

**GUIA PARA LA ELABORACION DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Firmas:	Versión
Dra. Martha Fors	<i>Dra. Grisel Soto Arguelles</i> <i>MSc. Marlén Llerena Mesa</i>	<i>Dra. Grisel Soto Arguelles</i>		1
<b>Fecha:</b> Noviembre 1996	<b>Fecha:</b> Abril del 2008	<b>Fecha:</b> Mayo del 2008		

**Definición:** El Informe Final de un Ensayo Clínico constituye una descripción escrita del ensayo clínico, en el cual las consideraciones estadísticas y clínicas de los resultados obtenidos se presentan en forma de tablas, gráficos e integrados en un sólo documento.

**Aspectos generales:** Todos los informes que se elaboren, ya sean informes parciales, informes para reportar los resultados de un ensayo interrumpido o los resultados de un ensayo concluido, serán preparados de forma aceptable para la presentación y revisión por cualquier Agencia Reguladora.

La decisión de reflejar o no, en el contenido del informe, algún apartado de la guía dependerá de la fase del ensayo en cuestión.

La redacción del Informe debe ser impersonal y en tiempo pasado, se realizará a partir del análisis presentado en el Informe Estadístico y de las consideraciones y de la discusión desde el punto de vista clínico de los resultados presentados en dicho informe.

## Contenido del Informe Final

### 1. RESUMEN

De forma muy breve (extensión aceptable: hasta 2 páginas) se describirán los objetivos del ensayo, el diseño del mismo (en relación a: tamaño de muestra, enmascaramiento, aleatorización, grupos estudio y control, duración de la investigación), las características de la población que se estudió (enfermedad o condición que se trató y aspectos más relevantes de los criterios de inclusión y exclusión), los tratamientos administrados (productos, dosis, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento) y las variables utilizadas para la evaluación de la eficacia y seguridad. Se expondrá de manera muy concisa los resultados más importantes obtenidos en el estudio, específicamente en cuanto a la(s) variable(s) principal(es) de eficacia, los criterios para la evaluación individual de la respuesta, el criterio de éxito o fracaso del producto y los eventos adversos de gravedad, inesperados u ocurridos con una mayor frecuencia.

### 2. TABLA DE CONTENIDO

Se preparará una tabla que refleje el contenido del Informe Final y la página donde se encuentra cada sección con el fin de facilitar la búsqueda de cualquier aspecto del mismo. Se listará también las tablas resúmenes, figuras, gráficos y anexos.

### **3. INFORMACIÓN GENERAL**

- Título del Ensayo Clínico.
- Nombre del medicamento.
- Indicación estudiada.
- Si el título del Ensayo Clínico no incluye elementos del diseño del ensayo, se especificará brevemente (1 ó 2 frases) el diseño utilizado: paralelo, cruzado, cegamiento, aleatorización, comparación con placebo, dosis utilizada y duración del ensayo.
- Nombre del Promotor.
- Identificación del Protocolo, por ejemplo código si existe.
- Fase del ensayo.
- Fecha de inicio del ensayo (fecha del primer paciente incluido).
- Fecha de terminación de la conducción del ensayo (fecha en que se completó el seguimiento del último paciente incluido).
- Nombre del Investigador Principal, su especialización e Institución a que pertenece.
- Nombres y número telefónicos de los monitores.
- Declaración en la que se indique que el estudio fue realizado de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, incluyendo la conservación de la documentación.
- Fecha de Preparación del Informe Final.
- Fecha de Terminación del Informe Final.

### **4. LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS**

Se relacionarán todas las abreviaturas y definiciones de términos no usuales o especializados utilizados en el Informe Final. Las palabras que dieron lugar a las abreviaturas, aparecerán en este acápite. Las abreviaturas aparecerán en paréntesis al lado de las palabras que la originan, la primera vez que aparezcan en el texto.

### **5. ETICA**

#### ***5.1 Comité de Revisión y Etica/Consejo de Revisión Institucional***

Se confirmará que el protocolo del ensayo y todas las modificaciones surgidas en el transcurso de la ejecución del ensayo fueron revisadas por alguno de dichos órganos revisores. Se incluirá en el Anexo 5 una lista de todos los Comité de Revisión y Etica y/o Consejos de Revisión Institucionales consultados.

#### ***5.2 Aspectos éticos en la conducción del ensayo***

Se confirmará que el ensayo fue realizado bajo los principios éticos regidos por la Declaración de Helsinki.

#### ***5.3 Información al sujeto y consentimiento***

Se describirán los procedimientos utilizados para la obtención del consentimiento del sujeto, especificándose el momento de su obtención en relación con la inclusión (por

ejemplo: durante la inclusión, en el momento de la asignación del tratamiento). Se anexará (Anexo 4) el Modelo de Consentimiento Informado utilizado en el ensayo.

## **6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA**

Nombre de todos los investigadores que participaron, con su especialidad e Institución y las tareas que realizaron (Incluir monitores, Gerente de Proyecto, Asistentes de Investigación Clínica, Responsable de Manejo de Datos, Responsables de Análisis Estadístico, Responsables de Insumos, Operadores de Dato, Comités Revisores). El orden en que será especificado los Investigadores participantes estará dado por la cantidad de sujetos incluidos así como el volumen de trabajo y su calidad. Respecto a los Co-Investigadores y el resto del personal participante, el orden estará dado por las funciones y responsabilidades desempeñadas en la investigación.

Se dejará establecido que el ensayo fue coordinado por el CENCEC, y si procede se especificará los laboratorios de referencia o centrales utilizados y la institución responsable de la distribución de medicamentos.

En caso de ser muy voluminoso el listado, podrá presentarse en el Anexo 6.

## **7. INTRODUCCION**

Contendrá una breve descripción (máximo una página) que sitúe el ensayo en el contexto del desarrollo global del producto. Se describirán los propósitos, la magnitud médica o social del problema, la población a tratar, los tratamientos empleados. Se especificarán las guías o normas que fueron observadas para la preparación y ejecución del protocolo.

## **8. OBJETIVOS**

Se especificarán los objetivos planteados en el protocolo de ensayo: objetivos generales y los específicos.

Se especificará la hipótesis planteada a ser demostrada o no en el estudio.

En caso de que se hubiesen producido cambios en los objetivos del estudio estos deberán ser descritos. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo.

Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo.

## **9. CONCEPCIÓN GENERAL**

### **9.1 Diseño general del ensayo**

Se especificará el diseño seleccionado: paralelo, cruzado, factorial.

También se especificará:

- Población de sujetos estudiados (indicación o patología) y número de la muestra a incluir, total y para cada grupo de tratamiento

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

- Nivel de cegamiento (abierto, doble ciego, simple ciego, existencia de evaluadores cegados)
- Tratamiento estudiado y Tipo de control: uso de placebo, sin control, comparado con el tratamiento convencional (especificar medicamentos)
- Método de Asignación al tratamiento (aleatorización, estratificación)
- Si existió algún Comité Independiente de Monitorización de los Datos (el lector deberá ser remitido al Anexo 6)
- Cualquier análisis interim realizado

Se anexará el protocolo y las modificaciones que éste haya sufrido (Anexos 1 y 2) y el Cuaderno de Recogida de Datos tipo (Anexo 3).

**9.2 Discusión del diseño del ensayo**

Se describirá el tipo de control utilizado (uso de placebo, sin control, comparado con el tratamiento convencional, control histórico) y las razones de su uso. También se discutirá cualquier otro aspecto relevante del diseño (en caso de diseño cruzado por ejemplo). Si la asignación al tratamiento no fuera aleatorizada, se especificarán las técnicas utilizadas para evitar los sesgos de selección.

Se discutirán los problemas y debilidades del diseño seleccionado o de los grupos controles seleccionados, en relación con la enfermedad específica y la terapia utilizada (por ejemplo, para el caso de diseños cruzados, se considerará la probabilidad de cambios espontáneos en la enfermedad y del efecto carry-over).

