

artículo original

La Calidad de los Datos de los Ensayos Clínicos: El papel del CRA

Resumen

El CRA se encarga de que los Ensayos Clínicos en que participa cumplan las Normas de Buena Práctica Clínica. Al ser la persona de contacto entre el promotor y el investigador su labor de comunicación y transparencia es muy relevante a lo largo de todo el estudio.

El CRA lleva a cabo la coordinación del proyecto en sus diferentes fases: diseño del protocolo y CRD, selección y calificación de investigadores, comunicación con los CEICs y las autoridades sanitarias, puesta en marcha del estudio, seguimiento y cierre del estudio y aspectos logísticos.

Las principales responsabilidades del CRA son: la verificación de los datos clínicos y su consistencia, la supervisión de los aspectos de seguridad, brindar ayuda al investigador en la resolución de dudas y en el mantenimiento de la documentación del estudio y asegurar que los investigadores trabajan según las normas de BPC. La verificación de los datos es de suma importancia, pues a partir de ellos se concluye el resultado del Ensayo Clínico, que además cumple con todos los preceptos éticos de la Investigación en seres humanos.

Este trabajo conlleva un conocimiento de las áreas terapéuticas en las que se desarrollan los proyectos, así como un conocimiento de los procedimientos y de la legislación vigente en el área de investigación clínica.

Objetivo

Resaltar el valor del CRA para la consecución de datos de calidad en Investigación Clínica, en un doble nivel: informativo (reconocimiento) para la Industria Farmacéutica o las CRO y de toma de conciencia (conocimiento) para los propios monitores, y visión de la repercusión en el trabajo.

Los monitores están sujetos a todas las precauciones necesarias en cuanto a mantener la confidencialidad de la identidad del sujeto y de la información proporcionada por el promotor.

Introducción

Se conoce como CRA (*Clinical Research Associate*), AIC (Ayudante de Investigación Clínica), o monitor de ensayos clínicos al profesional que realizando las funciones establecidas en las **normas de Buena Práctica Clínica**¹ (BPC, GCP: *Good Clinical Practice*) y cumpliendo con la normativa actual^{2,3,4,5,6,7} vela por la calidad de los datos de los ensayos clínicos. La calidad es una exigencia ética, ya que los datos van a formar parte de la documentación sobre el desarrollo de nuevos medicamentos o ampliarán la información sobre los medicamentos comercializados, cuyo destinatario final son los propios pacientes.

El CRA es un profesional cualificado, seleccionado por el Promotor y debidamente entrenado en las particularidades de cada protocolo. El CRA debe ser independiente del equipo investigador que lleva a cabo la investigación en el centro o institución, y, en general, sería recomendable que no sea contratado o supervisado por el centro o la institución que realiza la investigación⁸. En general cuenta con formación biosanitaria (lic. en medicina, farmacia, biología, bioquímica, química, veterinaria, psicología, dipl. en Enfermería...)⁹ y formación de postgrado específica en el área de la investigación clínica. En España, las repetidas ediciones de cursos de capacitación, diploma y máster en Ensayos Clínicos por diferentes instituciones vinculadas a Universidades privadas y públicas garantizan a la Industria Farmacéutica y empresas del sector (CRO: *Contract Research Organization*) el acceso a ese personal cualificado. A nivel internacional, se valora la obtención de la acreditación por la ACRP (*Association of Clinical Research Professionals*).

