

**Vol. VII (nº 5) -NOVIEMBRE DE 1999-**

**Workshop Internacional de Auditorías e Inspecciones en Estudios Clínicos**

**Workshop Internacional de Auditorías e Inspecciones en Ensayos Clínicos**

**Propuesta de Normas Armonizadas**

**Programas de Auditoría e Inspecciones de la ANMAT: sus estrategias**

**Verificación de los datos fuentes**

**Ficha farmacológica**

\* Raloxifeno

MINISTRO DE SALUD  
Dr. ALBERTO JOSÉ MAZZA

SECRETARIO DE POLÍTICAS Y  
REGULACIÓN DE SALUD  
DR. GUILLERMO R. BONAMASSA

**A N M A T**  
ADMINISTRACIÓN  
NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y  
TECNOLOGÍA MÉDICA

**Director Nacional de la ANMAT**

Prof. Extraordinario Emérito  
Dr. Pablo M. Bazerque

**Sub Dirección**  
Dr. Andrés Mario Pinard

**Consejo Asesor Permanente**

Dr. Alberto Alvarez  
Prof. Tit. Dra. Estela Giménez  
Lic. Carlos Napolitani  
Prof. Tit. Rodolfo Rothlin  
Prof. Tit. Luis María Zieher

**Dto. de Relaciones Institucionales y  
Comunicación Social**  
Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

**División de Publicaciones Técnicas**  
Dr. Pablo U. Copertari

**Supervisión**  
Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

**Diagramación y textos**  
Lic. Martín De Biase  
Juan José Fontana  
Iván Marcos  
Santiago Terrizzano

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723  
Copyright 1995 ANMAT  
Printed in Argentina

# ANMAT RESPONDE



CONSULTAS ACERCA  
DE LA LEGALIDAD DE  
MEDICAMENTOS



**ANMAT  
RESPONDE**

RESPUESTA  
AL USUARIO  
ADQUIRENTE

  
0800-333-1234

  
4342-4578

  
**E-MAIL**  
responde@anmat.gov.ar

## ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP. FED.

CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,  
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:

**Vigilancia Alimentaria:**

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD  
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:

**Farmacovigilancia**

Tel. idem internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

**Dirección de Fiscalización Sanitaria**

Tel. 4379-9000

## Workshop Internacional de Auditorías e Inspecciones en Estudios Clínicos

Por primera vez en nuestro país, los días 26 y 27 de agosto pasado se realizó, en el auditorio de la ANMAT, el "Workshop Internacional de Auditorías e Inspecciones en Estudios Clínicos". Este es un curso internacional de alto nivel que ha sido dictado en distintos lugares del mundo por la DIA (Drug Information Association), que en esta oportunidad se plasmó a través de un esfuerzo conjunto de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Asociación de Médicos Asesores de la Industria Farmacéutica (AMAIFA).

Este workshop está destinado a la formación de profesionales para la auditoría y las inspecciones de los estudios clínicos controlados, resultando de fundamental importancia en un momento en el que se ha alcanzado un apropiado desarrollo de estos estudios en la Argentina, cuya comunidad científica aspira alcanzar un nivel compatible con las mejores normas de calidad internacionales.

Sus objetivos básicos apuntan a la armonización y promoción de las buenas prácticas metodológicas de la auditoría, basadas en estándares de calidad aceptados internacionalmente.

Se contó con dos representantes de la DIA, su presidente la Dra. Elizabeth D'Angelo y un Director Asociado, el Dr. John Sweatman.

La Dra. D'Angelo presidió recientemente el Steering Committee of the Americas, lugar ganado en razón de su larga y fructífera trayectoria en la conducción de auditorías a centros de investigación farmacológica.

El Dr. John Sweatman es un investigador reconocido en temas de farmacología clínica, y ha conducido más de 500 auditorías en casi todas las regiones del mundo.

El programa de actividades desarrollado fue:

### PROGRAMA

#### 26 de Agosto

09:00 Wellcome and opening remarks  
Dr. Pablo Bazerque (Director de la ANMAT) Y Dr. Juan Wienmeyer (AMAIFA)

#### SESSION 1 - Introduction to ICH Status and QA

09:15 Introduction to ICH in Latin America Update on overview of Argentina and Mercosur legislation, guidelines, inspections and applicability of ICH -Dra. Patricia Saidón- (ANMAT)  
10:15 The ICH Regulatory framework, ENGAGE, Quality Systems DIA -Dr. J. Sweatman-  
10:45 Coffee Break

#### SESSION 2-Audit & Inspection Results and Strategies

11:00 Implementing a QA program for GCP ANMAT -Dr. Martín Seoane (ANMAT)  
11:30 Review of recent FDA and EU Inspection Findings (Presidente de la DIA) -Dr. E. D'Angelo-  
12:15 Lunch

#### SESSION 3 - The trial audit in practice

13:00 Overview - How to select Sites for audits -Dr. E. D'Angelo-  
13:30 Audit of essential study documentation and protocol - Dr. A. Arabehety- (AMAIFA)  
14:00 Informed consent and Independent Ethic Committees -Dr. J. Sweatman-  
14:30 Source data verification -Dra. A. Arabehety- (AMAIFA)  
15:00 Coffe break  
15:20 Drug accountability -Dr. J. Sweatman-  
15:40 Adverse Event Reporting -Dr. Inés Bignone- (ANMAT)  
16:00 Laboratory and Technical Audits -Dr. J. Sweatman-

16:30 SESSION 4 - A practical approach to audits  
Chair: -Dr. H. Arenoso- (AMAIFA) and Faculty Pannel  
18:00 Close