Si la eficacia del producto fue evaluada a través de un ensayo de equivalencia, por ejemplo al demostrarse la no inferioridad del nuevo producto comparado con el tratamiento establecido (por ausencia del grado de inferioridad preestablecido); deberá discutirse los problemas que pudieran estar asociados a este tipo de diseño. Se discutirá además la capacidad del estudio (de su diseño) para llegar a conclusiones respecto a la eficacia. Se podrá hacer referencia a estudios previos con diseño similar en cuanto a las características de la población, criterios y variables de evaluación, grupos utilizados.

Todos los aspectos relacionados con el diseño del ensayo serán discutidos, incluyendo la presencia o ausencia de períodos de lavado, las limitaciones de la utilización de control histórico.

**9.3 Cambios en el diseño general del estudio**

Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cuanto a concepción general del estudio. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo.

Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

## **10. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS**

### ***10.1 Universo de estudio***

Se describirán las características generales que presentó la población a partir de la cual fueron seleccionados los sujetos.

### ***10.2 Criterios de diagnóstico***

Se relacionarán los Criterios de Diagnóstico que fueron utilizados para seleccionar los pacientes estudiados.

Si existiera alguna razón para creer que se emplearon criterios adicionales no especificados en el protocolo de ensayo, las posibles implicaciones de los mismos serán discutidas.

### ***10.3 Criterios de inclusión***

Se relacionarán las características específicas de los sujetos en cuanto a sexo, edad, peso, estatura, raza, así como los límites cuantitativos inferior o superior en cuanto al grado de intensidad de la enfermedad aceptado para la inclusión. Se especificará que como condición para la inclusión se consideró el otorgamiento del consentimiento.

### ***10.4 Criterios de Exclusión***

Se relacionarán las características específicas que limitaron la entrada al ensayo sujetos con criterios de diagnóstico. Estas características podrían haber estado relacionadas con limitaciones fisiopatológicas, anatómicas, quirúrgicas, emocionales que indicaron la presencia de otras enfermedades que pudieran haber interferido en la absorción, metabolismo o efecto del fármaco en estudio; así como con la medicación concomitante, tratamiento medicamentoso previo, contraindicaciones al tratamiento en estudio o al concurrente (hipersensibilidad o alergia), hábitos tóxicos, limitaciones en cuanto al estado nutricional, mujeres en edad reproductiva sin control contraceptivo, maternidad, lactancia.

### ***10.5 Criterios de interrupción del tratamiento y/o de salida***

Se especificarán los criterios establecidos para la interrupción del tratamiento o para la exclusión de los datos del sujeto del análisis estadístico.

### ***10.6 Cambios en los criterios de selección de sujetos***

Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cuanto en cualquiera de los criterios de selección. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo.

Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

## **11. TRATAMIENTO**

### ***11.1 Tratamientos administrados***

Se precisarán los productos utilizados en cada uno de los grupos del ensayo (incluyendo el placebo) y para cada uno, el tiempo de la administración. Se especificará el nombre del producto, la formulación farmacéutica, la ruta de administración, dosis utilizada y el esquema de tratamiento (frecuencia de administración). Se especificará la duración total del tratamiento y los procedimientos para la administración de cada uno de los medicamentos.

### ***11.2 Identificación del producto en investigación***

Se describirá la composición del (de los) producto(s) en investigación, así como la función de cada uno de sus componentes y aspecto externo. Si fue utilizado más de un lote de producción del producto en estudio, se identificarán los lotes recibidos por cada paciente (Anexo 7).

Se especificará la fuente suministradora de los productos del grupo control o del placebo y sus nombres genéricos y comerciales.

Se especificarán las condiciones de almacenamiento mantenidas durante el ensayo.

### ***11.3 Método de asignación de los tratamientos a los pacientes***

Los métodos específicos utilizados para asignar pacientes a los tratamientos se describirán (ejemplo lista centralizada, estratificada por unidades, por bloques).

Se explicarán los mecanismos para la aleatorización y su implementación, así como el método utilizado para la generación de la lista. Se incluirá en un Anexo 8 la lista utilizada, que incluirá los códigos de aleatorización, código de identificación de los sujetos y tratamiento asignado. Para el caso de los ensayos multicéntricos esta lista será presentada para cada institución.

### ***11.4 Cegamiento***

Se especificarán los procedimientos utilizados para la implementación del cegamiento (por ejemplo: codificación de los frascos, sobres sellados conteniendo el código de aleatorización). Se especificará también las circunstancias previstas para proceder a la apertura del código (ej. eventos adversos graves), así como los procedimientos para el acceso al código. Se describirán las medidas utilizadas para asegurar que el producto y el placebo fueran indistinguibles. En caso de que se hubieran tomado medidas para mantener cegados los evaluadores (por ej. para el caso de productos en que los eventos adversos sean típicos y que al ser evaluados por el Investigador pudieron revelar el tratamiento al que el sujeto fue asignado, se utilizó dos evaluadores diferentes para examinar variables de eficacia y las variables de seguridad), se señalarán dichas medidas.

### ***11.5 Selección de la dosis***

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

Se justificará la dosis (o los rangos de dosis) utilizada para todos los tratamientos, especificándose la base de selección (ej. experiencia previa en los humanos, datos pre-clínicos).

En caso de existir una selección de la dosis de manera individual para cada paciente, se especificarán los procedimientos y criterios tenidos en cuenta.

**11.6 Tratamiento concomitante**

Se señalarán los productos o procedimientos que fueron permitidos antes y/o durante el ensayo, la forma de registrar su utilización, así como los tratamientos cuya utilización estaba prohibida. Se describirá la posibilidad de que el tratamiento concomitante hubiera podido afectar los resultados del ensayo, debido a la interacción entre productos o a efectos directos sobre las variables estudiadas.

**11.7 Cumplimiento del tratamiento por los sujetos**

Se especificarán las medidas llevadas a cabo para garantizar o comprobar la observancia de la prescripción.

**11.8 Cambios en el tratamiento**

Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cuanto en cualquiera de los acápites anteriores. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo.

Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

**12. EVALUACION DE LA EFICACIA****12.1 Mediciones de eficacia y seguridad**

Se especificarán las variables empleadas para medir la eficacia y seguridad del producto, los exámenes complementarios realizados (exámenes para la evaluación tales como química clínica, exámenes médicos, pruebas radiológicas, etc.), el esquema de realización de los mismos (frecuencia, horario, relación con la ingestión de alimentos). Se especificarán los métodos utilizados en estas mediciones y los responsables de las mismas.

Se incluirá un esquema con el diagrama de flujo o un programa resumiendo la frecuencia de las visitas de evaluación y de los exámenes, número de visitas de evaluación, el número, volumen y tiempo para la toma de muestras, y la frecuencia y duración de las evaluaciones y del seguimiento. Se asignará un número consecutivo a cada visita de evaluación y se especificará el período o momento de realización.

Cualquier definición utilizada como criterio de evaluación (por ejemplo para determinar la ocurrencia de infarto agudo del miocardio, designación de la localización del infarto,

caracterización como trombótico o hemorrágico de un accidente, asignación de causa de muerte) será descrita exhaustivamente.

Cualquier técnica utilizada para estandarizar o comparar resultados de exámenes de laboratorio o cualquier otra evaluación clínica también será descrita.

Si alguna otra persona además del Investigador Clínico Responsable estuvo a cargo de realizar alguna evaluación (por ejemplo un Comité externo para revisar imágenes radiológicas o electroencefalogramas) será identificada en el informe. Igualmente los procedimientos para mantener el cegamiento, para la lectura de resultados y evaluación centralizadas.

El o los métodos utilizados para obtener los datos relativos a la seguridad del medicamento (interrogatorio al paciente, utilización de un diario por el paciente, control de parámetros de laboratorio, evaluación clínica) serán especificados. Igualmente se especificará las escalas utilizadas para clasificar el evento adverso según intensidad y relación de causalidad, así como cualquier medida prevista para disminuir dosis, interrumpir tratamiento o reexposición; y los procedimientos para el seguimiento de los eventos adversos que hayan ocurrido.

Los criterios para el establecimiento de estas escalas de clasificación serán explicados y las personas responsables (Promotor, grupo externo u otro) serán identificadas.