Las responsabilidades del monitor están descritas de forma clara y detallada en el apartado 5.18.4 de la guía de BPC. De forma resumida, el monitor es responsable de:

- a) Ser el contacto principal entre el investigador y el promotor,
- b) Verificar que el investigador tiene la formación, instalaciones y medios necesarios para la realización del estudio, y que se mantienen a lo largo del mismo,
- c) Verificar el producto en investigación (almacenaje, administración según el protocolo a los pacientes del estudio, que estos reciben las instrucciones necesarias para su uso, que se controla y documenta la distribución y devolución del producto, y que todo el proceso se realiza según las normas aplicables),
- d) Verificar si el investigador cumple el protocolo aprobado y sus enmiendas,
- e) Verificar que el consentimiento informado ha sido obtenido antes de la participación de los pacientes en el estudio,
- f) Asegurar que el investigador recibe el Manual del Investigador sobre el producto en investigación y todo el material que necesita para el estudio,
- g) Asegurar que el investigador y su equipo están adecuadamente formados para realizar el estudio,
- h) Verificar que el investigador y su equipo realizan el estudio según el protocolo y el contrato con el promotor, y no lo delegan a personas no autorizadas,
- i) Verificar que el investigador solo incluye pacientes elegibles,
- j) Informar sobre el ritmo de reclutamiento,
- k) Asegurar que la documentación del estudio es adecuada, completa y actualizada,
- l) Verificar que el investigador realiza las notificaciones o informes necesarios para cumplir con la normativa aplicable y que esa documentación es conforme,
- m) Asegurarse que los datos recogidos en los CRD (Cuadernos de Recogida de Datos), documentos fuente y otros registros del estudio son correctos y completos. En concreto verifica que los datos en los CRD concuerdan con los documentos fuente, que cualquier cambio en la terapia de los pacientes está debidamente documentado, que los acontecimientos adversos, medicaciones concomitantes y enfermedades intercurrentes están debidamente documentadas en los CRD, que las visitas o pruebas no realizadas están debidamente documentadas en el CRD y en los documentos fuente, así como cualquier abandono por parte de los sujetos del estudio,
- n) Informar al investigador de cualquier error en los CRD, omisión o dato ilegible, para que pueda corregirlo. Las correcciones siempre serán realizadas por personal autorizado, y validadas con fecha e iniciales,
- o) Determinar si los acontecimientos adversos están debidamente informados (siguiendo las BPC, el protocolo y los requisitos aplicables),
- p) Determinar que el investigador mantiene debidamente los documentos esenciales del estudio,
- q) Comunicar las desviaciones del protocolo, las PNT (Procedimientos Normalizados de Trabajo), las BPC y los requisitos aplicables y tomar las medidas necesarias para su corrección y prevención.

En la práctica, como se explicará en este artículo, alcanza un amplio e interesante abanico de actividades que demuestran el importante papel del monitor de ensayos clínicos.

El papel del CRA en las diferentes fases de los ensayos clínicos

El CRA participa desde la **fase de diseño del protocolo y CRD** (Cuaderno de Recogida de Datos), aportando su conocimiento y experiencia, sobretodo en los aspectos prácticos del plan del estudio. Desde el punto de vista metodológico se ha avanzado hacia diseños de protocolos y CRD más eficaces y métodos de evaluación más objetivos. Siendo el CRA el vínculo entre el Promotor y el Investigador, está en una posición privilegiada para valorar la factibilidad de un diseño y la eficiencia y utilidad de un CRD.

Asimismo, el CRA recaba la información necesaria de los centros e investigadores para averiguar si un determinado protocolo se puede llevar a cabo en su zona, en base a la experiencia de los potenciales investigadores contactados, medios con los que cuentan y población de potenciales pacientes a la que acceden. Se trata de la fase de **selección y calificación de investigadores**, previa a la remisión del protocolo para aprobación por el Comité Ético y las Autoridades Sanitarias. También coordina los aspectos administrativos de la solicitud de aprobación, gracias a su acceso al centro y conocimiento del equipo investigador, a los que facilita la burocracia para que puedan participar en el estudio: la documentación a preparar, el seguro, el contrato con la institución, etc.

Para la **puesta en marcha del estudio**, el CRA participa en las reuniones de investigadores y visitas de inicio/apertura de centros. En ellas, se responsabiliza de la formación de los investigadores en los aspectos específicos del protocolo y de las normas de Buena Práctica Clínica y normativas aplicables a los estudios. Se trata de lograr la uniformidad en la comprensión del protocolo desde los diferentes centros que vayan a participar y en el cumplimiento de los estándares de calidad necesarios. Además de la formación inicial, debe mantener el interés del investigador y el propio a lo largo de todo el estudio, que es clave para el cumplimiento del protocolo y la excelencia en las tareas realizadas.

El CRA coordina **los aspectos logísticos**:

- La distribución de las muestras de medicación facilitadas por el promotor, en las condiciones exigibles, a los centros participantes,
- La participación de diferentes departamentos de un hospital para la realización de pruebas diagnósticas y de seguimiento,
- Las gestiones con diferentes proveedores (desde laboratorios clínicos hasta imprentas) que prestan servicio al ensayo clínico.

No solo al inicio del estudio, sino supervisando el funcionamiento de cada cadena a lo largo de todo el estudio, en especial en lo referente a la verificación de la medicación utilizada.

A lo largo de todo el estudio, el monitor participa en la gestión de incidentes críticos ante los que debe actuar con proactividad, flexibilidad y actitud colaboradora.

El propósito de la monitorización

La frecuencia de las visitas a los centros variará de un estudio a otro, así como el número de centros o pacientes que un monitor puede supervisar. Estos y otros aspectos específicos de la monitorización se suelen describir en un manual de procedimientos que se prepara para cada estudio. Para asegurarse que sus monitores realizan de forma homogénea sus tareas en todos sus centros/estudios, los laboratorios farmacéuticos y las CRO *elaboran* PNT que rigen y orientan al monitor dentro de los estándares de calidad exigidos.

Las actividades en el centro requieren aspectos materiales (como un espacio físico o acceso a Internet para los CRD electrónicos y realización de informes online), pero también se basan en la coordinación del equipo en el centro y la gestión óptima del tiempo para poder llevar adelante los objetivos de cada visita.

En sus visitas a los centros, los monitores tienen como objetivo, según las normas de BPC, velar por:

1. que los derechos y bienestar de los sujetos participantes estén protegidos,
2. que los datos obtenidos en el ensayo sean exactos, completos y verificables a partir de los documentos originales,
3. que se cumpla el protocolo aprobado por el Comité Ético y las agencias reguladoras.

Para ello, revisa la adherencia a los procedimientos del protocolo, el progreso del estudio (reclutamiento y seguimiento de pacientes), recoge la impresión y necesidades del equipo investigador, identificando problemas y sus posibles soluciones e informando de todo al promotor.

El aspecto crucial es la revisión de los CRD y su verificación con datos fuente, que sólo se realiza tras comprobar la correcta documentación del consentimiento informado de los pacientes participantes. Esta actividad del monitor es el puntal para la credibilidad de los datos que se van a analizar¹⁰. Así, en la verificación se basan las expectativas que un promotor, un Comité Ético o una Autoridad Sanitaria puedan tener sobre los resultados de un ensayo clínico.

Es por lo tanto el control de calidad de los datos el aspecto clave de la actividad del monitor.

La supervisión de los aspectos de seguridad (comunicación de AAs -Acontecimientos Adversos-, AAGs -Acontecimientos Adversos Graves-, RA -Reacciones Adversas-, y RAGI -Reacciones Adversas Graves e Inesperadas- según la normativa aplicable) es otra de las mayores responsabilidades. Aunque sea legítimamente responsabilidad del promotor y del investigador, es el monitor el que vela por el cumplimiento de los plazos y por la completa y exacta información.

No menos importante es la ayuda al investigador en el mantenimiento del archivo del estudio, de manera que un auditor o inspector pueda en cualquier momento, durante o una vez acabado el estudio, revisarlo y garantizar el cumplimiento del protocolo.

También recae sobre el monitor verificar que los investigadores, que a menudo tienen solapamiento de prioridades y alta presión asistencial, cumplen sus obligaciones según las normas de BPC y legislación vigente.