#### 27 de Agosto

SESSION 5 - Introduction to System Audits  
8:30 A Systems Approach to Quality Audits -Dra. E. D'Angelo-  
8:50 Audits of Monitoring Department -Dra. E. D'Angelo-  
9:10 Audits of SAE Reporting -Dr. J. Sweatman-  
9:30 Pannel Discussion  
10:00 Coffe Break

#### SESSION 6-System Audits and Computer Validation

10:30 Audit of CRO -Dra. E. D'Angelo-  
11:00 Data and Study Report Audits -Dra. E. D'Angelo-  
11:20 On Site Computer Systems and Computer System Validation -Dr. J. Sweatman-  
11:40 Electronic Signatures & Records -Dra. E. D'Angelo-  
12:00 Q & A - Interactive Session ANMAT/AMAIFA/DIA  
12:30 Lunch

#### SESSION 7 -The Audit Report: Continuos Improvement

13:30 Accountability in Audit Report Findings and Continuos Improvement usin audit/inspection results -Dra. E. D'Angelo-  
13:50 Adverse Inspection report and Corporate Response -Dr. J. Sweatman-  
14:10 Comunication of findings to Company Management -Dr. P. Bazerque- (ANMAT)  
14:40 Panel Discussion  
15:50 Workshop evaluation  
16:00 CLOSE

## Workshop Internacional sobre Auditorías e Inspecciones en Ensayos Clínicos

### EN EL BUEN CAMINO

Por el Dr. Juan Carlos Wiemeyer, Presidente de AMAIFA

Como todo hecho auspicioso, el workshop internacional sobre ensayos clínicos, realizado en Buenos Aires a fines de agosto, no sólo ofreció su valor intrínseco sino que fue también un espacio apropiado para la reflexión.

#### Presente y futuro de los estudios clínicos en la Argentina

El fin de siglo se ha transformado en un momento clave para los ensayos clínicos en la Argentina y en el hemisferio sur en general. Entre muchas causas, describiré algunas de las principales.

Las líneas de investigación de las compañías farmacéuticas continúan abasteciendo a dichas empresas de nuevos productos que conllevan algunos progresos, pero que en general no representan verdaderas revoluciones terapéuticas. Así, surge la necesidad de megaestudios clínicos con 5.000, 10.000, 15.000, 20.000 o más pacientes, para conseguir comprobaciones estadísticamente válidas.

En el hemisferio norte, los centros de investigación están atiborrados de estudios, y algunos ya tienen sus agendas y reservas completas hasta el año 2002, 2003, y más allá aún. En los países centrales, los costos y los tiempos para esos estudios se han disparado y, frente a eso, en el Sur se han conformado grupos de investigación clínica de real competencia. Tenemos la ventaja de la contraestación verano-invierno, que puede ser trascendente en casos de patologías con clara incidencia estacional. También poseemos grupos de enfermos de especial interés, como los vírgenes de tratamiento antirretroviral o los que, por distintas circunstancias, sólo reciben indicación de tratamiento oncológico en estadios avanzados de su mal. Al mismo tiempo, contamos con pacientes y médicos ávidos de aprovechar la oportunidad y de acercarse a quienes disfrutan de las bondades científicas de mayor actualidad.

La industria farmacéutica internacional ya está reparando en este fenómeno. No resulta casual la cantidad creciente de estudios clínicos presentados a la ANMAT, como así tampoco el desembarco de organizaciones de investigación clínica (CROs) extranjeras, el crecimiento sostenido de CROs locales y la aparición de otras nuevas. En nuestro país existen, además, compañías farmacéuticas nacionales que pueden apostar, y mucho, a la investigación y al desarrollo, ya sea con sustancias propias o mediante emprendimientos conjuntos.

En suma, el momento es apto para el floreci-

miento de los ensayos clínicos en la Argentina. Nuestros investigadores quieren, pueden y deben aprovecharlo, y las autoridades sanitarias se preparan permanentemente para que así sea. Ello ocurre porque esto es trabajo serio que acarrea progreso para todos los sectores del país. Del mismo modo, es una posibilidad concreta de colaborar, desde nuestro ámbito, en la inserción de la República Argentina en la comunidad internacional.

En este punto debemos recordar, sin embargo, que en la voluntad de llenar ese espacio no estamos solos. Entre quienes pueden dar respuestas correctas, los más ágiles tendrán mayores chances. Al respecto, meritorios colegas de otros países, no sólo de nuestro continente sino también de la renaciente Europa oriental y del pujante sudeste asiático, nos disputan ese lugar. Y, en este marco, junto con la necesaria agilidad regulatoria, debe considerarse sin duda la vigencia absoluta de otra condición sine qua non: no sólo es indispensable que los investigadores realicen buenos estudios sino también que puedan demostrarlo. Los ensayos clínicos deben ser aptos para soportar auditorías e inspecciones, tanto locales como internacionales. El Workshop que aquí consideramos se refiere a la mejor manera de transitar este camino y de aprovechar la oportunidad que se presenta.

#### El Convenio AMAIFA - ANMAT

AMAIFA se preocupa, desde hace más de cuarto de siglo, por promover y difundir todo lo referente a la medicina farmacéutica en nuestro país. Esta disciplina tiene en los estudios clínicos un capítulo verdaderamente fundamental, pero es mucho más que eso: incluye nexos con la investigación y el desarrollo químico-farmacéutico y con la farmacología preclínica, aspectos éticos, regulatorios, estadísticos y bioestadísticos, de conducción empresarial, de marketing, etc. Todo esto la ha convertido en una nueva especialidad, como se la considera en Europa y los Estados Unidos.