Si la eficacia o la seguridad fueron previstas ser evaluadas a través de escalas categóricas o numéricas, los criterios utilizados para asignar una categoría o un número serán especificados.

Si existió un Comité de especialistas para la evaluación de las variables de eficacia o de seguridad, se identificará su composición y se describirá los procedimientos, incluyendo los medios para garantizar el cegamiento de los evaluadores.

### ***12.2 Idoneidad de las mediciones***

En caso de que los procedimientos para la evaluación de la eficacia y seguridad no hubieran sido los estándares usuales (ampliamente utilizados y reconocidos como confiables, precisos, relevantes y capaces de discriminar entre productos efectivos e inefectivos), se documentará la precisión y confiabilidad de los utilizados en el ensayo.

En caso de que se hubiera utilizado alguna variable surrogada o parámetro de medida indirecta del efecto clínico, se justificará su uso, por ejemplo, con una referencia a los datos clínicos obtenidos en estudios publicados, o por medio de los acuerdos previamente establecidos con las Autoridades Reguladoras.

### ***12.3 Variables principales y criterios para evaluar la eficacia***

Se especificarán las variables o criterios primarios para determinar la eficacia. Aunque las evaluaciones principales de eficacia puedan parecer obvias, cuando existan múltiples variables o cuando las variables sean medidas de manera repetida, en el informe se especificarán los criterios principales que servirán para emitir una valoración de la eficacia (presencia o ausencia de síntomas, signos, lesiones u otras manifestaciones; escalas, categorías o grados de clasificación de la respuesta); así como los criterios de respuesta (ej. consideraciones de eficacia que combinen los resultados de distintas



variables), los criterios para la evaluación individual de la eficacia (curado/no curado) y los criterios para la valoración del tratamiento (éxito/fracaso terapéutico).

#### ***12.4 Mediciones de la concentración del producto (si procede)***

Se especificarán las mediciones de la concentración del producto efectuadas y el horario y periodicidad de la recolección de las muestras.

Cualquier relación entre la administración del medicamento en estudio o de la toma de muestras con la ingestión de comidas, postura del sujeto, y posibles efectos de la medicación concomitante, alcohol, cafeína o nicotina será especificada.

Se ofrecerán detalles metodológicos sobre los procedimientos para la toma de muestra, manejo y conservación de las mismas y los métodos de medición empleados haciendo referencia a la validación de dichos métodos (publicaciones de referencia, ensayos internos).

#### ***12.5 Aseguramiento de la calidad***

Los procedimientos para el aseguramiento de la calidad de los datos serán descritos. En caso de que no hubiera sido utilizado ningún método, será aclarado.

Cualquier procedimiento implementado en las unidades o de forma centralizada para asegurar el uso de terminología uniforme y para la recolección de datos confiables, precisos, completos y consistentes, será especificado en este documento. Se especificará además:

- Todas las sesiones de entrenamiento realizados.
- El monitoreo de la ejecución realizado por el CENCEC.
- Los manuales de instrucción utilizados.
- Los procedimientos para la verificación de datos.
- El uso de laboratorios centrales para chequear algunas de las pruebas previstas.
- La realización de diagnósticos o evaluaciones centralizadas.
- Realización de Auditorías.
- Reuniones o talleres realizados para preparar a los investigadores y estandarizar la conducción del ensayo.
- En caso de que hubieran sido utilizado algún procedimiento de auditoría externa o interna, éste será descrito. Si los Certificados estuvieran disponibles, serán anexados (Anexo 9).

#### ***12.6 Cambios en la evaluación del efecto***

Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cuanto a variables evaluadas y esquema de evaluaciones (aumento o disminución de exámenes, cambios de la frecuencia u otros). Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo.

Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

### **13. METODOS ESTADISTICOS UTILIZADOS Y TAMAÑO DE MUESTRA**

#### ***13.1 Plan de análisis estadístico previsto***

Se especificarán los análisis previstos en el protocolo. Se especificarán los análisis, comparaciones, test estadísticos y consideraciones planeados para el análisis de las características demográficas e iniciales, de las variables de eficacia y de las variables de seguridad; haciendo énfasis en los que debieron ser hechos y no en los que realmente fueron llevados a cabo.

En caso de existir una hipótesis previa de una respuesta diferente en un subgrupo particular, los análisis previstos para evaluarla serán descritos.

Como los resultados de un ensayo clínico no deben ser obtenidos a partir del análisis del grupo de pacientes que completó el ensayo sino que también serán obtenidos a partir de la población total aleatorizada o al menos de aquellos con alguna evaluación prevista en el estudio realizada (análisis por intención de tratar); el manejo de las interrupciones/salidas y de datos desconocidos previsto en el protocolo será descrito.

Los criterios para el análisis por intención de tratar (análisis a los distintos períodos de evaluación establecidos en el protocolo, análisis en los momentos en que la mayor parte de los pacientes estuviera aún sujeta a evaluación, análisis en el momento en que se detectó el completo efecto del medicamento) serán especificados. Si la evaluación de modelos para el análisis de tales series de datos incompletas fue planificada deberá ser especificado.

Se señalarán los procedimientos previstos para tratar los datos desconocidos (ejemplo: estimación o derivación de datos). Se detallará como podrán ser efectuadas tales estimaciones o derivaciones así como los supuestos para llegar a las mismas.

Se describirán los procedimientos previstos para la monitorización de los datos obtenidos así como la frecuencia y naturaleza de los análisis interinos previstos y las circunstancias específicas bajo las cuales el estudio sería terminado y los ajustes estadísticos a ser empleados debido a los análisis interinos.

#### ***13.2 Análisis estadístico realizado***

Se especificarán los análisis realizados. Se detallarán los análisis, comparaciones y test estadísticos efectuados, haciendo énfasis en los que realmente fueron llevados a cabo y no en los que debieron ser hechos.

En caso de no haber sido previstos en el protocolo los criterios para el manejo de las interrupciones, salidas y datos desconocidos, se especificarán los criterios desarrollados durante el análisis.

También se especificará cualquier consideración para el establecimiento de subgrupos a someter a análisis por intención de tratar o cualquier otro análisis a efectuar con carácter exploratorio y derivado de los resultados obtenidos en el procesamiento previsto (por ejemplo análisis para detectar diferencias entre las distintas instituciones con respecto a

la respuesta o comparaciones entre los grupos de diferentes respuestas al tratamiento según edad, sexo, raza, grupos pronósticos, gravedad de la enfermedad, antecedentes con tratamiento previo con medicamentos de la misma clase con vistas a sugerir hipótesis que valdría la pena evaluar en otros estudios).

Los análisis intermedios no planificados o de imprevisto por cualquier entidad (investigador, promotor, comité de monitorización de datos) deberá ser descrito en su totalidad, aún si los códigos de enmascaramiento no hubiesen sido abiertos y el mismo se considere sin influencia en el incremento del error de tipo I. Se especificarán los responsables, la frecuencia y naturaleza de los análisis intermedios realizados, los ajustes estadísticos a ser empleados debido a este tipo de análisis así como los criterios de decisión establecidos para dar por terminado el estudio.

En caso de haberse conformado un comité de monitorización, se especificará su formación, composición y los procedimientos utilizados para su funcionamiento), así como todas las instrucciones o procedimientos utilizados en estos análisis. Todos los informes, notas derivadas de reuniones realizadas por el grupo de monitorización de datos, informes y reportes presentados, y especialmente, las notas de la reunión en la cual se determinó introducir un cambio al protocolo o la terminación del ensayo. Todo ello será anexado al Informe.

Se identificarán todos los análisis y consideraciones o criterios introducidos después de la apertura del código de enmascaramiento.

### ***13.3 Determinación del tamaño de la muestra***

Se especificará el tamaño de muestra previsto y las consideraciones estadísticas y cualquier limitación práctica que haya sido tenido en cuenta para la realización de este cálculo. Igualmente el método utilizado para el cálculo del tamaño de muestra, así como cualquier derivación y su referencia bibliográfica. Se explicará las estimaciones utilizadas para el cálculo y la fuente utilizada para su obtención.

