

4 GESTIÓN DE DATOS CLÍNICOS

Durante la primera etapa de realización de éste trabajo se recopiló información sobre diferentes ensayos clínicos, para estudiar qué factores influían en la respuesta a los tratamientos farmacológicos, como el propio tratamiento, la variabilidad de los pacientes, el tiempo y tipo de enfermedad y variables tal como el sexo, edad, etc.

Al analizar estadísticamente los datos para intentar estimar un modelo estocástico que permitiera posteriormente realizar una simulación, se vio que en muchos casos la calidad de los datos era parcial y aumentaba el error total del modelo, así como disminuía la fiabilidad y precisión de los valores predichos. Estas observaciones se corroboran en el informe del General Accounting Office (GAO) (Vallvé, 1990), donde se indica que desde 1963 hasta 1974 la FDA concedió 11.000 autorizaciones para ensayos clínicos, detectándose las siguientes irregularidades:

- Registro inadecuado de muestras (50%).
- Falta de consentimiento del paciente (35%).
- Error de seguimiento del protocolo (28%).
- Inexactitud en los registros clínicos (23%).
- Historias clínicas no disponibles (22%).
- Incumplimiento de responsabilidades (12%).

Estos datos coinciden con los publicados posteriormente, como la detección de calidad deficiente en un 25% de los ensayos, en una muestra de los mismos analizada en De la Llama-Vázquez y Gutiérrez (1996).

Tanto en España como en la mayoría de países, en las tres últimas décadas ha mejorado mucho la calidad de los ensayos clínicos, tanto en su diseño como en su control. En la actualidad el seguimiento por parte de la industria farmacéutica de normas de buena práctica clínica debería suponer un buen nivel de cumplimiento de criterios de calidad de datos en la realización de los ensayos clínicos, que no haga peligrar la validez interna de los mismos (De la

Llama-Vázquez y Gutiérrez, 1996). De todas maneras, cierto grado de normal inquietud por la calidad de los datos generados continúa existiendo, como parecen indicar las normativas e iniciativas legislativas que han ido apareciendo. En nuestro país no existe un entorno legislativo específico que regule los sistemas informáticos para gestionar los datos de los ensayos clínicos y estudios afines, pero sí en otras administraciones como la FDA.

Como se ha comentado en el capítulo de Introducción, en los apartados de sesgos de información y calidad de la información, así como en el capítulo de validación de los modelos de simulación, para poder estimar un modelo realista de ensayo clínico y obtener unas conclusiones válidas es necesario que los datos sean “altamente fiables y válidos” sin sesgos y sin errores. Para ello es necesario disminuir al máximo posible tanto los errores debidos al propio y complejo proceso de los ensayos, como los errores debidos a la entrada de los datos en la base de datos para su posterior análisis estadístico. Como se ha indicado en el capítulo introductorio, a este proceso se le conoce como “Data Management” o gestión de los datos clínicos. Pretende garantizar una cierta calidad de la información para obtener unas conclusiones válidas, de manera que la correspondiente autoridad reguladora, en nuestro país la Agencia del Medicamento, permita el registro de los medicamentos tras los correspondientes ensayos clínicos en las Fases I a III.

El objetivo del proceso de gestión de datos “Data Management” es asegurar la calidad de los datos que se recogen en los ensayos clínicos que eviten los errores que pueden cometerse debido a su complejo proceso.

Los procedimientos del manejo clínico de los datos se encuentran regulados en las normas ICH y FDA. Las normas ICH (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>) son muy flexibles y abiertas y recomiendan que se tomen todas las medidas posibles para garantizar la calidad y veracidad de los datos clínicos, tales como la doble entrada de datos y filtros, pero sin especificar cómo debe hacerse. La norma

21 CRF Parte 11 de la FDA (www.fda.gov/cder/regulatory/ersr) es muy exigente con el proceso de gestión de datos clínicos. Esta normativa entró en vigor el 20 de Agosto de 1997. Se exige su obligado cumplimiento si se desea registrar nuevos medicamentos en Estados Unidos. Por esta razón es seguida por los laboratorios farmacéuticos americanos, así como cada vez más por la gran mayoría de promotores de ensayos clínicos internacionales.

La norma de FDA indica que un estudio clínico, desde el punto de vista de la estructura de los datos, es una colección de información y como tal posee informaciones tales como tratamientos, evaluaciones de seguridad, valores de laboratorio, identificación de los pacientes, cumplimiento terapéutico, etc. Se deben identificar perfectamente los individuos de un estudio con un único identificador, así como los diferentes momentos (visitas) en que éste es tratado y la medicación del estudio. Se indicará en los conjuntos de datos ("Data-Sets") la identificación del paciente, así como de todas las variables del mismo. En la norma también se indican toda una serie de procedimientos como la doble entrada de los datos, auditorias de los datos ("Audit-Trials") que indiquen cuándo, cómo y quien introdujo y modificó la información de las bases de datos, y procedimientos seguridad de las bases de datos que garanticen la veracidad de los datos.