En los años '80, AMAIFA registró su ingreso a la

Asociación Médica Argentina (AMA), que la reconoce desde entonces como una filial idéntica a otras que nuclean a especialistas en medicina interna, cirugía, ginecología, etc. En la década del '90, AMAIFA comenzó a dictar en la AMA el primero y hasta ahora único «Curso de Postgrado en Medicina Farmacéutica en la República Argentina». De estructura modular, el curso proporciona, en dos años, una educación sistematizada en cada uno de los capítulos que hacen a esta especialidad; en el referente a asuntos regulatorios, cuenta con la colaboración destacada de colegas de la ANMAT.

Hace dos años, con el auspicio de la Federación Internacional de Asociaciones de Médicos Farmacéuticos (IFAPP) y la presencia de su presidente, el Dr. Peter Stonier, AMAIFA realizó el primer simposio internacional sobre esta especialidad en nuestro país. Allí participaron colegas de la industria, de los estratos académicos superiores y de los organismos regulatorios (ANMAT). Ello sucedió porque estamos convencidos de que sobre la base de esta tríada -industria, universidad y Estado- ha de apoyarse no sólo el progreso de la medicina farmacéutica sino el de la enorme mayoría de las actividades humanas.

El convenio de cooperación técnica alcanzado

con la ANMAT el 17 de agosto de 1999 es considerado, por quienes integramos AMAIFA, un nuevo hito, un digno paso para entrar en el nuevo milenio. El acuerdo es una herramienta que podrá facilitar a ambas organizaciones el logro de objetivos comunes. El Workshop al que recién nos referíamos -organizado por AMAIFA con la valiosísima colaboración de la Drug Information Association (DIA) y la presencia de su presidenta, la Dra. Elisabeth D'Angelo- se realizó en el corazón mismo del ente regulatorio argentino. Contó con el apoyo total del director de la ANMAT, Prof. Dr. Pablo Bazerque, y debe ser el primer paso concreto en un camino de fructíferas acciones conjuntas. Todas ellas habrán de tender a la difusión, comprensión y mejoramiento de nuestras actividades diarias.

El camino está diseñado para que todos encontremos beneficios. Para que el médico y sus pacientes -la población- dispongan de medicamentos nuevos y mejores para el cuidado de la salud. Para que la autoridad sanitaria ejerza su rol regulatorio de la manera adecuada. Para que la industria farmacéutica produzca y comercialice preparados de eficacia y seguridad debidamente comprobadas. Es hora de comenzar a transitarlo.

## ANMAT ORGANIZÓ UN IMPORTANTE CURSO SOBRE FARMACOVIGILANCIA

En el marco del convenio entre ANMAT y AMAIFA (Asociación de Médicos Asesores de la Industria Farmacéutica Argentina), el pasado 24 de noviembre se realizó en el Hotel Cambremon, ubicado en Suipacha 30 de la Capital Federal, el Workshop sobre «Buenas Prácticas de Farmacovigilancia».

El curso contó con la participación de importantes especialistas en el tema, pertenecientes tanto a organismos estatales como a la industria farmacéutica y a Organizaciones de Investigación Clínica (CRO's).

Durante la jornada, que se destacó por el intenso trabajo realizado y por la participación activa de los profesionales, se trataron especialmente los siguientes temas:

- Las pautas sobre comunicación de efectos adversos de productos comercializados y de productos en estudios clínicos.
- Las actividades previstas para el profesional de enlace entre cada compañía farmacéutica y la ANMAT (Disposición nº 3870/99).
- El proyecto de Disposición sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

Durante horas de la mañana, expusieron en representación de la ANMAT su Director Nacional, Dr. Pablo Bazerque, y también los Dres. Estela Giménez, Mabel Foppiano, Viviana Bologna, Inés Bignone y Pablo Calabró. Además, hicieron uso de la palabra el Director de AMAIFA, Dr. Juan Carlos Wiemeyer, y la Dra. Alicia Arabehety, también de esa asociación.

Por la tarde, en tanto, se llevó a cabo la discusión en grupos, con las correspondientes exposiciones posteriores, tras lo cual se redactaron las conclusiones.

## Propuesta de Normas Armonizadas para el desarrollo de investigaciones clínicas con Medicamentos en la región de las Américas

**Dra Patricia Saidón. Departamento de Evaluación. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica**

El Workshop Internacional de Auditorías e Inspecciones en Estudios Clínicos, realizado los días 26 y 27 de agosto pasado, se desarrolló en el marco de un período de crecimiento cuantitativo y cualitativo en la investigación clínica farmacológica en nuestro país. Por ese motivo, uno de los temas tratados durante las jornadas fue la situación de los estudios clínicos en la región de las Américas y las perspectivas de normas consensuadas sobre el tema.

Con esta finalidad, se dieron a conocer las propuestas surgidas de la reunión realizada en Buenos Aires durante el pasado mes de mayo, que contó con la presencia de representantes de las agencias regulatorias de medicamentos de la Argentina, Brasil, Costa Rica, Cuba, Chile, México, Panamá, Venezuela, y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Allí hubo acuerdo acerca de que, en las últimas décadas, se registraron avances significativos en farmacología, y que éstos fueron posibles, en gran medida, por el desarrollo de la investigación científica.