Para el caso de estudios cuyo objetivo fuera el de demostrar una diferencia entre los tratamientos, se especificará la diferencia a obtener y para la cual el estudio fue diseñado. Para un estudio cuyo propósito fuera el de demostrar que el nuevo tratamiento es al menos tan efectivo como el tratamiento convencional, se especificará el valor de la diferencia entre las respuestas a ambos tratamientos que será lo suficientemente grande como para no ser aceptada.

Los sujetos adicionales previstos para compensar las posibles pérdidas y abandonos serán precisados.

### ***13.4 Cambios en el plan de análisis***

Todos los cambios realizados antes de la obtención de los resultados finales (ocurrido durante la conducción del ensayo o durante la ejecución del plan de análisis propuesto) serán especificados. Por ejemplo: ajustes en el tamaño de muestra, cambios inclusión o eliminación de análisis estadísticos. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el

cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo.

Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

Se especificará si los cambios introducidos fueron efectuados antes o después de la apertura del código de enmascaramiento.

#### **14. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS**

Se relacionarán y describirán todos los módulos que conformaron el Cuaderno de Recogida de Datos utilizado durante el ensayo (el Cuaderno de Recogida de Datos será anexo) (Anexo 3). Se describirán los procedimientos utilizados para la revisión y corrección de la información registrada.

Se describirán los procedimientos para el manejo y procesamiento de la información y la garantía de la calidad de los mismos.

#### **15. PACIENTES EN ENSAYO**

##### ***15.1 Disposición de pacientes***

Se contabilizarán todos los sujetos incluidos en el ensayo (se usarán tablas y gráficos). Se especificará el número de pacientes evaluados, aleatorizados, incluidos y que completaron cada etapa del ensayo (evaluaciones iniciales, durante el tratamiento y de seguimiento: cada semana o mes del estudio). Se especificarán las causas de interrupción del tratamiento y de los abandonos de los sujetos aleatorizados, agrupados por grupo según la causa de interrupción (abandono durante el seguimiento, abandono por eventos adversos, insuficiente cumplimiento del tratamiento, aparición de criterios de exclusión). Podrá ser relevante especificar el número de pacientes no incluidos y las causas de no inclusión, ya que ésto pudiera brindar información para el uso del producto en otras poblaciones. En caso de que los pacientes que interrumpieron el tratamiento hubiesen sido evaluados y seguidos, esto debe ser especificado.

Se listarán todos los pacientes que discontinuaron el tratamiento, agrupados por centro y grupo de tratamiento, especificándose para cada paciente la causa de interrupción, dosis recibida y duración del tratamiento antes de la interrupción (Referencia 25.1). En caso de que el cegamiento hubiese sido abierto al interrumpirse el tratamiento, esto debe precisarse. Se podrá incluir otra información como por ejemplo características demográficas de los sujetos que discontinuaron el tratamiento (edad, sexo, raza), tratamientos concomitantes y otras variables (variables principales de respuesta).

##### ***15.2 Desviaciones del protocolo***

Se especificarán todas las violaciones ocurridas y relacionadas con los criterios de inclusión y exclusión, conducción del ensayo, manejo del paciente o con las evaluaciones planificadas.

Se prepararán tablas con la siguiente información, para cada institución participante:

- Pacientes que entraron al ensayo sin cumplir los criterios de inclusión.

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

- Pacientes que desarrollaron criterios de exclusión durante el ensayo pero que no fueron excluidos.
- Pacientes que recibieron el tratamiento incorrecto o una dosis incorrecta.
- Pacientes que recibieron tratamiento concomitante no permitido.

Los sujetos con algún tipo de desviación serán presentados de manera individual y en tablas, para cada institución participante (Referencia 25.2).

**15.3 Dificultades para la inclusión de sujetos**

Se especificarán las limitaciones prácticas para la inclusión de sujetos ocurridas durante la conducción del ensayo.

**16. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA O DEL EFECTO TERAPEUTICO****16.1 Datos analizados**

Se precisará el número de pacientes que fue incluido en cada análisis de eficacia y las consideraciones para la selección de los sujetos a analizar (todos los pacientes que recibieron el producto, pacientes con un número mínimo de evaluaciones de las principales variables de eficacia, pacientes que completaron el ensayo, pacientes con al menos una observación en un tiempo determinado, pacientes que cumplieron el tratamiento). Se especificará, si no fue definido en el protocolo del ensayo, los criterios de inclusión/exclusión de datos en el análisis estadístico; así como cuándo (en relación a la apertura del código de aleatorización), cómo y por quién fueron establecidos estos criterios. Por lo general, aún cuando el análisis primario propuesto se base en una selección reducida de pacientes con datos disponibles, debe existir, para cualquier ensayo de eficacia, un análisis adicional utilizando todos los pacientes aleatorizados (o incluidos) con algún dato.

Se incluirá una lista de los pacientes, evaluaciones y observaciones excluidas del análisis de eficacia (Referencia 25.3). Las causas de exclusión deberán ser analizadas en los distintos momentos del estudio para todos los grupos.

**16.2 Características iniciales y demográficas**

Se agruparán los datos para las características demográficas e iniciales más importantes, así como para factores surgidos durante el ensayo que pudieron afectar la respuesta al tratamiento. Serán incluidos gráficos y tablas que muestren que los grupos de tratamiento son comparables para todas las características relevantes.

Se presentarán en primera instancia las características del grupo de sujetos clasificado como “pacientes con todos los datos completos”, y a continuación el análisis del resto de los grupos (por ejemplo grupo de pacientes que cumplieron el tratamiento, grupo de pacientes con una enfermedad o terapia concomitante, grupo de pacientes con características demográficas o iniciales específicas). Cuando tales consideraciones sean utilizadas para agrupar los datos, los datos del grupo complementario excluido deberán ser mostrados. En los estudios multicéntricos se evaluará la comparabilidad por centro. Así mismo los centros serán comparados.

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

Deberá prepararse un diagrama en el que se muestre la relación entre la muestra total y cualquier otro grupo formado para el análisis.

Las variables críticas dependerán de la naturaleza específica de la enfermedad que se estudia, generalmente las siguientes:

- Variables demográficas:
  - ◇ Edad.
  - ◇ Sexo.
  - ◇ Raza.
- Factores de la enfermedad
  - ◇ Criterios específicos de inclusión (si no garantizan uniformidad), duración, etapa y severidad de la enfermedad y otras clasificaciones clínicas de acuerdo a factores pronósticos significativos.
  - ◇ Valores iniciales para mediciones críticas llevadas a cabo durante el estudio o identificados como indicadores importantes de pronóstico o de respuesta a la terapia.
  - ◇ Enfermedades concomitantes al inicio del ensayo (Enfermedades renales, Diabetes Mellitus, Insuficiencia Cardíaca).
  - ◇ Enfermedades previas relevantes.
  - ◇ Tratamientos previos relevantes para la enfermedad en ensayo.
  - ◇ Tratamiento concomitante mantenido (contraceptivos orales, terapia hormonal, otros Tratamientos suspendidos al inicio o modificados durante el ensayo).
- Otros factores que pudieran haber influido en la respuesta al tratamiento (peso, estado renal, nivel de anticuerpos, estado metabólico).
- Otras variables relevantes (hábito de fumar, alcoholismo, dietas especiales) y para las mujeres estado menstrual, fecha de la última menstruación, en caso de ser necesario.

Además de las tablas y gráficos que muestran los datos para las variables iniciales de cada grupo, podrá incluirse de manera individual y agrupado por grupo de tratamiento e institución, los datos demográficos o iniciales relevantes y terapia concomitante para todos los pacientes aleatorizados. Esta información podrá ser presentada en tablas listando los datos para cada paciente (Referencia 25.4).

### ***16.3 Medición del Cumplimiento del tratamiento***

Los resultados de cualquier medición que haya sido realizada para evaluar el cumplimiento individual del régimen de tratamiento (por ejemplo concentraciones del fármaco en fluidos biológicos), deberán ser presentados en tablas (Referencia 25.5) y analizados por grupo de tratamiento e intervalo de tiempo.