Existen actualmente muy pocos sistemas informáticos que cumplan con las estrictas normas de calidad comentadas. Uno de ellos es Oracle ClinTrial® (Oracle Corporation, 1996). Son sistemas de enorme complejidad y alto coste que no están en general al alcance de los investigadores biomédicos españoles, sólo de los laboratorios farmacéuticos que disponen de grandes presupuestos de I+D (Nadkarni y col., 1998).

4.1 SISTEMA INFORMÁTICO HIPÓCRATES: MEJORA DE LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DE LA CALIDAD DE SUS DATOS

Se ha tomado como punto de partida un programa informático desarrollado por el autor previamente a esta tesis (Hipócrates) y que se ha adaptado a la recogida de datos de ensayos clínicos, así como a su gestión y al cumplimiento de la normativa estipulada por la ICH y FDA en la norma 21 CFR, Part 11 sobre el aseguramiento de la calidad en los datos clínicos. Este cumplimiento se ha podido verificar internamente durante las pruebas de su uso como se cita más adelante.

Tras la adaptación y validación del sistema Hipócrates, se ha utilizado el mismo para recoger información de los ensayos clínicos analizados y estudiados en la tesis, para posteriormente ser analizados estadísticamente, estimados sus modelos y simulados mediante las herramientas que se han presentado en los capítulos precedentes.

Este sistema permite realizar las siguientes tareas:

- Planificación de los ensayos (Vía link con el programa de realización de diagramas de planificación Gant y Pert MS Project).
- Listado de todos los ensayos.
- Estado actual de los ensayos.
- Tiempo restante del ensayo.
- Gestión de centros del estudio.
- Monitorización (listados de monitorización por centro, status, etc.).
- Envío de documentación.
- Investigadores participantes.
- Gestión de consultas ("queries") de disconformidad entre datos entrados en la base de datos y la realidad.
- Inventario de CRD (Cuadernos de recogida de datos).

- Data Management visual (Entrada de datos desde CRD a la base de datos).
- Doble entrada de datos (en construcción).
- Auditorias de calidad de los datos (“Audit-Trials”).
- Gestión de la seguridad de los usuarios.
- Arquitectura de base de datos basada en estructuras relacionales y en “Data-Sets” del programa SAS.

4.1.1 ESQUEMA DEL PROCESO DE GESTIÓN DE DATOS CLÍNICOS MEDIANTE HIPÓCRATES

El esquema del proceso de gestión de datos de un ensayos clínico puede

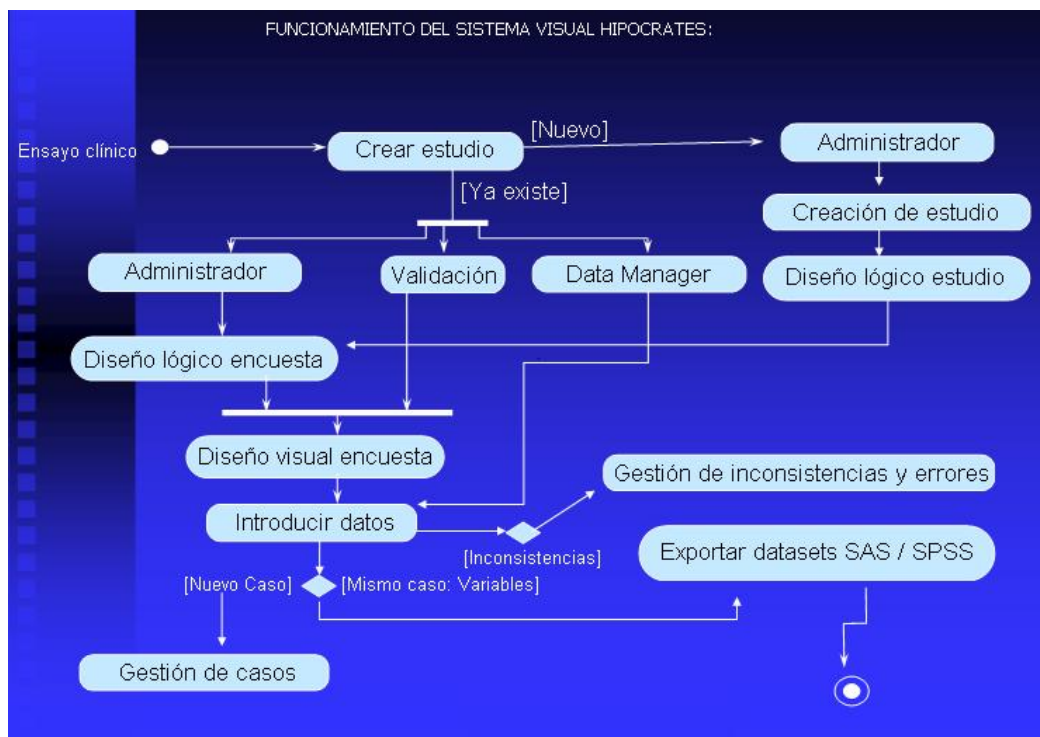


Figura 25: Fases de la gestión y control de calidad de los datos de un ensayos clínico mediante el sistema Hipócrates.

observarse en la **Figura 25**, donde destacan los papeles que juegan las diferentes personas implicados en los mismos (actores) como el gestor de datos (Data Manager) y el administrador del sistema informático en el que reside la base de datos.