Es evidente que dicha investigación se basa, en parte, en los estudios realizados en seres humanos. Para que se apruebe la comercialización o una nueva indicación de un fármaco, éste debe demostrar eficacia y seguridad a través de estudios clínicos controlados. Esta es, actualmente, una exigencia de las diferentes regulaciones, no sólo en el ámbito nacional sino también en el internacional. Dichos estudios deben realizarse observando los principios científicos y éticos reconocidos, para así salvaguardar la integridad física y psíquica de los involucrados. Este requisito se encuentra establecido en la Declaración de los Derechos de las Personas de Helsinki, en 1964, y en sus posteriores revisiones de 1975, 1983, 1989 y 1996.

Al mismo tiempo, en la última década surgió la necesidad de facilitar la aceptación mutua de datos obtenidos en los ensayos clínicos, aunque éstos fueran realizados en diferentes jurisdicciones, con el objeto de evitar repeticiones inútiles. Esta situación llevó a los organismos internacionales a armonizar las normas de buenas prácticas en investigación clínica. Así surgió la International Conference on Harmonization (ICH), mediante la cual la Comunidad Europea, los EEUU y Japón han producido un conjunto de guías que unifican criterios sobre el tema. Las guías fueron desarrolladas considerando estándares de buenas prácticas clínicas en los países mencionados, a los que se agregaron aportes de representantes de Canadá, Australia, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La realización de estudios clínicos en América

Latina, así como en el resto del mundo, debe seguir estrictos principios éticos y científicos. Si bien la región de las Américas representa un conjunto poblacional con diferencias étnicas, culturales y de desarrollo, es necesario que nuestra región adopte también requerimientos comunes para la realización de los estudios clínicos. Los principios que rigen la investigación científica en seres humanos son universales, por encima de cualquier diferencia entre las personas. En consecuencia, los parámetros a través de los cuales se desarrollan estudios clínicos en la región deben ser, pues, armonizados entre los diferentes países.

En este sentido, la Conferencia Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica, realizada en 1997, recomendó revisar la situación de la investigación clínica con medicamentos y proponer criterios armonizados para las Américas. Por ese motivo, la reunión realizada en Buenos Aires en mayo pasado tuvo dos objetivos fundamentales: estudiar la situación de los estudios clínicos en América Latina y elaborar un documento que promueva y facilite criterios armonizados en buenas prácticas de investigación clínica en la región.

Durante esas jornadas, los principales tópicos desarrollados fueron:

- Normas generales de aplicación y alcances en la autorización de estudios clínicos farmacológicos por parte de los entes regulatorios.

- Consenso y definición de las responsabilidades de los diferentes participantes de la investigación clínica. En este sentido, se definieron las responsabilidades del investigador y del patrocinador, así como normas para monitoreo, auditoría e inspección.

- Consenso y establecimiento de normas para la constitución, función y responsabilidades de los Comités de Ética.

- Consenso y establecimiento de los parámetros que debe contemplar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

- Consenso y establecimiento de normas acerca del protocolo del estudio clínico y de las enmiendas realizadas al mismo.

La propuesta de normas armonizadas que ha surgido de la reunión constituye, sin lugar a dudas, un avance significativo en el desarrollo de las buenas prácticas de investigación clínica en la región y en la garantía de aplicación de principios científicos y éticos. Es, a la vez, un paso fundamental para lograr un nivel compatible en un todo con las mejores normas internacionales de calidad.

## PROGRAMA DE AUDITORÍAS E INSPECCIONES DE LA ANMAT: SUS ESTRATEGIAS

(Extractado del Workshop Internacional de Auditorías e Inspecciones en Estudios Clínicos)

Para una mejor interpretación del relato, es oportuno aclarar algunos términos y sinonimias

1. Autoridad reguladora = autoridad sanitaria = ANMAT Y FDA.
2. Buenas prácticas de investigación clínica = Good Clinical Practice = GCP.
3. Auditoría al patrocinador = inspección por parte de la ANMAT y de la FDA.
4. Procedimientos escritos = técnicas operacionales = procedimientos operativos estándares = SOP. SOP: conjunto de instrucciones escritas y detalladas que dan uniformidad en la realización de una función específica.  
Constituyen las GCP del patrocinador.
5. Patrocinador = sponsor. Puede ser público o privado.
6. Auditoría del patrocinador = monitoreo del patrocinador.
7. ICH guidelines = GCP determinadas por la Conferencia Internacional de Armonización (17.01.1997).
8. CRO = contract research organization = organización de investigación por contrato.
9. Control de Calidad (QC): es un sistema destinado a mantener y verificar el cumplimiento de los estándares Aceptados en la producción de productos, inspeccionando muestras durante el proceso mismo.
10. Aseguramiento de la Calidad (QA): es un sistema que verifica que los procedimientos y registros de un ensayo o producto cumplan con las especificaciones (GCP) establecidas por el patrocinador o la autoridad reguladora.
11. Monitor = auditor enviado por el patrocinador.
12. Inspector = auditor enviado por la agencia reguladora sanitaria.

### ¿Qué es una auditoría?

Es un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos de un experimento clínico. Tiene la finalidad de determinar las actividades realizadas y de controlar si los datos fueron registrados, analizados e informados según lo establece el protocolo autorizado, siguiendo las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (GCP), los estándares operacionales (SOP) y las normas respectivas emitidas por la ANMAT.

### ¿Por qué el patrocinador debe auditar los centros participantes?

Porque provee un nivel independiente de seguridad en el cumplimiento de las normas legales de la ANMAT, reduciendo el riesgo de obtener datos inútiles o adulterados.

### Propósito de la auditoría

1. Evaluar el cumplimiento de las normas regulatorias (Disp. ANMAT 5330/97).
2. Establecer la integridad de los datos.
3. Promover la instrucción y el entrenamiento de los operadores.