### ***16.4 Resultados de eficacia y tabulaciones de los datos individuales de cada paciente***

#### ***16.4.1 Análisis de eficacia***

Los grupos de tratamientos serán comparados en cuanto a todas las variables de eficacia (principales y secundarias), cualquier variable farmacodinámica, criterios para la evaluación individual de la respuesta, balance beneficio-riesgo, en caso de haber sido

evaluado y criterio de éxito o fracaso del producto. En general, los resultados de todos los análisis contemplados en el protocolo y los análisis que incluyen a todos los pacientes con datos disponibles, deberán ser realizados en ensayos que pretendan establecer la eficacia de un producto. Los análisis deben mostrar la magnitud (o su estimado) de la diferencia entre los tratamientos, el intervalo de confianza asociado, y los resultados de la hipótesis a probar.

Se realizarán análisis basados en variables continuas (presión arterial o puntaje en una escala de evaluación por ejemplo de la depresión) y en variables categóricas (cura, cicatrización). En caso de que se establecieran nuevas variables o categorías que no aparezcan en el plan de análisis, se explicará las bases de dicha decisión.

Aún cuando una variable reciba la atención principal (ejemplo presión arterial en posición decúbito supino a los 21 día), otras mediciones deberán ser analizadas (presión arterial en posición de pie a los 7 y 15 días). De esta forma será posible evaluar el curso de la respuesta a distintos intervalos de tiempo.

Para los ensayos multicéntricos, se mostrará los resultados y se realizará un análisis de las variables críticas o principal, de manera individual para cada centro de manera de tener una visión de los resultados en cada institución, especialmente de aquellas con mayor cantidad de incluidos.

En caso de que se realizaran mediciones o evaluaciones de las variables de eficacia o seguridad por más de un juez (por ejemplo el Investigador y un Comité de expertos), se mostrarán las diferencias entre los resultados. Cada paciente para el cual existió una disparidad de criterios entre los evaluadores será identificado.

En muchas ocasiones los criterios finales de eficacia y de seguridad son difíciles de distinguir (por ejemplo las muertes en un estudio en enfermedades terminales o fatales). Los principios descritos anteriormente pueden ser adoptados para la evaluación de la seguridad.

#### 16.4.2 Tabulación de los datos de respuestas individuales

En adición a las tablas y gráficos presentando los datos por grupos, se mostrará (también en tablas) los datos individuales en cuanto a respuesta y cualquier otra información relevante de los pacientes incluidos en el ensayo. Los aspectos a incluir en estas tablas dependerá del tipo de ensayo y del producto investigado, sin embargo en ocasiones se hará necesario consultar a la Agencia Reguladora, lo que se debe incluir en esta información.

En un ensayo controlado, en el cual las evaluaciones críticas de eficacia hayan sido medidas a intervalos repetidos (ejemplo sangre, orina, función pulmonar, frecuencia de anginas, etc.), los listados de los datos de los pacientes incluirá para cada uno lo siguiente:

- Código del paciente.
- Edad, sexo, raza, peso.
- Todos los valores observados o medidos durante el ensayo en cuanto a variables críticas, incluyendo los valores iniciales y notación del momento en que fueron realizados (ejemplo a que día de iniciada la terapia y hora en el día).

- La dosis del medicamento en el momento en que fueron realizadas las evaluaciones.
- Las medidas de cumplimiento del tratamiento.
- Tratamientos concomitantes en el momento o cercanas a la realización de las evaluaciones.

Si además de las mediciones repetidas, el estudio contempla evaluaciones del tipo respondedor/no respondedor (ej. Cura bacteriológica o fracaso) esto debe ser incluido. Además de las evaluaciones críticas, la tabulación debe incluir si el paciente fue incluido en la evaluación de la eficacia (y cual evaluación, si existió más de una), proporcionar información del cumplimiento de la terapia (si ello fue evaluado) y una referencia de la localización del Cuaderno de Recogida de Datos. Información inicial crítica tal como la edad, sexo, peso, enfermedades concomitantes, gravedad o estadio de la enfermedad, también puede resultar de utilidad. Los valores iniciales de mediciones críticas serán incluidos como valores en tiempo 0 en cada evaluación de eficacia. Las tablas anteriores podrán ser incluidas como Referencia 25.6. En el caso en que existan muchas variables a tabular, se incluirán solo las más importantes y para aquellos períodos críticos de la investigación.

#### 16.4.3 Dosis, concentración del producto y relación con la respuesta

En caso de que la dosis de cada paciente variase, la dosis real recibida por cada paciente será tabulada así como las dosis individuales de cada paciente. Aunque los ensayos que no han sido diseñados para establecer una relación dosis-respuesta, pudieran tener una limitación en la contribución a esta información; todos los datos disponibles serán examinados en el supuesto de que condujeran a algún resultado de interés. En el análisis dosis-respuesta, será de utilidad calcular la dosis en mg/Kg de peso o en mg/m<sup>2</sup> por superficie corporal.

La información referente a la concentración del producto (que deberá ser tabulada en el Referencia 25.5), en caso de estar disponible, será analizada en términos farmacocinéticos y relacionada con la respuesta obtenida.

#### 16.4.4 Interacciones medicamentosas e interacciones medicamento-enfermedad

Cualquier relación aparente entre la respuesta al tratamiento investigado y el tratamiento concomitante, así como entre la respuesta y enfermedades pasadas o concurrentes, deberá ser descrito.

#### 16.4.5 Gráficos por pacientes

En ocasiones será utilidad construir gráficos individuales para cada paciente. Estos podrán mostrar el valor de determinado parámetro en un período de tiempo dado, las dosis recibidas durante el mismo período, o el tiempo de ocurrencia de determinado evento como son por ejemplo los eventos adversos o cambios en la terapia concomitante.

#### 16.4.6 Discusión de los resultados de eficacia



Los resultados de eficacia serán discutidos teniendo en cuenta la consistencia de los resultados con las ciencias básicas, las características farmacológicas de los productos, el efecto esperado o conocido según la información de que se disponga de preclínica, estudios in-vitro o clínicos; las características demográficas o fisiológicas de la población en estudio, la consistencia con los resultados con intervenciones similares o en poblaciones similares. También se podrán argumentar los resultados teniendo en cuenta la comparabilidad de los grupos y la adecuación del diseño para probar las hipótesis planteadas. Podrán hacerse referencias a otros estudios o a la práctica médica para fundamentar o refutar los resultados obtenidos.

## **17. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD**

Se analizarán los datos relacionados con la seguridad a tres niveles. Primero, la magnitud de la exposición a los tratamientos (dosis, duración, número de pacientes) será examinada para determinar el alcance de la estimación de la seguridad. Segundo, se determinarán los eventos adversos más comunes detectados así como cambios en los exámenes de laboratorio y clasificarlos de algún modo, comparados y analizados por grupos de tratamiento según factores que hubieran podido afectar la frecuencia de los eventos adversos (ejemplo de tales factores pueden ser la dependencia con el tiempo, relación con características demográficas, relación con la dosis o con la concentración de la misma. Finalmente, los eventos adversos graves u otros eventos significativos serán identificados mediante un cuidadoso análisis de los pacientes que no concluyeron el esquema terapéutico debido a dichos eventos o por fallecimiento, estén o no estos eventos relacionados con el producto. Este análisis se realizará aún cuando los eventos no se consideren relacionados con el uso del producto.

En las secciones siguientes se deberá presentar la información teniendo en cuenta los tres tipos de análisis que a continuación se enuncian:

1. Datos resumidos presentados en tablas o gráficos en el cuerpo principal del texto del informe.
2. Listados de los datos individuales por paciente.
3. Explicaciones de tipo narrativas de los eventos de particular interés.

Todos los análisis y tablas o gráficos deberán tener en cuenta tanto los eventos asociados al medicamento en estudio como asociados al medicamento control.

### ***17.1 Extensión de la exposición***

El alcance de la exposición del producto en ensayo, del tratamiento control o del placebo será caracterizado de acuerdo al número de pacientes expuestos, la duración de la exposición y de la dosis a la cual fueron expuestos.