El sistema Hipócrates permite la realización de las tareas señaladas anteriormente de manera ágil para los investigadores y un esquema funcional del mismo puede verse en la **Figura 26**.

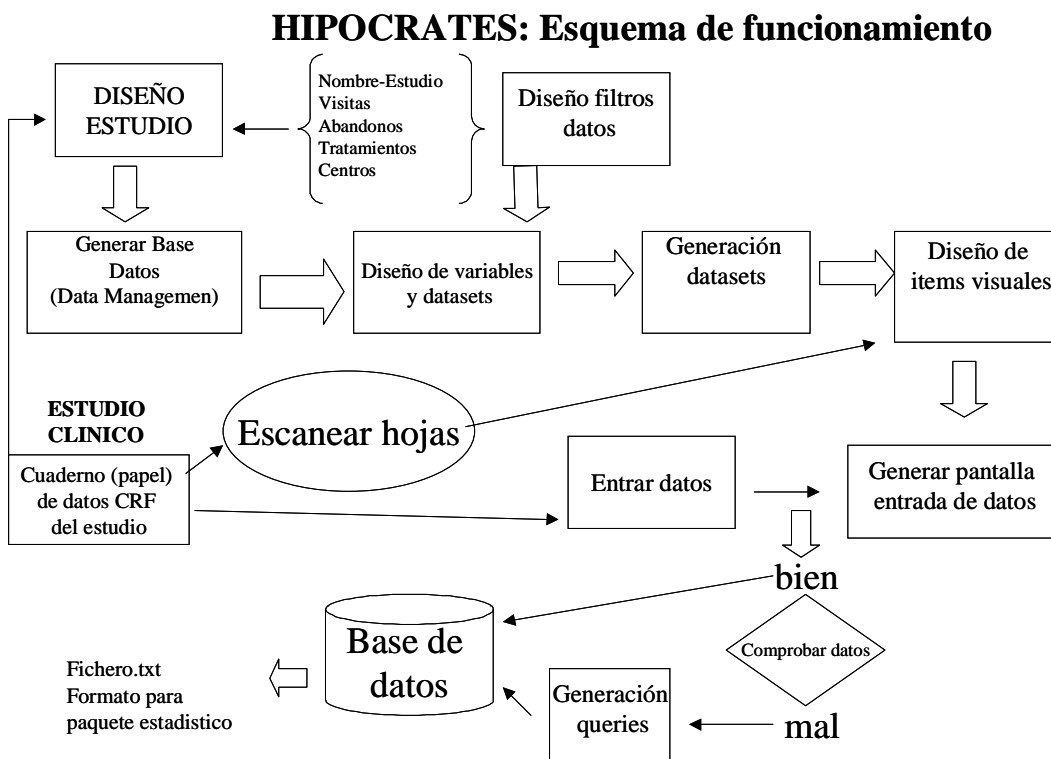


Figura 26: Esquema de funcionamiento del sistema HIPÓCRATES.

Se instaló una primera versión del programa en el Dep. de Farmacología del Hospital Clínico de Barcelona durante la segunda mitad del 2002 para recoger los datos de los ensayos clínicos y validar que todos los procesos que realiza el

programa fueran los correctos. La validación duró hasta Diciembre de 2003 en un ensayo clínico de terapia antiretroviral.

A medida que se han ido entrando datos se ha preguntado la opinión a los investigadores que introducían los datos, así como observando la corrección de las operaciones y se han ido ajustando el código a estas necesidades, errores y disconformidades.

El programa ha sido realizado en el lenguaje Visual Basic de Microsoft versión 6, utilizando como motor de base de datos Microsoft Access 2000.

4.1.2 FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA HIPÓCRATES

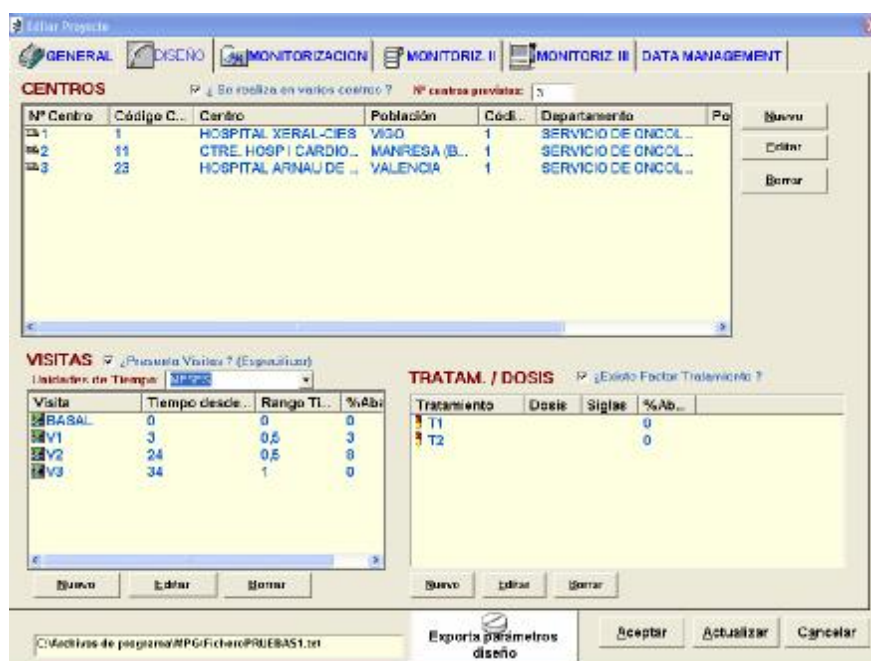
A continuación se describen pormenorizadamente algunas funciones del programa Hipócrates.