### Propósitos de una Auditoría de Aseguramiento de la Calidad

1. Verificar la integridad de los datos.
2. Asegurar la validez de los datos.
3. Verificar el cumplimiento de las GCP.
4. Instruir y preparar al centro participante para la ins-

pección de la agencia regulatoria.

### La auditoría debe ser planificada, y para ello es necesario:

1. Determinar si será sistémica o en terreno.
2. Revisar minuciosamente el protocolo aprobado para ese ensayo.
3. Revisar el plan de monitoreo.
4. Redactar el plan de auditoría.
5. Que finalice con la elaboración de un informe de los auditores.

### Focos de la Auditoría/Inspecciones

La atención se centrará en:

1. Auditoría del protocolo.
2. Auditoría del centro médico.
3. Auditoría del lugar del ensayo.
4. Auditoría de los datos.

### Tipos de Auditorías/Inspecciones

1. De los contratados: Contract Research Organization (CRO), laboratorios clínicos.
2. De los datos: verificación in situ de los datos crudos.
3. Del sistema o interna: verifica el cumplimiento de los estándares operacionales.
4. De los informes: verifica los datos crudos, elaborados, listados y tablas.

### La Auditoría QA en el Centro Médico debe:

1. Verificar el foco o lugar donde se generan los datos.

2. Verificar el resguardo de los derechos de los pacientes.

### Requisitos del patrocinador y de la autoridad sanitaria para las auditorías/inspecciones

1. El patrocinador deberá montar, en el lugar de producción de los datos, procedimientos que aseguren que los datos son recolectados con precisión y que reflejan los estudios efectuados.

2. La agencia sanitaria debe efectuar procedimientos que constaten que el patrocinador recoge exactamente los datos producidos.

El patrocinador ejercerá una vigilancia (monitoreo) frecuente sobre los centros médicos. Para ello, los monitores deben estar familiarizados con el fármaco en estudio, el protocolo, el consentimiento informado, las GCP, las SOP, y las normas de la autoridad reguladora (ICH). Las auditorías deben ser conducidas siguiendo los procedimientos escritos propuestos de antemano por el patrocinador (SPO), los cuales, obviamente, respetarán las normas ICH. Esto requiere que el patrocinador desarrolle las SOP, que entrene personal en ellas, que las implemente, que asegure el acatamiento a los procedimientos establecidos y que verifique su cumplimiento.

La agencia reguladora está facultada para ejercer la vigilancia del cumplimiento de los SOP en los centros participantes. Para ello, el inspector contará con una copia de las SOP que posee el monitor, ya que la inspección comprende una comparación de las prácticas y procedimientos que sigue el investigador clínico con las aprobadas en el expediente de la solicitud de autorización del ensayo clínico. Esto está respaldado por las respectivas declaraciones juradas que oportunamente debieron presentar el patrocinador, el investigador y los co-investigadores de que cumplirán las GCP, la Disposición 5330/97 y la Declaración de Helsinki.

El incumplimiento de estas obligaciones puede derivar en sumarios y eventuales instruidos por la autoridad sanitaria, tanto al patrocinador como a los monitores, CRO, investigadores y comité de ética que aprobaron el ensayo.

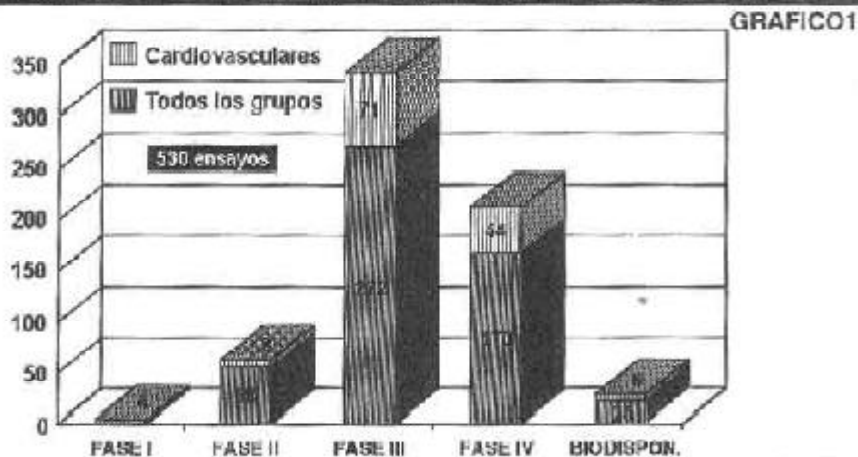
La ANMAT realiza inspecciones de rutina orientadas a verificar la buena marcha del ensayo clínico, comprobando los datos claves y los procedimientos realizados en el centro médico. En ocasiones se efectúan inspecciones con causa, orientadas a auditar al investigador y sugeridas por la sospecha de posibles violaciones al protocolo.

La actividad de la ANMAT en este terreno muestra que su equipo, compuesto por 5 inspectores, realizó 26 inspecciones de rutina y 2 con causa. A solicitud de la Justicia, se efectuaron 120 visitas solicitadas por la Fiscalía Judicial y se auditaron 137 historias clínicas con informe pormenorizado.

Clasificadas acorde al grupo terapéutico en estudio, se realizaron 10 inspecciones en cardiovasculares, 8 en neuropsiquiátricos, 7 en infectológicos y 3 en oncología. De todas ellas, en el 39% (11) se verificó cumplimiento perfecto, mientras que en el 53% (15) se hallaron deficiencias en indicadores de acción voluntaria y en el 8% (2) se encontraron fallas en indicadores de acción obligatoria.