**Duración:** La duración de la exposición a cualquier dosis podrá ser expresada como la mediana o la media, pero también resultará de utilidad describir el número de pacientes expuestos por períodos específicos de tiempo como por ejemplo: un día o menos, dos

días hasta una semana, más de una semana hasta un mes y de un mes hasta seis meses. Los totales de pacientes expuestos al producto para los distintos períodos podrán ser agrupados también según edad, sexo, raza u otros subgrupos tales como enfermedad (si existiera más de una), grado de severidad de la enfermedad o enfermedad concurrente.

**Dosis:** La media o la mediana de la dosis usada y el número de paciente expuestos a un nivel diario de una dosis específica será señalado. Los niveles diarios de dosis usados podrán ser la dosis máxima para cada paciente, la dosis a la que cada paciente ha tenido su mayor exposición o la media de la dosis diaria. Resultará de utilidad especificar la información combinada de la dosis y la duración, como por ejemplo: total de pacientes expuestos a una duración determinada (ejemplo: al menos un mes) para la dosis más común, para la más elevada, para la dosis más recomendada. En algunos casos, la dosis acumulativa, podrá resultar de interés y utilidad. La dosis que se plantee deben ser la dosis diaria real o por mg/Kg o mg/m<sup>2</sup> según sea apropiado. El número de expuestos a varias dosis podrá ser analizado según edad, raza u otro subgrupo pertinente. El número de pacientes expuestos a varias dosis deberá ser desglosado por edad, sexo, raza o cualquier otro subgrupo particular.

**Concentración del medicamento:** En caso de que los siguientes datos de la concentración del producto estuvieran disponibles (concentración a el momento de un evento, concentración máxima de plasma, área bajo la curva), éstos podrán ser de utilidad en pacientes individuales para la correlación con los eventos adversos o con cambios en las variables de laboratorio.

Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento propuesto serán incluidos en los análisis de seguridad. En caso de que no se realizara de esta forma, deberá ofrecerse en el informe una explicación de ello.

## **18. EVENTOS ADVERSOS**

### ***18.1 Breve resumen de eventos adversos***

Todos los eventos adversos ocurridos durante el ensayo serán descritos brevemente, con apoyo de tabulaciones y análisis más detallados. En estos análisis y tablas se mostrarán los eventos adversos tanto los asociados al producto en ensayo como los asociados al tratamiento control.

### ***18.2 Descripción de los eventos adversos***

Todos los eventos adversos (incluyendo los eventos probablemente relacionados con la enfermedad de base o que probablemente constituyan una enfermedad concomitante a menos que exista un acuerdo previo con la agencia regulatoria para considerar eventos específicos como relacionados con la enfermedad) deberán ser presentados en tablas ([Referencia 25.7](#)). Estas tabulaciones incluirán los cambios en los signos vitales y en los exámenes complementarios que fueron considerados eventos adversos graves o cualquier otro evento adverso significativo.

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

En la mayoría de los casos, será de utilidad identificar en tales tablas los signos y síntomas emergidos durante el tratamiento (aquellos no observados al inicio y aquellos que empeoraron después de iniciado el tratamiento).

Las tablas deberán listar para cada evento adverso ocurrido el número de pacientes y la tasa de ocurrencia. Cuando el tratamiento sea cíclico (por ejemplo la quimioterapia) será de utilidad listar los resultados para cada ciclo. Se agruparán por sistemas del organismo humano (respiratorio, renal, etc.). Cada evento será clasificado según las categorías de intensidad definidas (ligero, moderado, etc.) y según esquema implantado de causalidad (no relacionado, probable, etc.). El nombre de la persona que clasificó cada evento adverso será especificado en el Informe. Aún cuando la clasificación de la causalidad fuese utilizada, las tabulaciones incluirán todos los eventos adversos que tuvieron lugar, relacionados o no con el uso del producto, incluyendo los eventos que se consideren sean causados por enfermedades intercurrentes. El análisis subsiguientes de todos los datos de seguridad generados en el estudio en cuestión o de los datos contenidos en la base de datos de eventos adversos ayudará a distinguir entre los eventos adversos que son considerados como relacionados con el producto y los que no. En las tablas se identificará con un código cada paciente en el que se produjo un evento adverso.

Un ejemplo de tabla se muestra a continuación:

**EVENTOS ADVERSOS: NÚMERO OBSERVADO Y TASA, CON IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES**

	Ligero		Moderado		Grave		Total		Total
	R*	NR**	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
<b>Sistema Renal</b>									
<b>Evento 1</b>	6 (12%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	12 (24%)	4 (8%)	
	N11***	N21	N31	N41	N51	N61			
	N12	N22	N32		N52				
	N13		N33		N53				
	N14								
	N15								
	N16								
<b>Evento 2</b>									

\* Relacionado (podría ser dividido además en Definitiva, Probable, etc.)

\*\* No relacionado

\*\*\* Código de Identificación de los pacientes

Una tabla resumirá la comparación de la incidencia de eventos adversos por grupo de tratamiento (para el tratamiento en estudio y el control), sin la identificación de los

pacientes, limitada a los eventos adversos más comunes. Esta tabla deberá ser incluida en el texto del informe.

Será importante tabular los eventos adversos según la terminología utilizada, por ejemplo los términos utilizados por el Investigador o cualquier término como intento de agrupar eventos relacionado (en caso de eventos que probablemente representan un mismo fenómeno náuseas, vómitos) y que pudiera poner en duda la verdadera incidencia. Un diccionario estándar de reacciones y eventos adversos puede resultar de utilidad.

### ***18.3 Análisis de los eventos adversos***

Se detallarán las comparaciones entre las tasas de incidencia de eventos adversos de los diferentes grupos de tratamiento, combinando las categorías de intensidad y de causalidad lo cual implicará un análisis simple de comparación de proporciones.

En caso de que el tamaño de la muestra lo permitiera, se evaluarán los eventos adversos más comunes que aparentemente están relacionados con el uso del producto, con vistas a establecer una relación con la dosis empleada, con el esquema de tratamiento, la duración del tratamiento, la dosis total, el sexo, edad, raza, con otras características iniciales del paciente (por ejemplo estado renal), con los resultados de eficacia y con la concentración del medicamento. Se analizará también el momento de aparición del evento y su duración.

No es absolutamente necesario hacer evaluaciones estadísticas profundas de cada evento adverso. A partir de una evaluación inicial que los datos de seguridad pudiera resultar obvio que no existe una relación significativa con las características demográficas o valores iniciales. Si los estudios son de pequeño tamaño de muestra y si el número de eventos es también relativamente pequeño, puede resultar suficiente limitar el análisis a comparaciones del tratamiento en estudio y el control.

En algunos casos, el análisis de tablas de vida u otros análisis similares podrá resultar más informativo que la presentación cruda de la tasas de eventos adversos.

### ***18.4 Lista de los eventos adversos por paciente***

Todos los eventos adversos que se hayan presentado en un paciente, incluido aquel evento que se haya presentado en más de una ocasión, serán tabulados utilizando tanto el término de referencia como el término empleado por el investigador que lo detectó. La tabla será confeccionada por investigador y por grupo de tratamiento e incluirá los siguientes aspectos:

- Identificación del paciente.
- Edad, sexo, raza y peso cuando sea necesario.
- Evento adverso (término de referencia y término empleado por el investigador que lo detectó).
- Duración.
- Intensidad.

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

- Acción tomada para contrarrestarlo (ninguna acción, reducción de dosis, interrupción, tratamiento instituido contra el evento).
- Resultado.
- Relación de causalidad.
- Fecha de la detección (pudiera ser la fecha de aparición o la fecha de la visita de evaluación en que fue descubierto por o comunicado al Investigador).
- Tiempo entre la última dosis y la aparición del evento.
- Tratamiento en estudio o tratamiento en estudio reciente al momento de la aparición
- Dosis de producto en estudio en cantidad absoluta al momento del evento.
- Concentración del producto si se conoce.
- Duración del tratamiento en ensayo.
- Otro medicamento administrado durante el ensayo.