El monitor realiza el primer control de calidad de los CRD, el segundo lo realiza el departamento de Gestión de Datos durante su entrada en la base de datos para su tratamiento estadístico.

Cuando los CRD verificados llegan al departamento de Gestión de Datos son necesarias, a menudo, aclaraciones (*queries*) sobre inconsistencias no detectadas durante la monitorización. Una vez más, el monitor hace de vínculo con el investigador para garantizar la consistencia de los datos. Así, mediante las sucesivas correcciones de los datos inicialmente recogidos en el CRD es como se consigue que los datos sean “exactos, completos y verificables”, además de analizables, tal como se haya contemplado en el plan de gestión de datos y análisis específico para el estudio.

Los resultados después de la corrección de los datos son los que el promotor se ha comprometido a tener en unas fechas determinadas para poder alimentar el dossier de registro y cumplir los plazos previstos en el plan de desarrollo del producto. Esta presión es un aspecto que el monitor debe saber manejar para evitar que influya negativamente restando calidad a su trabajo y al del investigador. Aquí es importante la coordinación con el equipo del estudio y la adecuada gestión de los recursos.

Aspectos de la profesión

El monitor realiza sus funciones desde la propia Industria Farmacéutica o desde la CRO. La diferencia estará en el número de moléculas y áreas terapéuticas con la que un monitor pueda llegar a trabajar, o los tipos de ensayos clínicos que podrá supervisar (de fases I a IV). En la CRO encontrará que la experiencia será más

variada. Por el contrario, en un laboratorio farmacéutico puede llegar a participar en el desarrollo completo de un producto, desde su primera administración en humanos hasta su lanzamiento al mercado. Ambas opciones son altamente enriquecedoras.

Es una profesión con una gran movilidad, probablemente debido a la necesidad de viajar, la sobrecarga de trabajo, el interés en la promoción o en desarrollar una carrera internacional.

El perfil debe ser el de un profesional con interés en trabajar en el ámbito científico-sanitario, con capacidad de organización, habilidades de comunicación tanto a nivel oral como escrito, dominio del idioma inglés, capacidad de adaptación, disposición a un continuo aprendizaje y, sobre todo, una persona que encuentra satisfacción en trabajar con un alto nivel de exigencia para la consecución de datos de calidad con el fin de obtener nuevos fármacos.

Conclusión

Del entretreído de aspectos logísticos, administrativos y burocráticos que envuelven al CRA, destaca su labor de apoyo al promotor y al investigador en la correcta realización de los ensayos clínicos necesarios para la puesta en el mercado de medicamentos más eficaces y seguros.

Referencias

1. Topic E 6. Step 5. Note for Guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95- adopted July 1996). En: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
2. LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En: <http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>
3. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En: http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/RCL_2006_1483-2006-3.pdf
4. DIRECTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. En: http://www.agemed.es/actividad/invClinica/docs/directiva2001_20-CE.pdf
5. REAL DECRETO 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>
6. DIRECTIVA 2005/28/CE DE LA COMISIÓN de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos. En: http://www.agemed.es/actividad/invClinica/docs/directiva2005_28CE.pdf
7. ORDEN SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. En: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/13/pdfs/A06295-06300.pdf>
8. En: <http://www.acrpnet.org/certification/fda/cra/definition.html>
9. Alfaro V, Prats MT, Nadal J, Alami M. (1999) Encuesta sobre el papel del monitor y del CRA en el éxito del ensayo clínico realizado en España. *Farmacoterapia*, Vol XVI, nº 1, pp. 1-7.
10. Gómez MD, Sastre S. Verificación de Datos Fuente y Buenas Prácticas Clínicas. *ICB Digital* nº48 de Octubre 2007.

Esther Aragón

Maria D. Gómez

Harrison Clinical Research Iberica, SL

mgomez@hcrib.com