Las deficiencias más comunes constatadas fueron la falta de cumplimiento estricto del protocolo, un inadecuado registro de los datos en las historias clínicas o formularios específicos, un deficiente recuento y resguardo de las drogas del ensayo, una inapropiada comunicación de efectos adversos, el uso de medicaciones concomitantes no autorizadas, la poca colaboración del centro médico y, lamentablemente, en algunos casos también fraudes.

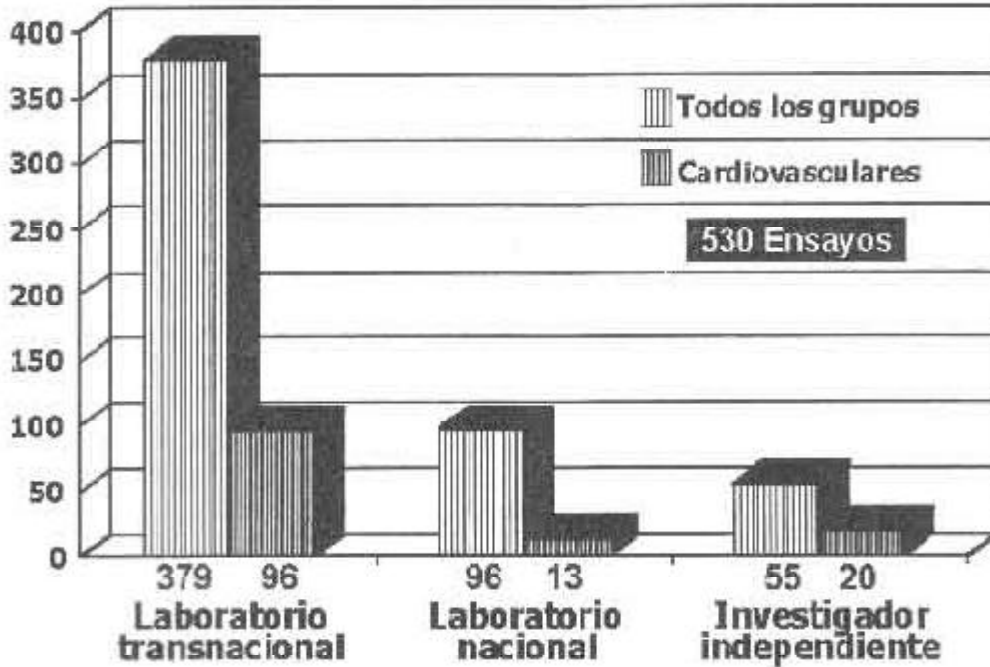
ENSAYOS CLÍNICOS SEGUN FASE DE INVESTIGACIÓN (1994-1998)





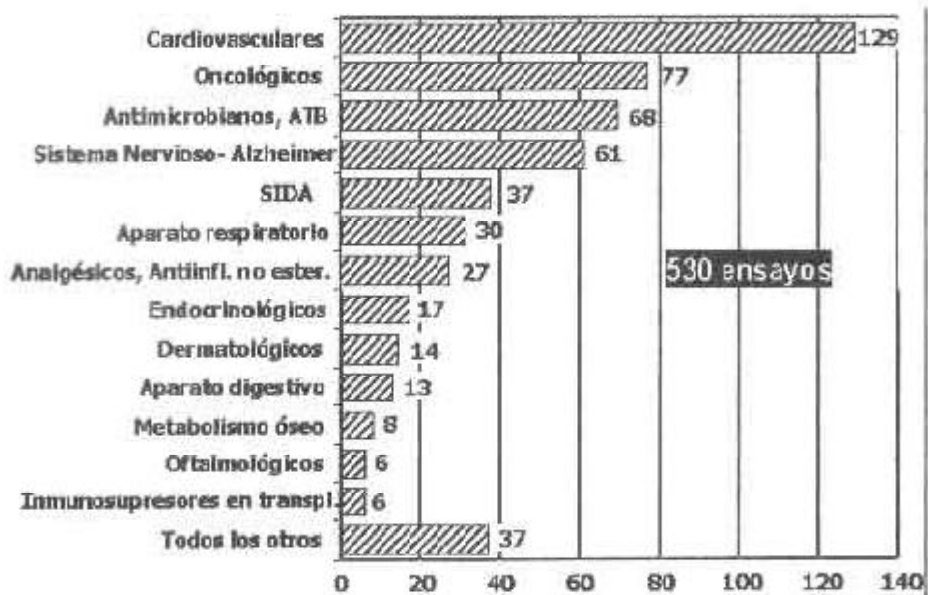
**ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN PATROCINANTE (1994-98)**

**GRAFICO 2**



**ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN GRUPOS TERAPEUTICOS (1994-1998)**

**GRAFICO 3**



Los gráficos presentan la actividad de investigación en farmacología clínica autorizada y acreditada por la ANMAT. La misma se agrupó de acuerdo a la fase de investigación a desarrollar (gráfico 1), al patrocinante (gráfico 2), y al grupo terapéutico (gráfico 3).

## VERIFICACIÓN DE LOS DATOS FUENTES (Source Data Verification -SDV-)

**Autora: Dra Alicia Arabehty**

### Definiciones

Datos fuente: es toda la información en los registros originales (o copias originales) de los hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades que son necesarias en un ensayo clínico para su reconstrucción y evaluación (International Conference on Harmonization - ICH-, Guidelines, Sección 1.51).

Los datos fuente están contenidos en los Documentos fuente.

### Documentos fuente:

Son los documentos originales, datos y registros, tales como la historia clínica del hospital, fichas, cartillas diarias de los pacientes, registros de farmacia y de enfermería, radiología, microfilms, archivos de administración, y todo otro registro donde se encuentre una anotación relativa al paciente y pertinente al estudio.

### Acceso a los documentos fuente

Para auditar o realizar una inspección sobre los documentos fuente, se debe obtener el permiso correspondiente que permita acceder, revisar y copiar los registros y reportes, siempre y cuando la confidencialidad sea mantenida por las partes. Para ello, se determina que es responsabilidad del patrocinador llegar a un acuerdo con todas las partes involucradas, a fin de asegurarse un acceso directo a todos los documentos relacionados con el estudio, para que éstos puedan ser monitorizados y auditados por todas las partes (ICH Guideline, Sección 1.5.2).

El acceso directo a los datos y documentos fuente deberá estar especificado por escrito en el protocolo y en otros acuerdos escritos con los comités de Docencia e Investigación, los investigadores y la institución (ICH Guideline, Sección 6.10).

Estos documentos deberán retenerse hasta dos años después de la obtención del certificado de comercialización en las regiones ICH, o hasta que hayan transcurrido al menos dos años desde la discontinuación formal del desarrollo clínico (ICH Guideline Sección 4.9.5).

**Monitoreo de estudios vs SDV durante una inspección/auditoría:** las auditorías/inspecciones son utilizadas para evaluar la adherencia a las GCP, mediante la evaluación de dos aspectos claves de un estudio clínico: la adhesión a las leyes locales y guías internacionales, y la confiabilidad y seguridad de los datos obtenidos y consignados en las CRF. Para alcanzar un estándar aceptable de calidad, ambos aspectos deberán ser juzgados como satisfactorios por un auditor inspector.

Debido a que una auditoría/inspección es, más que un control de calidad (quality control), un proceso de evaluación de calidad (quality assurance), cuando se detecten errores no será posible tomar acciones correctivas, ya que esta última es una función del monitor del estudio. En otras palabras, es obligación del auditor/inspector señalar las deficiencias notadas al monitor, a fin de que éste realice el seguimiento adecuado de las acciones correctivas.

### ¿Cuanta SDV se necesita?

Dependiendo del tipo y fase del estudio clínico, de la experiencia del/de los centros, y de algunos otros factores, se podrá analizar el 100% de los datos o bien realizar un muestreo. Esto deberá ser definido con anterioridad, ya que no todas las variables consignadas en las CRF tienen igual peso a la hora de sacar conclusiones u obtener resultados.

De este modo, se pueden elegir aquellas variables claves de las CRF, como los puntos finales del estudio los eventos adversos serios, o aquellas críticas como el consentimiento informado, los criterios de inclusión y exclusión, etc. Además, es recomendable que, a fin de comprobar la calidad de los datos, se seleccionen otras variables.

### Conclusiones

A fin de sacar conclusiones válidas de una SDV se deberá:

- Utilizar una metodología adecuada. Si se elige realizar un muestreo, se deberá emplear un plan que permita identificar tendencias en la recolección de datos o la tendencia de errores.

- Estar prevenido en cuanto a:

- \*las diferencias en el lenguaje empleado (el mismo hecho o dato puede no significar lo mismo para el médico o el auditor/inspector).

- \*las diferencias en cuanto a las prácticas médicas en los distintos lugares.

- Asimismo, es necesario estar preparado para entender las diferentes convenciones entre los datos de las Contract Research Organization (CRO)/Patrocinador.

### Fuentes

- ICH Guidelines for GCP (1996).

- The ICH GCP guideline: a major step forward? GCJournal 3 (4) SI 20, 1996.

- Quality in trials: Quality and the investigator GCP Journal 4 (1) 12-15; 1997.

- Evaluation of safety and tolerability GCP Journal 5 (6), 37; 1998.

- Assessing quality assurance audits using «Metrics». GCP Journal 4 (4); 33-35; 1997.

## FICHA FARMACOLOGICA - RALOXIFENO

**Traducción:** *Farm. Vanesa A. Martínez*

### **Categoría**

Modulador selectivo del receptor de estrógenos. Profilaxis de la osteoporosis.

### **Indicaciones**

Profilaxis de la osteoporosis postmenopáusicas.

Raloxifeno está indicado para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

Los efectos sobre el riesgo de fractura todavía no son conocidos. La seguridad de raloxifeno en mujeres postmenopáusicas no ha sido establecida, y su uso no está recomendado.

El empleo de estrógenos en la terapia hormonal ovárica (OTH) con raloxifeno no ha sido estudiado, y por lo tanto su uso concurrente no está recomendado.

La seguridad y la eficacia del raloxifeno no han sido estudiadas en hombres.

### **Contraindicaciones**

Raloxifeno no es efectivo en la reducción de flashes de calor o enrojecimiento por deficiencia de estrógenos, como ocurre durante la menopausia.

### **Farmacología/Farmacocinética**

#### **Mecanismo de acción**

Modulador selectivo del receptor de estrógenos.

Raloxifeno actúa como un ligando para el receptor de estrógenos. Dependiendo del tejido, de los subtipos de receptores de estrógenos y de las proteínas celulares disponibles, puede causar una reacción agonista o antagonista estrogénica, o no causar ningún cambio aparente en la expresión genética del tejido.

#### **Profilaxis de osteoporosis**

Raloxifeno posee efectos semejantes al estrógeno sobre el metabolismo del tejido óseo, y reduce la resorción ósea y el recambio total del tejido óseo.

Estos efectos se manifiestan a través de la reducción de marcadores a nivel sérico y urinario, como se demostró por medio de estudios cinéticos de calcio radioactivo.

#### **Otras acciones y efectos**

Raloxifeno posee efectos semejantes al estrógeno sobre el metabolismo de los lípidos, por disminuir los niveles de colesterol total sérico y lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero no posee efectos sobre el colesterol HDL y los triglicéridos.

Raloxifeno no tiene efectos semejantes al estrógeno en el tejido uterino y mamario, tales como proliferación endometrial, crecimiento mamario o dolor mamario.

### **Absorción**

Raloxifeno se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral. Aproximadamente el 60% de la dosis oral resulta absorbida, pero la conjugación glucurónica presistémica es más extensa. La biodisponibilidad absoluta es del 2 %.

### **Unión a proteínas plasmáticas**

Raloxifeno y los conjugados glucurónidos están altamente unidos a las proteínas plasmáticas, albúmina y glicoproteínas alfa 1, pero no a la globulina de unión a esteroides sexuales.

### **Biotransformación**

Metabolismo de primer paso extensivo hacia los conjugados glucurónicos.

### **Eliminación**

Raloxifeno se excreta primariamente en las heces. Un 0.2% se excreta sin cambios en la orina, y un 6% se elimina en la orina como conjugado glucurónico.

### **Precauciones a considerar**

#### **Embarazo y reproducción**

El uso de raloxifeno no está recomendado durante el embarazo.

FDA. Categoría X.

#### **Lactancia**

No se ha demostrado si raloxifeno se distribuye en la leche materna. Sin embargo, su empleo durante la lactancia no se recomienda.

#### **Geriátricos**

Estudios apropiados realizados hasta la fecha no han demostrado problemas específicos en pacientes geriátricos, que limitarían la utilidad de raloxifeno en la edad avanzada.

#### **Quirúrgicos**

Raloxifeno debe ser discontinuado por lo menos 72 hs. antes de planificar una prolongada inmovilidad (después de una cirugía o reposo prolongado), debido a que incrementa el riesgo de sucesos tromboembólicos venosos.

**Interacciones con drogas**

Combinaciones conteniendo alguna de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, pueden interactuar con la medicación:

- Colesteramina: reduce la absorción y el circuito enterohepático del raloxifeno en un 60%.
- Estrógenos sistémicos.
- Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas: clorfibrato, diazepam, diazóxido, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- Warfarina: se han observado disminuciones en el tiempo de la protrombina en un 10% en estudios de dosis simples. Si se proporciona en forma concurrente con la warfarina, deberá monitorearse el tiempo de protrombina.

**Consideraciones médicas. Contraindicaciones.**

Excepto bajo circunstancias especiales, la medicación no debe ser utilizada cuando se presenten los siguientes problemas médicos:

Desórdenes tromboembólicos activos o historia de tromboembolismo venoso profundo, embolia pulmonar y trombosis de la vena central de la retina.

**Balance riesgo-beneficio debe ser considerado ante la existencia de los siguientes problemas médicos:**

- Falla congestiva cardíaca.
- Neoplasia.
- Otras condiciones que incrementen el riesgo tromboembólico como:
  - \*Disfunción hepática: puede incrementar la concentración plasmática de raloxifeno. En pacientes con cirrosis clasificada como Clase A Child-Pughlas, las concentraciones de raloxifeno en plasma fueron aproximadamente 2.5 veces mayores que en los controles, y correlacionaron con las concentraciones de bilirrubina total. Su seguridad y eficacia en pacientes con función hepática severa no ha sido evaluada.
  - \*Sensibilidad al raloxifeno.

**Efectos adversos**

Indicaciones que necesitan de atención médica:

**Incidencias menos frecuentes:**

Dolor de pecho, cistitis o infección del tracto urinario, desórdenes endometriales, fiebre, septicemia, sinusitis, faringitis, edema peritoneal, calambres en miembros inferiores, rash cutáneo, vaginitis.

**Incidencias más frecuentes:**

Gastroenteritis, laringitis, dolor de cabeza, migrañas, neumonía.

Incidencias raras

Tromboembolismo o formación de trombos.

**Información general**

Debido al aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos, el raloxifeno debe ser discontinuado por lo menos 72 horas antes de una cirugía o durante un reposo prolongado o inmovilización, durante una recuperación postquirúrgica o durante un largo viaje, cuando la movilidad no es posible.

La medicación debe ser reanudada únicamente después de que el paciente vuelva a deambular.

- Si existe posibilidad o sospecha de embarazo, la paciente debe detener el uso de la medicación y contactarse inmediatamente con el médico.

- Puesto que el raloxifeno no tiene, como los estrógenos, acción para estimular el útero o las mamas, durante la terapia con esta droga las pacientes deben informar sucesos como sangrado vaginal, dolor o crecimiento mamario e hinchazón de manos o pies.

- Cuando la ingesta en la dieta sea insuficiente, los suplementos con calcio deben ser considerados como una medida preventiva adicional.

**Formas Farmacéuticas**

Raloxifeno hidroclorehidrato. Tabletas.

**Dosis adulta usual y dosis geriátrica usual**

Profilaxis de la osteoporosis: oral 60 mg., una vez al día.

**Envase y conservación**

Conservar preferentemente entre 20 y 25° C.

La ANMAT ha aprobado hasta la fecha ocho productos conteniendo raloxifeno como único principio activo, bajo la forma farmacéutica de comprimidos recubiertos en concentraciones de 60 mg.

**Nota:** Raloxifeno se conoce también como keoxifeno hidroclorehidrato.

**Bibliografía:**

USP DI 19th Edition pag. 2456.