Cada abreviatura que sea utilizada en las tablas, será claramente explicada al inicio del listado, o preferiblemente en cada página.

**18.5 Muertes u otros eventos adversos graves**

Todos los eventos de esta naturaleza serán considerados por separado. Se prepararán listados conteniendo la misma información especificada en la sección anterior para los siguientes eventos:

*Muertes:* Se incluirán todas las muertes ocurridas durante el transcurso del estudio, incluyendo las que ocurrieron el período de seguimiento post-tratamiento y las muertes que resultaron de algún proceso iniciado durante el estudio.

*Otros eventos adversos graves:* Se listarán todos los eventos adversos graves (excepto la muerte, todos los eventos graves asociados temporalmente con o que precedieron a la muerte). Se incluirán las anomalías de laboratorio, de los signos vitales y de las observaciones físicas que fueron consideradas eventos adversos graves.

*Otros eventos adversos significativos:* Serán listados las anomalías de laboratorio y hematológicas marcadas (cualquier otra que no sea contemplada en la categoría anterior) así como cualquier evento que conlleve a una intervención que pudiera ser interrupción del tratamiento en estudio, reducción de dosis o adición de una terapia concomitante.

**18.6 Descripción de las muertes, otros eventos adversos graves u otros eventos significativos**

Se proporcionará una breve descripción narrativa de cada muerte, de cada evento adverso grave y de cada evento significativo, que sea considerado de interés especial debido a su importancia clínica. Estas descripciones podrán estar colocadas en el texto del informe o al final del informe como Referencia 25. 7. en dependencia de su volumen. Los eventos que fueron claramente no relacionados con el producto en investigación podrán ser omitidos o descritos brevemente. En general, la narración deberá describir lo siguiente:

- Naturaleza e intensidad del evento, la evolución clínica que conllevó al evento y tiempo que transcurrió entre la administración del producto y la aparición del evento. Se indicarán los resultados de laboratorio relevantes, si la administración del

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

medicamento fue interrumpida y momento de la misma, conteos, hallazgos de necropsia en caso de fallecimiento. Se incluirá la opinión del investigador sobre la relación de causalidad, así como la del Promotor si se considerase apropiado.

Podrá incluirse además la siguiente información:

- Código de Identificación del paciente.
- Edad, sexo, condición clínica general del paciente.
- Enfermedad tratada (si es la misma para todos los pacientes, no será necesario) y el tiempo de evolución de la enfermedad (o de la recaída).
- Enfermedades previas o concomitantes importantes con detalles sobre su ocurrencia y duración.
- Tratamientos previos o concomitantes con detalles de las dosis.
- Producto en investigación recibido y dosis (en caso de que varíe entre los distintos pacientes) y tiempo de administración.

**18.7 Análisis y discusión de las muertes, otros eventos adversos graves y otros eventos significativos**

La significación de las muertes, de otros eventos adversos graves u otros eventos significativos que conllevaron a interrupción, reducción de dosis o instauración de terapia concomitante, será valorada en relación con la seguridad del producto en investigación. Debe prestarse atención particular en caso de que cualquiera de estos eventos pudiese representar un evento adverso importante previamente inesperado. Para eventos adversos graves que aparentan tener importancia particular, puede resultar útil utilizar una tabla de vida o análisis similares para mostrar la relación del evento con el tiempo bajo tratamiento y para medir el riesgo en el tiempo.

**19. EVALUACION DE LAS DATOS DE LABORATORIO**

**19.1 Listado de las mediciones individuales de laboratorio por cada paciente y de cada valor anormal de laboratorio**

Cuando sea requerido por las autoridades regulatorias, los resultados de todos los exámenes de laboratorio relacionados con la seguridad del producto serán mostrados en tablas, pudiéndose utilizar un formato similar al siguiente, en el cual cada fila representa una visita del paciente al laboratorio con vistas a la realización de exámenes, los pacientes son agrupados por Investigador (si existe más de uno) y por grupo de tratamiento, y las columnas incluyen todos los datos demográficos críticos, datos sobre la dosis, y los resultados de laboratorio. Producto de que no todos los exámenes pueden ser mostrados en una simple tabla, serán agrupados de forma lógica: hematológicos, renales hepáticos. Los valores anormales serán identificados por paréntesis, subrayados o color.

Exámenes de laboratorio									
Paciente	Tiempo	Edad	Sexo	Raza	Peso	Dosis	TGP	TGO	.....X
#1	T0	70	M	B	70 Kg	400mg	V1*	V5	
	T1						V2	V6	

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**

	T2						V3	V7
	T3						V4	V8
#2	T10	65	F	N	50 Kg	300mg	V13	V16
	T21						V14	V17
	T32						V15	V18

\*Vn= valor de un examen de laboratorio en particular

Igualmente se prepararán tablas con el formato anterior para todos los valores anormales de laboratorio. Para los datos anormales de especial interés (valores anormales de importancia clínica) se añadirá información adicional como valores normales antes y después del valor anormal. Podrán excluirse algunos datos anormales de análisis posteriores. Por ejemplo datos anormales aislados, para los que la anomalía no se repitió, pequeñas anomalías, valores pequeños para algunos exámenes (ejemplo ácido úrico o electrolitos) o valores pequeños ocasionales para algunos exámenes (ejemplo transaminasa, fosfatasa alcalina, etc.) que pueden definirse como clínicamente insignificantes. Cualquier exclusión será explicada.

### ***19.2 Evaluación de cada parámetro de laboratorio***

La evaluación de los valores de laboratorio estará determinada por los resultados observados, pero generalmente se realizará la comparación entre los grupos de tratamiento y el control, añadiéndose el rango de valores normales de laboratorio.

#### ***19.2.1 Valores de laboratorio en el tiempo***

Para cada período del ensayo, se describirá la media o la mediana de los valores de cada parámetro de laboratorio, el rango de los valores y el número de pacientes con valores anormales o con valores anormales de una cierta magnitud (dos veces el límite superior de normalidad; se argumentará la elección). Se podrán utilizar gráficos.

#### ***19.2.2 Cambios individuales***

Se realizará un análisis de los cambios individuales ocurridos en los pacientes, por grupo de tratamiento. Dicho análisis incluirá lo siguiente:

- Tablas con el número de pacientes con valores bajos, normales o elevados al inicio y a intervalos de tiempo seleccionados.
- Tablas con el número o la fracción de pacientes que tuvieron cambios de determinada magnitud en un parámetro a intervalos de tiempo seleccionados. Por ejemplo podrá decidirse que un cambio de más de 10 unidades/ $\mu$ l en un examen determinado será resaltado. Para este parámetro, el número de pacientes con cambios menores o mayores de esta cantidad, podrá ser mostrado para una o más visitas de laboratorio, agrupados en dependencia de los valores iniciales (normales o elevados). La ventaja de este método consiste en que los cambios de cierta magnitud serán distinguidos aún si el valor final es normal.

- Gráficos comparando el valor inicial y los valores obtenidos durante el ensayo para cada paciente, colocando el punto definido por el valor inicial en el eje de las abscisas y el valor subsecuente en las ordenadas. Si no ocurriera ningún cambio, el punto que representará al paciente será mantenido localizado en una línea de 45 °. Un cambio general a valores más altos se traduciría en una “nube” de puntos por encima de la línea de 45 °. Con este método sólo se podrá mostrar un corte en el tiempo y un sólo tratamiento, por lo que se recomienda que para la interpretación de los resultados se realice una serie de gráficos (para todos los grupos de tratamientos).

#### 19.2.3 Anormalidades clínicas individuales significativas

Los cambios clínicos significativos definidos por el investigador responsable serán discutidos. Se analizará los cambios clínicamente significativos conjuntamente con una recapitulación de las interrupciones debidas a resultados de laboratorio. Se valorará la significación de los cambios y la posible relación de estos cambios con el tratamiento en ensayo (relación con la dosis, con la concentración del medicamento, desaparición del cambio en caso de haber continuado el tratamiento, mantenimiento del cambio anormal en caso de restablecimiento o no de la terapia en estudio, naturaleza de la terapia concomitante).

