas empresas han implementado algunos aspectos del monitoreo basado en riesgo o se han hecho pilotos, aún se deben adaptar procedimientos, sistemas y tecnologías para alcanzar la plena aplicación de este modelo.
- b. Existe cierta resistencia a ser el primero en implementar estos nuevos modelos. Varias compañías farmacéuticas multi-nacionales se han unido en la organización TransCelerate para definir un estándar común de monitoreo basado en riesgo con un enfoque validado y probado a través de pruebas piloto y examinados por las agencias regulatorias
- c. Se buscará trabajar con aquellos centros de investigación más profesionalizados y con mejor infraestructura. Algunas empresas farmacéuticas están considerando la posibilidad de realizar alianzas con ciertos centros de investigación argentinos, para que alcancen los niveles de infraestructura buscados.
 - i. Se necesita capacitar a los distintos actores que participan en los distintos niveles de la investigación clínica.

Por otro lado, se pudieron identificar los siguientes desafíos para lograr la adopción de modelos de monitoreo basado en riesgo:

- a. Resistencia al cambio.
- a. Lograr que los investigadores cumplan con el protocolo de investigación y las regulaciones pertinentes sin una visita regular al centro por parte del monitor.
- b. Reticencia a ser el primero en adoptar nuevos esquemas de monitoreo.

Sin embargo, el uso extensivo de documentos fuente en papel no sería un desafío en esta etapa ya que por ahora no se buscará completar la revisión de datos fuente de forma remota. Además, la conectividad a internet de alta velocidad no sería un problema grave en los centros de investigación.

En cuanto a las medidas complementarias para lograr la implementación del monitoreo basado en riesgo sin afectar los resultados en términos de calidad, se podrían considerar las siguientes:

- a. Gestión del cambio en todos los niveles de investigación clínica, incluyendo al personal de los centros de investigación.
- b. Información, educación y capacitación en los nuevos modelos de monitoreo.
- c. Selección de centros con más capacitación y estructura para trabajar de forma independiente.
- d. Evaluación temprana del riesgo durante el diseño de cada estudio clínico.
- e. Recomendación de un modelo a medida de cada estudio y de cada centro de investigación a través de un método algorítmico de predicción del riesgo, detallando qué riesgos deben ser reducidos y cómo serán mitigados.
- f. Seguimiento centralizado de indicadores, disparadores y alertas.
- g. Adaptación de la estrategia de monitoreo, si fuera necesario, en base a datos recolectados durante la fase activa del estudio.

En la actualidad, algunos sistemas de captura electrónica de datos y sistemas de gestión de ensayos clínicos permiten recoger datos de forma centralizada, por lo que esa información estaría disponible para el análisis en tiempo real. Las modernas herramientas y tecnologías de análisis continuarán impulsando modelos de monitoreo centralizado, porque podrán proporcionar nuevas y poderosas formas de mirar esa información apuntando a mejorar los resultados

de los estudios clínicos, reduciendo sus costos y al mismo tiempo cuidando la seguridad de los pacientes, la integridad de los datos y el cumplimiento de las regulaciones pertinentes.

En base a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación se puede concluir que la implementación del monitoreo basado en riesgo es viable en Argentina. El marco regulatorio local no aclara cómo debe hacerse el monitoreo de los ensayos clínicos y ANMAT está abierta a la aplicación de modelos alternativos de monitoreo que resulten más eficientes que el modelo tradicional. La demora observada en la aplicación del monitoreo basado en riesgo se debe a los cambios en los procesos, sistemas y tecnología necesarios para su aplicación y, en parte, a la resistencia al cambio. Para adoptar este nuevo paradigma, será necesario hacer una correcta gestión del cambio para que todos los actores involucrados conozcan estas nuevas herramientas, las entiendan y aprendan a usarlas de manera tal que puedan comprometerse con el cambio. Se recomienda que, antes de extender su aplicación, el monitoreo basado en riesgo se utilice inicialmente en estudios de baja complejidad y en centros altamente capacitados.

BIBLIOGRAFÍA

ANMAT Disposición 6677/2010. Disponible en:

http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf

Buendía, L., Colás, P. y Hernández, F. (1998). Métodos de Investigación en Psicopedagogía. Madrid: McGraw-Hill.

Balcázar Nava, P., González Arratia Gómez Funes, N.I., Gurrola Peña, G., Myosén Chimal, A. (2006). Investigación cualitativa, Febrero. Editora Milenio S.A.

Bhatt, A. (2011). Quality of clinical trials: a moving target. Perspectives in Clinical Research, Octubre-Diciembre, 124-128.

Brand, S. y Shugarts, P. (2012). Risk-based monitoring: maximizing efficiency while maintaining .quality. Kai Research, Febrero, 2-4.

Cacciotti, J. y Clinton, P. (2012). Growth from the Bottom Up. Pharmaceutical Executive, Mayo, 50.

EMA/INS/GCP/394194/2011: Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 4 August 2011. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf

Getz, K. (2011). Low hanging fruit in the fight against inefficiency. Applied Clinical Trials, Marzo. Disponible en:
<http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=711311>

Halloran, L. (2013). Risk-based monitoring: All talk and no action? Life Science Leader, Marzo. Disponible en: <http://www.lifescienceleader.com/magazine/past-issues3/item/4428-risk-based-monitoring-all-talk-and-no-action>

Henderson, L. (2012). Risk-based monitoring risky for sponsors? Applied Clinical Trials, Julio 2012.

- Keegan, M. (2012). Clinical execution of risk-based monitoring: After the FDA guidance. R& D Directions, Enero/Febrero, 29.
- Klimovsky, E. (2012). Monitoreo centralizado: ¿El futuro del monitoreo? Fecicla Report, Junio, 14-17.
- Korieth, K. (2011). The High Cost and Questionable Impact of 100% SDV. The CenterWatch Monthly, Febrero, 15-17.
- McKemey, A., Srinivasan, B. & Payne, P. (2010). Managing the three drivers of risk in drug development. Pharmaceutical Executive, April, 33-38.
- Morgan, S., Grootendorst, P., Lexchin, J., Cunningham, C. y Greyson, D. (2011). The cost of drug development: A systematic review. Health Policy, 4-17.
- Morrison, R. (2013). Risk-based monitoring: key to pharma survival in 2013. The CenterWatch Monthly, Febrero. Disponible en:
http://comprehend.com/CenterWatchMonthly_February%202013.pdf
- Pharmaceutical Industry. Encyclopaedia Britannica. Disponible en:
<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/1357082/pharmaceutical-industry>
- Pratt, T. (2012). Risk-based approach to monitoring. Applied Clinical Trials, January, 50.
- Sax, A. (2012). Risk-based monitoring: the new regulatory landscape, and conjectures on the future of clinical trial execution. Journal for clinical studies, 26-33.
- US FDA. (1988). Guidance for the Industry: Guideline for the Monitoring of Clinical Investigations, Enero.
- US FDA. (1997). Código Federal de Regulaciones, Capítulo 21 Parte 11. Disponible en:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=11>

US FDA. (2011). Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations: A Risk-Based Approach to Monitoring, Agosto. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf>

Wilson, J.R. (2012). Some quality food for thought. *Journal of Clinical Research Best Practices*, Octubre, 1-3.

ANEXOS

Anexo 1 – Encuesta a investigadores clínicos

1. ¿En qué área de la investigación clínica se desempeña usted?
 - Cardiología
 - Infectología - Vacunas
 - Medicina Interna
 - Oncología
 - Neurología – Psiquiatría
 - Otra (especifique)_____

2. ¿Cuántos años hace que usted trabaja en investigación clínica?

3. ¿De cuántos estudios de investigación clínica participó usted como investigador principal o como sub-investigador en los últimos 3 años?
 - 0-6 protocolos
 - 7-15 protocolos
 - 16-30 protocolos
 - Más de 30 protocolos

4. ¿Qué porcentaje de los protocolos en los que usted participa actualmente tiene CRF electrónico?
 - 0-25%
 - 26-50%
 - 51-75%
 - 76-100%

5. Si alguno de esos estudios tuvo un modelo de monitoreo alternativo al tradicional (verificación del 100% de los datos y visitas de monitoreo frecuentes al centro de investigación), indique cuáles fueron esos tipos de monitoreo alternativo:

	Sí	No
Monitoreo centralizado, un monitor realiza visitas de monitoreo telefónicas.		
Monitoreo dirigido, durante las visitas de monitoreo se revisan determinados parámetros en particular y no el 100% de los datos generados en el centro (ej.: criterios de elegibilidad, SAEs, endpoints).		
Monitoreo disparado o gatillado, al verificarse la ocurrencia de ciertas variables, se dispara una visita de monitoreo al centro.		
Otro tipo de monitoreo alternativo basado en algún tipo de análisis de riesgo.		

6. ¿Cuál es su opinión en relación a estos tipos de modelos alternativos de monitoreo?
- Menos efectivo que el monitoreo tradicional
 - Tan efectivo como el modelo tradicional
 - Más efectivo que el modelo tradicional

¿Por qué? _____

7. ¿En su centro de investigación utilizan historias clínicas electrónicas?
- Sí
 - No

8. Si la respuesta a la pregunta anterior fue "No", pase a la pregunta 9. Si la respuesta fue "Sí", por favor indique:

	Sí	No
¿Se requiere un usuario y contraseña únicos para ingresar al sistema?		
¿El monitor podría tener acceso del tipo "sólo lectura" a las historias clínicas electrónicas?		
¿Se podría limitar el acceso del monitor exclusivamente a las historias clínicas de los sujetos que participan de un protocolo dado?		
Si se realiza un cambio en un dato de la historia clínica electrónica, ¿el sistema mantiene un registro del dato anterior y de quién realizó el cambio y cuándo lo hizo?		

9. ¿Usted considera que sería efectivo realizar la verificación de datos fuentes a través del acceso remoto tanto al CRF electrónico como a historias clínicas electrónicas?

- Sí
- No

¿Por qué? _____

10. ¿La conexión a internet de su centro de investigación presenta interrupciones?

- Nunca
- 1-4 veces al mes
- 5-8 veces al mes
- Más de 8 veces al mes