Nuevo estudio

Función que permite crear y gestionar un nuevo estudio desde la pantalla principal donde se gestionan todos los ensayos clínicos:

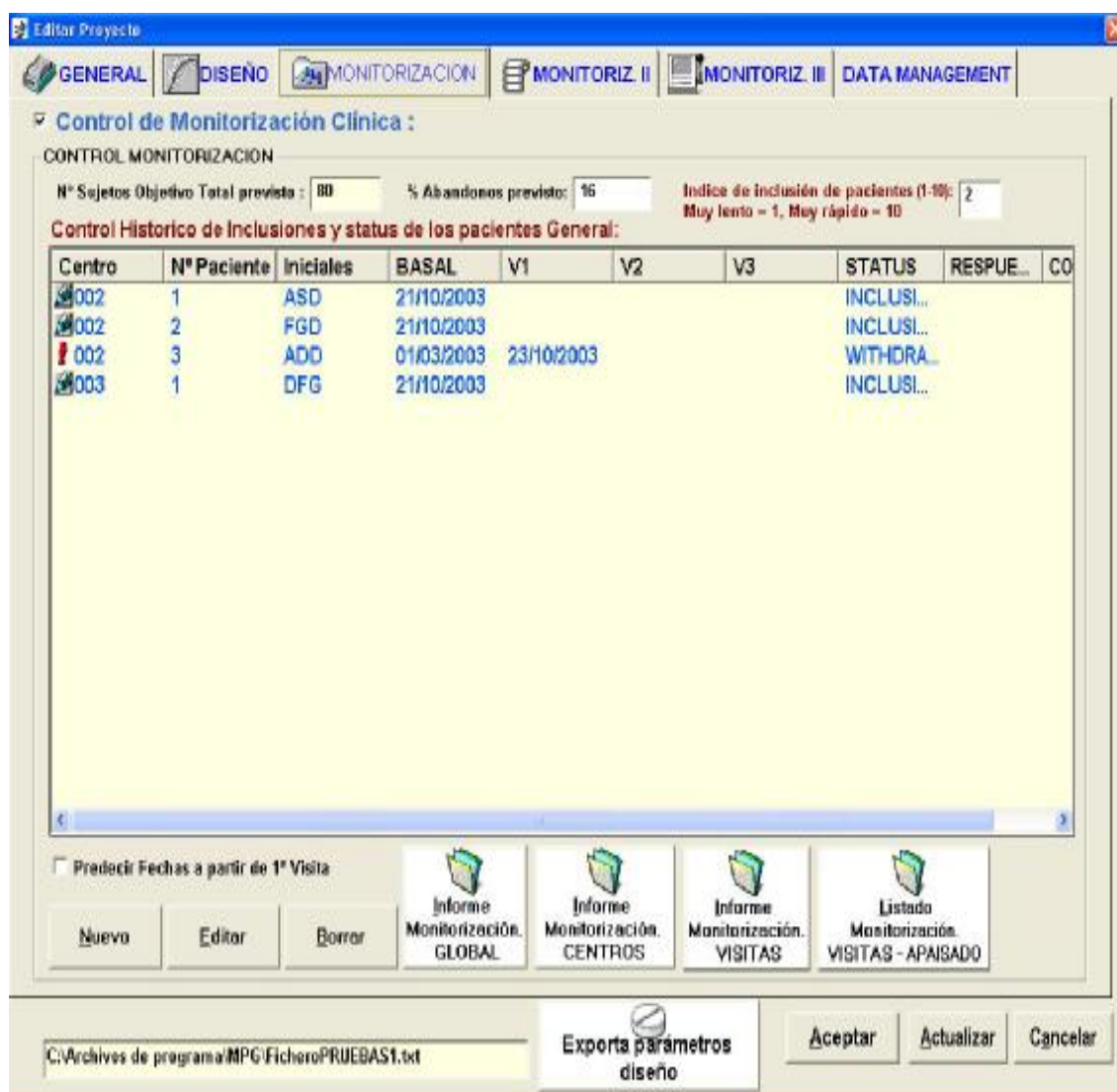


Cuando se crea un nuevo ensayo o se gestiona aparecen los mantenimientos genéricos de ensayo en los que aparecerán las siguientes informaciones sobre los aspectos genéricos del ensayo (tipo, objetivo, etc), así como de su estado actual:




Es necesario contemplar la información sobre el diseño del estudio: Centros, Tratamientos y Visitas. Esta información es de gran relevancia para la parametrización y simulación de los ensayos clínicos.

También deberá introducirse información acerca de la inclusión de pacientes en el tiempo, así como de la respuesta, abandono, retirada y de su evaluación (monitorización). La monitorización de un estudio clínico consiste en el control y la gestión de la evolución de un estudio clínico, controlando en el tiempo de su duración el estatus y la respuesta de los pacientes:



Durante el proceso de monitorización de los estudios se suelen presentar listados de control tales como:



Status por Centros

PRUEBAS1

		STATUS DE LOS PACIENTES							
ID CENTRO	CENTRO	Nº TOTAL	PACIENTES INCLUSION	PACIENTES ONGOING	PACIENTES FINISH	PACIENTES EXCLUS	PACIENTES BROKOUT	PACIENTES WITHDRAWN	OTROS
001	HOSPITAL SAN JOAQUIN	0	1	0	1	0	0	0	0
002	VILARNOVA DE CARLOS DE ANTONIO	3	2	0	1	0	0	1	0
003	HOSPITAL SAN JUAN DE LOS RIOS	1	1	0	1	0	0	0	0
Nº TOTAL:		4	4	0	3	0	0	1	0

Página: 1
Fecha: 03 de diciembre de 2006
Nº de datos: 1

002	CENTRO HOSPITAL CARDIOLOGICO DE MARRESA	003	ADD	V3	06/08/2006		WITHDRAWN
003	HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA	001	DFG	BASAL	21/10/2003	21/10/2003	INCLUSION
003	HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA	001	DFG	V1	19/01/2004		INCLUSION
003	HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA	001	DFG	V2	10/10/2005		INCLUSION
003	HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA	001	DFG	V3	06/08/2006		INCLUSION

CENTRO	PACIENTE	INICIALES	BASAL	V1	V2	V3	ESTATUS
002	1	ASD	21/10/2003				
002	2	FGD	21/10/2003				
002	3	ADD	01/03/2003	23/10/2003			
003	1	DFG	21/10/2003				


Estos listados realizados durante la duración del ensayo permitirán la gestión de la monitorización del ensayo.

Otras opciones de monitorización son el control continuo del estatus de los pacientes y la planificación de las fechas de las próximas visitas a los pacientes, así como la fecha prevista de finalización de visitas a los pacientes y del ensayo:

CONTROL MONITORIZACION

Nº Sujetos Incluidos:	<input type="text" value="3"/>	Planificada / Real	Real / Prevista
Nº Sujetos On Going:	<input type="text" value="0"/>	Fecha Inicio :	<input type="text" value="27/06/2002"/> <input type="text" value="01/03/2003"/>
Nº Sujetos WithDrawn:	<input type="text" value="1"/>	Fecha Fin :	<input type="text" value="27/08/2002"/> <input type="text" value="06/08/2006"/>
Nº Sujetos Finalizados:	<input type="text" value="1"/>		
Nº Sujetos Drop Out:	<input type="text" value="0"/>		
Nº Sujetos Otros Status:	<input type="text"/>		

	Diferencia en Nº Sujetos Respecto Previsto:	% Diferencia Respecto Previsto:
Nº Sujetos ACTUAL	75	93,75
<input type="text" value="5"/>		



ACTUALIZAR CALCULOS PACIENTES

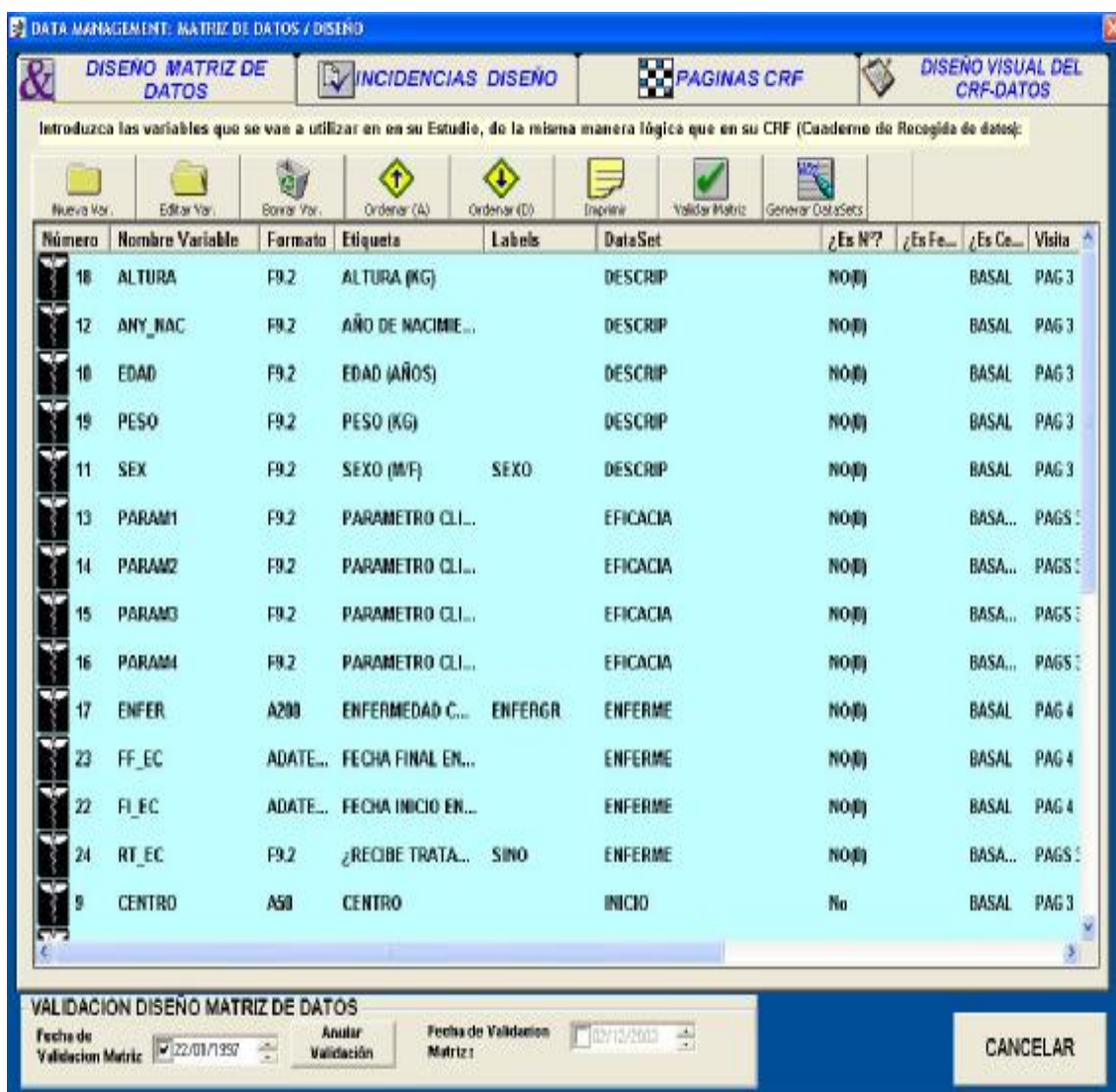
El programa posee una configuración general que permite el mantenimiento de:

- Centros generales: Colección de centros donde se realizan los estudios
- Documentos: Documentos tipo de los estudios
- Data Management: Etiquetas, Variables y otros campos importantes para la gestión de los datos clínicos.
- Planificación: Permite realizar un link genérico con un programa gestor de proyectos como MS Project
- Otros: Dirección de la base de datos principal

Por otra parte el programa permite la creación de bases de datos para la introducción de los cuadernos de los datos de los pacientes que ayuda a asegurar la calidad de los datos desde un punto de vista clínico, en los siguientes aspectos:

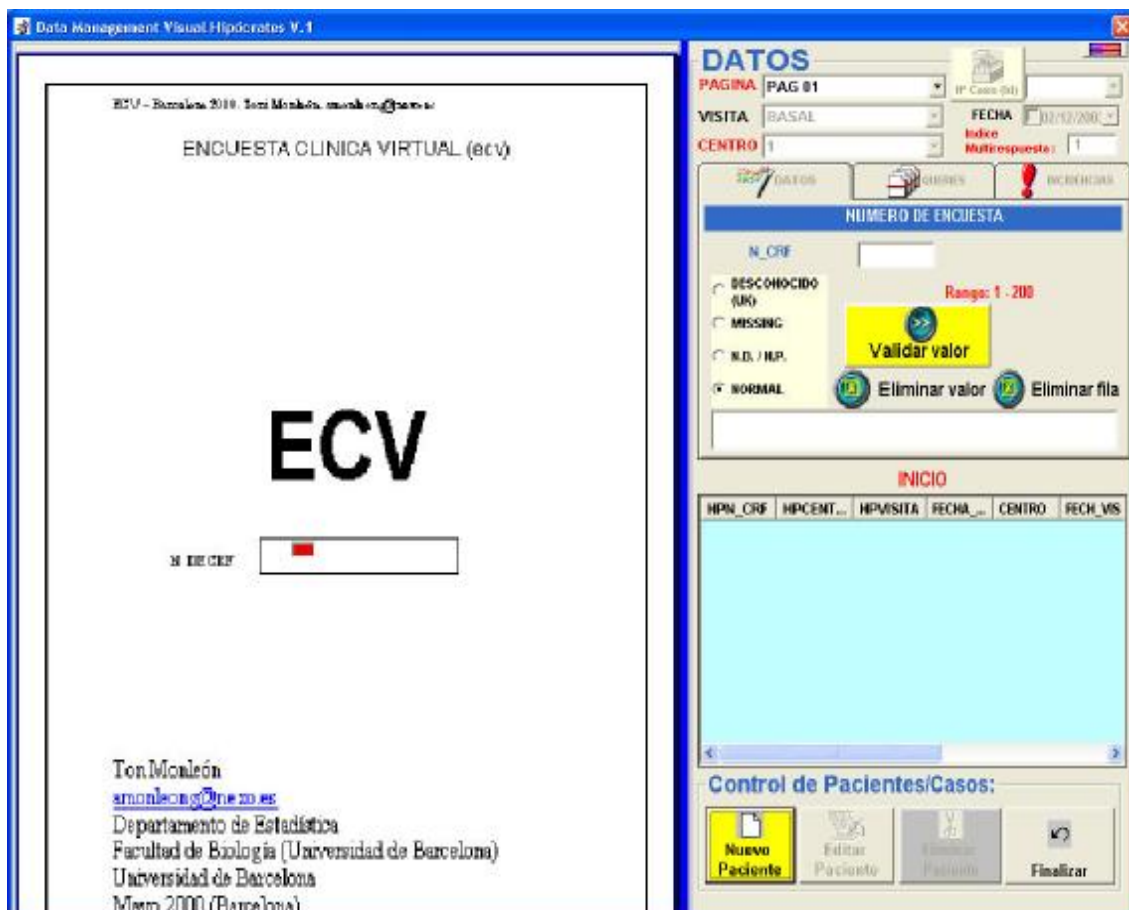
- Definición de consistencia de los datos
- Entrada visual de datos
- Inventario de CRD
- Gestión de “queries”
- Pantalla de creación de matriz de datos

Deben definirse las variables a introducir en la pantalla correspondiente:

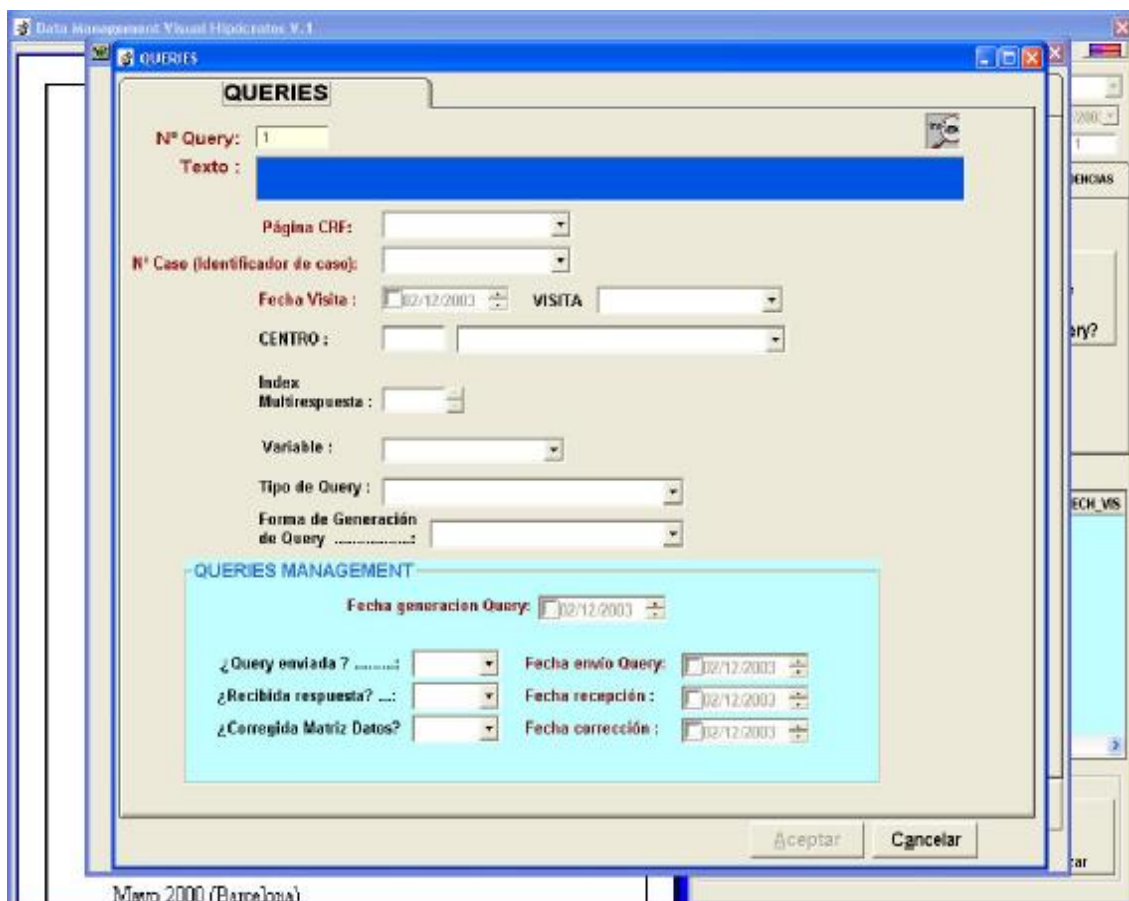


Así como la consistencia de los datos y crear una base de datos con arquitectura basada en las utilizadas por el programa estadístico SAS (“Data-Sets”) de forma longitudinal (pacientes, centro, visita, índice multirespuesta, etc).

Una vez creada esta base de datos puede introducirse los datos con una calidad clínica suficiente, a través de una pantalla visual:



Hipócrates también permite gestionar todas las inconsistencias que se encuentren mediante el proceso de generación de “queries”:



4.1.3 VALIDACIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO

Como ya se ha indicado, el sistema de gestión de datos de ensayos clínicos Hipócrates se ha validado internamente de Marzo 2002 a Marzo de 2004, en el Hospital Clínico de Barcelona a fin de conocer cuáles eran los principales parámetros que determinan los ensayos clínicos y estimar los diferentes parámetros requeridos, así como los requisitos de los investigadores y cómo les puede ayudar la simulación.

Se han implementado en el sistema Hipócrates todos aquellos procedimientos que hacen que cumpla los requisitos imprescindibles de éste tipo de sistemas, según las normas FDA 21 CFR Part 11 Regulatory Compliance que garantizan la fiabilidad de los datos introducidos en los sistemas electrónicos de base de datos.

El sistema Hipócrates ha despertado el interés de otros grupos de investigación y empresas. Actualmente, y como se ha indicado anteriormente, este programa está en pruebas en el Departamento de Farmacología (Unidad de ensayos clínicos) del Hospital Clínico de Barcelona en un ensayo de SIDA. También se han realizado pruebas de ensayos clínicos (Fase I y estudios observacionales) en la empresa Health Outcomes Research – Europe, y en los Departamentos de Estadística y de Salud Pública (Unidad de Bioestadística) de la Universidad de Barcelona. El Departamento de Oncología del Hospital Vall d´Hebrón y el Instituto Catalán de Oncología han manifestado asimismo su interés en probar y en contribuir a la mejora de Hipócrates. Estas pruebas del programa, y los contactos realizados con los investigadores, indican el interés por disponer de un sistema capaz de gestionar los datos de los ensayos clínicos, disminuir los errores que pueden cometerse, detectarlos y gestionar su manejo, así como de un sistema adaptado a las normativas internacionales sobre documentos electrónicos en ensayos clínicos y estudios afines.

Hipócrates ha sido presentado en Monleón y col. (2004) como ayuda en el estudio de los ensayos clínicos y a su simulación.

4.1.4 DETERMINACIÓN DE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ESTUDIADOS

La información almacenada hasta ahora en el sistema Hipócrates y su posterior tratamiento, corroboran las observaciones de Sim y Rennels (1996) en el sentido que las entidades del ensayo (pacientes) pueden pasar por las etapas resumidas en la *Figura 27*. Este esquema da idea de la cantidad de ocurrencias que pueden afectar a un paciente durante un ensayo clínico.

Se ha observado que los parámetros principales que son comunes a todos los ensayos clínicos son:

- Centros donde se realizan las pruebas

- Visitas donde se recogen datos de los pacientes
- Tratamientos que toman los pacientes
- Nº de pacientes del ensayo
- Abandonos y abandonos por visita

Estos parámetros quedan almacenados en los diferentes mantenimientos del programa, comentados durante el capítulo anterior.

A partir del estudio de estos parámetros se ha elaborado un modelo general de ensayo clínico en LeanSim para posteriormente ser probado con los ejemplos que se presentan en el siguiente capítulo.

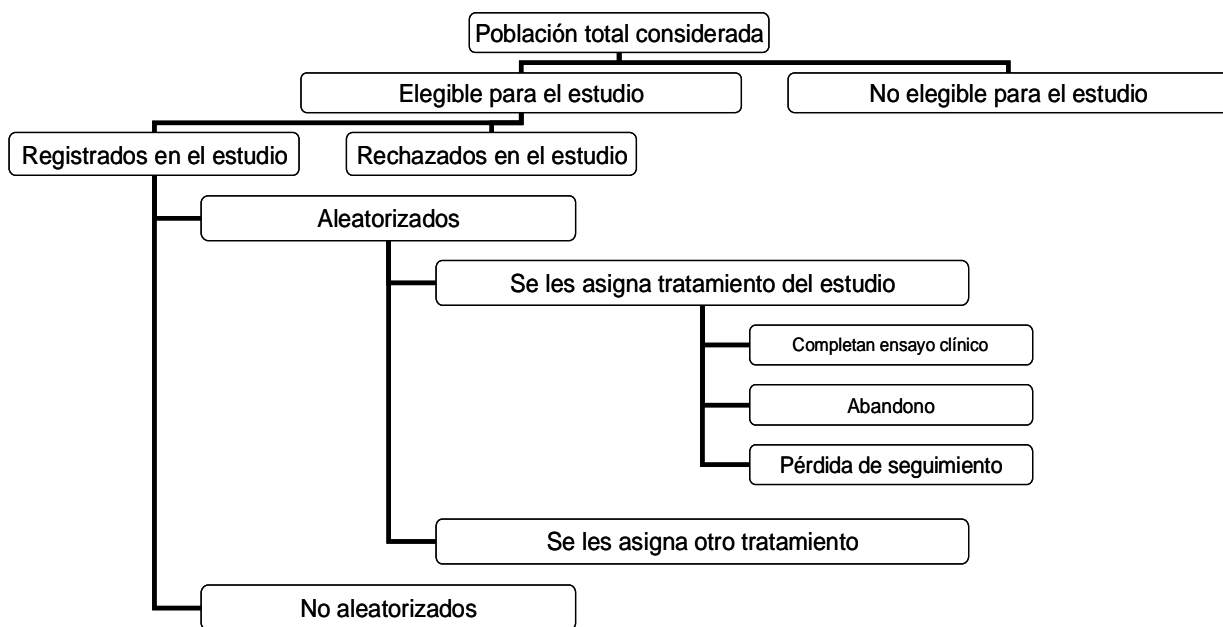


Figura 27: Diferentes grupos de entidades a lo largo del tiempo de ocurrencia del ensayo clínico, desde los pacientes elegidos en un principio hasta los que quedan finalmente (a partir de Sim y Rennels, 1996)