#### 19.2.4 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

Los signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad del producto deben ser analizados y presentados en una forma similar a las variables de laboratorio. Si existe evidencia de efecto del producto, cualquier relación dosis-respuesta o concentración del producto-respuesta o relación con variables del paciente (por ejemplo variables demográficas, terapia concomitante) deberá ser identificada así como la relevancia clínica de la observación descrita. Se prestará atención especial a los cambios no evaluados como variables de seguridad y a los considerados como eventos adversos.

#### **19.3 Discusión de los resultados de Seguridad**

Los resultados de seguridad serán discutidos teniendo en cuenta las características farmacológicas de los productos, el efecto esperado o conocido según la información de que se disponga de preclínica, estudios in-vitro o clínicos; la experiencia clínica con productos similares o de la misma clase farmacológica, las características demográficas o fisiológicas de la población en estudio, etc. Podrán hacerse referencias a otros estudios o a la práctica médica para fundamentar o refutar los resultados obtenidos. Se enfatizará en los eventos que condujeron a cambios de dosis o necesidad de tratamientos para contrarrestar los eventos adversos, eventos adversos graves, eventos que impidieron la continuación del tratamiento en estudio o que produjeron la muerte y los eventos adversos inesperados. Cualquier paciente o grupo de pacientes en los que la administración del producto representó un riesgo será debidamente identificado. Serán de particular interés los pacientes potencialmente vulnerables que pudieron estar



presentes en número pequeño como los niños, mujeres embarazadas, ancianos, personas con anomalías en el metabolismo o excreción del producto en estudio. La implicación de la evaluación de seguridad para los posibles usos del producto será descrita.

## **20. CONCLUSIONES GENERALES**

### **20.1 Conclusiones**

Se especificarán detalladamente todas las conclusiones relativas a la eficacia del producto, considerando las variables principales y secundarias y los enfoques estadísticos pre-especificados y/o alternativos así como los análisis exploratorios.

Igualmente se señalarán las conclusiones de seguridad de los productos en ensayo enfatizando. Se deben especificar los eventos que condujeron a cambios de dosis o necesidad de tratamientos para contrarrestar los eventos adversos, eventos adversos graves, eventos que impidieron la continuación del tratamiento en estudio o que produjeron la muerte y los eventos adversos inesperados. Cualquier paciente o grupo de pacientes en los que la administración del producto representó un riesgo será debidamente identificado. Serán de particular interés los pacientes potencialmente vulnerables que pudieron estar presentes en número pequeño como los niños, mujeres embarazadas, ancianos, personas con anomalías en el metabolismo o excreción del producto en estudio.

### **20.2 Validez interna del estudio**

La relevancia clínica y la importancia de los resultados en el marco de condiciones similares bajo las que se desarrolló el estudio o en una población con características similares a las de la población del estudio. Serán discutido a la luz de otros datos existentes. Se argumentará la relación riesgo-beneficio señalándose los beneficios específicos obtenidos en el estudio así como las precauciones especiales a tener en cuenta para los sujetos o grupos de riesgo.

Se especificará claramente cualquier hallazgo nuevo o inesperado con comentarios de su significación y la discusión de cualquier problema potencial como inconsistencias entre los parámetros evaluados que están relacionados.

### **20.3 Validez externa e impacto**

Se analizará la posibilidad o no de generalizar los resultados a toda la población teniendo en cuenta que las características de la misma serán diferentes a las características de la población sometida al estudio; así como las condiciones para la generalización de la intervención en otras unidades de salud. Podrá señalarse además el balance costo-beneficio de la intervención y de su generalización.

No obstante, se valorará la repercusión de la seguridad del producto ante su posible uso en poblaciones de riesgo.

## **21. CALENDARIO GENERAL**

Se resumirá en forma de cuadro o tabla cronológica los eventos planificados para el ensayo clínico y el tiempo real de realización.

La información a describir serán los eventos correspondientes a las etapas de planificación del ensayo y elaboración del protocolo, organización de la ejecución, inclusión de pacientes y su seguimiento, procesamiento de la información y análisis estadístico.

## **22. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

En esta sección se detallará como se desarrolló el proyecto de la investigación. Se relacionarán brevemente las responsabilidades de todos los participantes en la investigación (responsabilidades del investigador principal, de todo el equipo de investigación, instituciones participantes, monitores).

Se proporcionará la información en relación a la cantidad de controles de calidad realizados.

## **23. ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES**

Se especificarán las coordinaciones y actividades que se realizaron para el inicio del ensayo (Talleres de Unificación de Criterios, comunicación a las autoridades de salud, divulgación).

Se relacionará el cumplimiento de acuerdos, compromisos y contratos firmados por todas las instituciones participantes.

## **24. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Se brindará el listado de todo el material bibliográfico consultado para la elaboración del Informe.

## **25. REFERENCIA DE TABLAS, GRÁFICOS Y LISTADOS NO INCLUIDOS EN EL TEXTO**

Los datos más importantes serán presentados en tablas resúmenes en el texto del Informe, sin embargo si estas resultaran engorrosas debido a su tamaño o a la cantidad, podrán ser presentadas en este acápite haciendo la referencia dentro del texto.

Este acápite estará iniciado por una lista de las tablas, gráficos y listados contenidos.

Podrá incluirse:

**Referencia 25.1** Listado de pacientes que interrumpieron el tratamiento.

**Referencia 25.2** Listado de desviaciones de protocolo.

**Referencia 25.3** Listado de pacientes excluidos del análisis de eficacia.

**Referencia 25.4** Datos demográficos.

**Referencia 25.5** Listado de cumplimiento de tratamiento o de concentración de fármaco (si los datos están disponibles).

**Referencia 25.6** Datos de eficacia.

**Referencia 25.7** Datos de seguridad.

- Eventos adversos.

## GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO

- Listado de las muertes, otros eventos de gravedad y significativos.
- Listado de pacientes con valores anormales de laboratorio.

### 26. ANEXOS

Este acápite estará iniciado por una lista de las tablas, gráficos y listados contenidos.

**Anexo 1:** Protocolo de Ensayo Clínico.

**Anexo 2:** Modificaciones al Protocolo.

**Anexo 3:** Cuaderno de Recogida de Datos.

**Anexo 4:** Modelo de Consentimiento Informado.

**Anexo 5:** Listado de todos los Comité de Revisión y Etica y/o Consejos de Revisión Institucionales consultados, así como nombre, especialidad, Institución y cargo en la misma, de los presidentes de cada uno de estos órganos revisores.

**Anexo 6:** Listados de todos los investigadores que participaron, con su especialidad e Institución y las tareas que realizaron (Incluir monitores, Asistentes de Investigación Clínica, Responsable de Manejo de Datos, Responsables de Análisis Estadístico, Operadores de Dato, Comités de Monitorización de Datos, Comité de Calidad de los Datos).

**Anexo 7:** Listado de pacientes por lote de medicamento recibido.

**Anexo 8:** Esquema de aleatorización y lista aleatoria utilizada, incluyendo códigos de identificación de los sujetos, código del tratamiento y tratamiento asignado.

**Anexo 9:** Certificados de Auditorías.

Una vez elaborado el Informe este será sometido a la aprobación del Consejo Científico del CENCEC y posteriormente a la discusión en un Taller donde participarán todos los investigadores del ensayo.

### Responsabilidades:

El Informe Final será elaborado por el Gerente de Proyecto y el Asistente de Investigación Clínica, el Investigador Principal y el Monitor del ensayo, con la participación del Responsable de Análisis Estadístico y del Responsable de Manejo de Datos.

### Documentación:

Se obtendrán una versión final del Informe y versiones revisadas y corregidas durante los procesos de revisión. La versión final deberá ser archivada en la Carpeta del AIC/GP y en la del Investigador Clínico.



Calle 200 esq. 21, Atabey, Playa,  
C. de La Habana, Cuba.  
Tel.: (537) 271 8331 / 271 7345  
Fax: (537) 271 8935

**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO**