

Sistemas informáticos GCP. Validación y evolución futura

Puesto que hoy en día los proveedores de la industria han pasado de procesos basados principalmente en papel a procesos digitalizados es de vital importancia validar cada uno de los sistemas informáticos involucrados en los controles de calidad e integridad de los datos clínicos.



MAR DÍAZ

RESPONSABLE TÉCNICA DE
VALIDACIONES DE ASSI

Situación actual y marco regulador

La investigación clínica es un sector estratégico como motor de crecimiento e innovación con cada vez mayor relevancia dentro de la industria farmacéutica, siendo España un país de referencia en la realización de ensayos clínicos. La pandemia COVID-19 además ha acercado este concepto a la sociedad, cada vez más sensibilizada con la importancia de estos estudios, pues son el último paso para demostrar la eficacia y seguridad de un medicamento. En paralelo, el marco regulador se ha ido actualizando, entrando en aplicación el 31 de enero de este año la nueva CTR (Clinical Trial Regulation) en todos los países de la UE y del Espacio Económico Europeo (EEE) poniéndose en funcionamiento el portal web CTIS (Clinical Trials Information System) implementado por la EMA (European Medicine Agency) para la centralización de la gestión e información sobre los ensayos clínicos en la UE y el CEE (con un período de transición hasta 2025). Además, han entrado en vigor junto con la CTR las Directrices detalladas de la Comisión sobre Normas de Correcta Fabricación de medicamentos en investigación de uso humano, y existe desde junio de 2021 el nuevo borrador de la EMA “Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials” que aborda las particularidades y requisitos de los sistemas informáticos utilizados en los ensayos clínicos.

Sistemas informáticos GCP

La integridad, confiabilidad y robustez de los datos generados en los ensayos clínicos, como son, por ejemplo, los datos de soporte presentados en las solicitudes de autorización de comercialización, son esenciales

**La integridad,
confiabilidad y
robustez de los datos
generados en los
ensayos clínicos,
como son, por
ejemplo, los datos de
soporte presentados
en las solicitudes
de autorización de
comercialización,
son esenciales para
las autoridades
reguladoras**

para las autoridades reguladoras. La mayoría de los datos de ensayos clínicos que respaldan los MAA (Marketing Authorization Application) se recopilan a través de sistemas informáticos de recolección de datos, como los eCRF (electronic case report form) y ePROs (electronic patient-reported outcomes). Además, se utilizan una amplia variedad de herramientas y sistemas informáticos en la realización de un ensayo clínico, como son bases de datos, sistemas EIT (electronic interactive response technology) o sistemas de gestión de ensayos clínicos CTMS (Clinical Trial Management System).

Es por ello, crucial el validar toda la variedad de sistemas informáticos involucrados para garantizar la calidad y la integridad de los datos clínicos por parte de los promotores y proveedores puesto que la industria ha pasado de procesos basados principalmente en papel a procesos casi o totalmente informatizados. El promotor puede transferir funciones y deberes relacionados con el ensayo clínico a un proveedor, pero la responsabi-

lidad final de la calidad e integridad de los datos del ensayo siempre recae en la figura del promotor ya que es el responsable de garantizar que los datos clínicos presentados en una solicitud MAA cumplen con la regulación vigente.

En la nueva era del “Outsourcing”, la transformación digital, y del empoderamiento del proveedor como experto en la materia, es importante que el estado de validación de los sistemas GCP esté controlado bajo un Sistema de Gestión de Calidad conforme al marco regulador, y por ello, toda la estructura responsable en la realización de ensayos clínicos, incluyendo CROs y proveedores sean conformes con esta premisa.

Las directrices ICH E6 (R2) del Consejo Internacional para la Harmonización (ICH) para buenas prácticas clínicas adoptadas por la EMA requieren que los promotores configuren, validen y mantengan los sistemas GCP, de forma que éstos dispongan de un Audit Trail para la entrada y edición de datos; un sistema de control de acceso para evitar accesos por parte de personal no autorizado; un proceso de backup de los datos; un control para el ciego de los ensayos clínicos según corresponda y un listado del personal autorizado (ICH E6(R2), sección 5.5.3). Además, la ICH E6 (R2) requiere que toda la información del ensayo clínico se registre, maneje y almacene de manera que permita su reporte preciso, interpretación y verificación” (ICH E6(R2), sección 2.10). El promotor es, en última instancia, responsable de la validación del sistema informático y de proporcionar evidencia documentada adecuada sobre el proceso de validación.

El promotor puede confiar en la documentación de validación proporcionada por el proveedor del sistema informático, siempre que dichas actividades se hayan evaluado como adecuadas y que la documentación sea fácilmente disponible. Por otro lado, el

promotor realizará las actividades de validación complementarias basadas en una evaluación de riesgos previa, o realizará por su parte una validación completa (con la colaboración y acceso a las especificaciones del sistema por parte del proveedor), si así viera necesario para garantizar la integridad de los datos del proceso. Debe existir por ello, un contrato escrito para documentar cualquier acuerdo entre el promotor y el proveedor con respecto a las actividades de validación.

Tipología de sistemas informáticos GCP

Los sistemas GCP se centran en la recopilación, el almacenamiento, el procesamiento, la compilación, la transmisión y el análisis de los datos del estudio, al tiempo que garantizan la seguridad de los sujetos. La complejidad de tales sistemas ha ido evolucionando, pudiendo existir en la actualidad la siguiente tipología de sistemas:

Sistemas EDC (electronic data collection) para la recopilación de datos o eCRFs (electronic case report form).

- Herramientas proporcionadas a los investigadores/participantes del ensayo para registrar datos clínicos mediante el ingreso de datos (ej.: eCOA (electronic clinical outcome assessment), ePRO).
- Herramientas para capturar, generar, manejar o almacenar datos en un entorno clínico donde se realizan análisis, pruebas, escaneos, imágenes, evaluaciones, etc. que involucren a los participantes del ensayo o muestras de los participantes del ensayo como datos de soporte a los ensayos clínicos (ej.: aplicaciones de instrumentación biomédica).
- Herramientas para la captura automática de medidas biométricas (ej.: presión arterial, medidas respiratorias o monitorización de electrocardiograma (ECG)).
- Herramientas que capturan automáticamente datos relacionados con las temperaturas de almacenamiento de IMP (Investigational Medicinal Product) o muestras clínicas.
- Portales web para suministrar información del promotor a los laboratorios (ej.: manual del investigador, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (SUSAR), material de capacitación y de revisión por el laboratorio, formaciones, etc).
- Sistemas de Tecnología de respuesta interactiva (IRT) para la aleatorización,

gestión de pacientes y administración de los medicamentos de estudio (IVRS, Interactive Voice Response Systems; IWRS, Interactive Web Response Systems).

- Sistemas informáticos implementados por el promotor que gestionan y/o analizan datos relevantes para el ensayo clínico. Ej.: sistemas de gestión de ensayos clínicos (CTMS), bases de datos de farmacovigilancia, software estadístico, sistemas de gestión documental, software de monitorización central, así como sistemas basados en AI (Artificial Intelligence) para el reclutamiento de participantes del ensayo, admisión, codificación de eventos, medicación concomitante, así como procesos de clarificación y limpieza de datos.
- Sistemas para la gestión de la documentación eTMFs (electronic trial master file).
- Electronic Health Records (eHR), usado por el investigador para la adquisición de toda la información de salud según la práctica clínica (hospitales, instituciones clínicas).

No debemos olvidarnos de las interfases necesarias (APIs, Application program interfaces) entre los diferentes sistemas para evitar errores de transcripción, y de la infraestructura IT necesaria para poder garantizar la calidad e integridad de los datos durante todo el ciclo de vida del dato.

La integridad de los datos es la medida en la que el contenido de su información es completo, consistente y preciso durante su ciclo de vida para cumplir con los principios de ALCOA++ (el dato debe ser: atribuible, legible, contemporáneo, original, preciso, completo, consistente, perdurable, disponible y trazable)

Plataformas eClinical

La industria comenzó la transición de la recopilación de datos en papel a una captura de datos electrónica (EDC) hace aproximadamente dos décadas. En ese momento, la estrategia de tecnología de desarrollo clínico se centró en elegir las mejores soluciones para satisfacer las necesidades funcionales (ej.: IRT, IVRS para la aleatorización, CTMS para la gestión de ensayos, EDC para la recopilación de datos, etc.). Pero este enfoque ha llevado a una industria fragmentada que depende de numerosas soluciones informáticas que deben estar interconectadas y a veces sobre una infraestructura obsoleta que no está adaptada con el marco regulador y que garantice la calidad e integridad del dato.

Por ello, la tecnología debe estar basada en un flujo de trabajo que fomente la optimización del proceso y en cómo estas mejoras optimicen la calidad y el rendimiento del estudio. Este enfoque ayuda a evitar retrabajos, redundancia de datos, exceso de costes, así como mejora de los tiempos del proceso al disminuir los problemas de calidad que contribuyen a retrasos regulatorios o problemas críticos que ponen en riesgo a los pacientes.

La implementación de ensayos DCT (decentralized trials) o parcialmente descentralizados (que combinan elementos tradicionales y DCT) también impactan directamente en la necesidad de disponer de sistemas informáticos que optimicen la calidad y el flujo de trabajo.

Por todo ello, la tendencia en un futuro es la apuesta de plataformas Cloud que gestionen todos estos procesos clínicos (e.: sistemas EDC, CTMS, IRT) en una sola aplicación, para que los usuarios puedan llevar a cabo en un mismo sistema todas las actividades del ensayo, desde la gestión de usuarios, la evaluación/aleatorización de sujetos, la administración de medicamentos, la verificación de datos, la gestión de informes y desviaciones, y las formaciones.

Este tipo de plataformas Cloud pueden desarrollarse a partir de la plataforma base ya validada para permitir a las organizaciones establecer una plataforma específica de colaboración, ya que solo los aspectos que difieren de la línea base de configuración necesitan ser validado (figura 1 en pág. 36).

A su vez, según el modelo de servicio, las soluciones Cloud pueden variar desde el modelo de servicio de Infraestructura como servicio (IaaS), la Plataforma como servicio (PaaS)

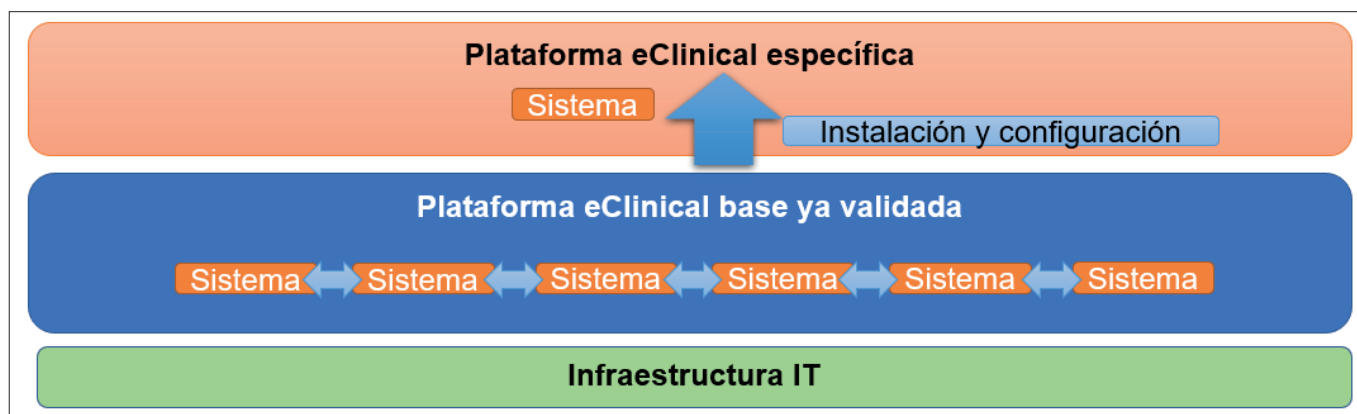


Figura 1: Plataforma eClinical específica.

hasta el Software como servicio (SaaS) según el grado de gestión entre el proveedor del sistema y la industria/institución regulada.

Data Integrity

La integridad de los datos es la medida en la que el contenido de su información es completo, consistente y preciso durante su ciclo de vida (independientemente del medio de soporte) para cumplir con los principios de ALCOA++ (el dato debe ser: atribuible, legible, contemporáneo, original, preciso, completo, consistente, perdurable, disponible y trazable¹). De esta forma, los resultados de nuestros ensayos clínicos son confiables para la toma de la decisión reguladora.

Para garantizar la integridad de los datos se requiere la aplicación de procesos de gestión de los riesgos, incluyendo el conocimiento científico sólido y el uso de buenas prácticas documentales.

Por ello, la gobernanza de datos debe abordar la propiedad y la responsabilidad de la información a lo largo de su ciclo de vida, y considerar el diseño, la operación y la monitorización de los procesos/sistemas para cumplir con los principios de integridad de los datos, incluyendo el control sobre los cambios intencionales y no intencionales. Su ausencia indica sistemas de integridad de datos con potenciales brechas en las medidas de control.

Partiendo de la premisa que todos los sistemas informáticos de todas las figuras involucradas en un ensayo clínico se han validado es posible que aún existan brechas en materia de integridad de datos. Esto se debe al hecho de que la información no solo se intercambia entre dos sistemas, sino que los datos en la mayoría de las veces fluyen

El promotor es el responsable de la validación del sistema informático conforme a su uso previsto y de proporcionar evidencia documentada adecuada

a través de múltiples sistemas, y múltiples equipos. Por ejemplo, un cambio en el Sistema A, o los procesos aplicables al Sistema A, pueden no afectar al Sistema B con interfaz directa, pero puede afectar al Sistema C, que está interconectado con el Sistema B.

Por todo ello, la integridad de los datos dentro de una plataforma debe garantizarse mediante diversos controles y medidas. Esto requiere una descripción documentada de la plataforma eClinical, incluyendo a todos los sistemas utilizados, así como los flujos de datos de los datos GCP.

Otro punto de riesgo en materia de integridad de datos es la migración de estos entre dos sistemas al planificar la retirada de uno de ellos, en concreto. Debe realizarse un ejercicio de gestión de riesgos para el establecimiento de las estrategias de mitigación apropiadas y después, este proceso debe validarse.

Roles y responsabilidades

Los roles y responsabilidades en los ensayos clínicos deben estar bien definidos. La responsabilidad de la realización de los ensayos clínicos se asigna a dos figuras desde el pun-

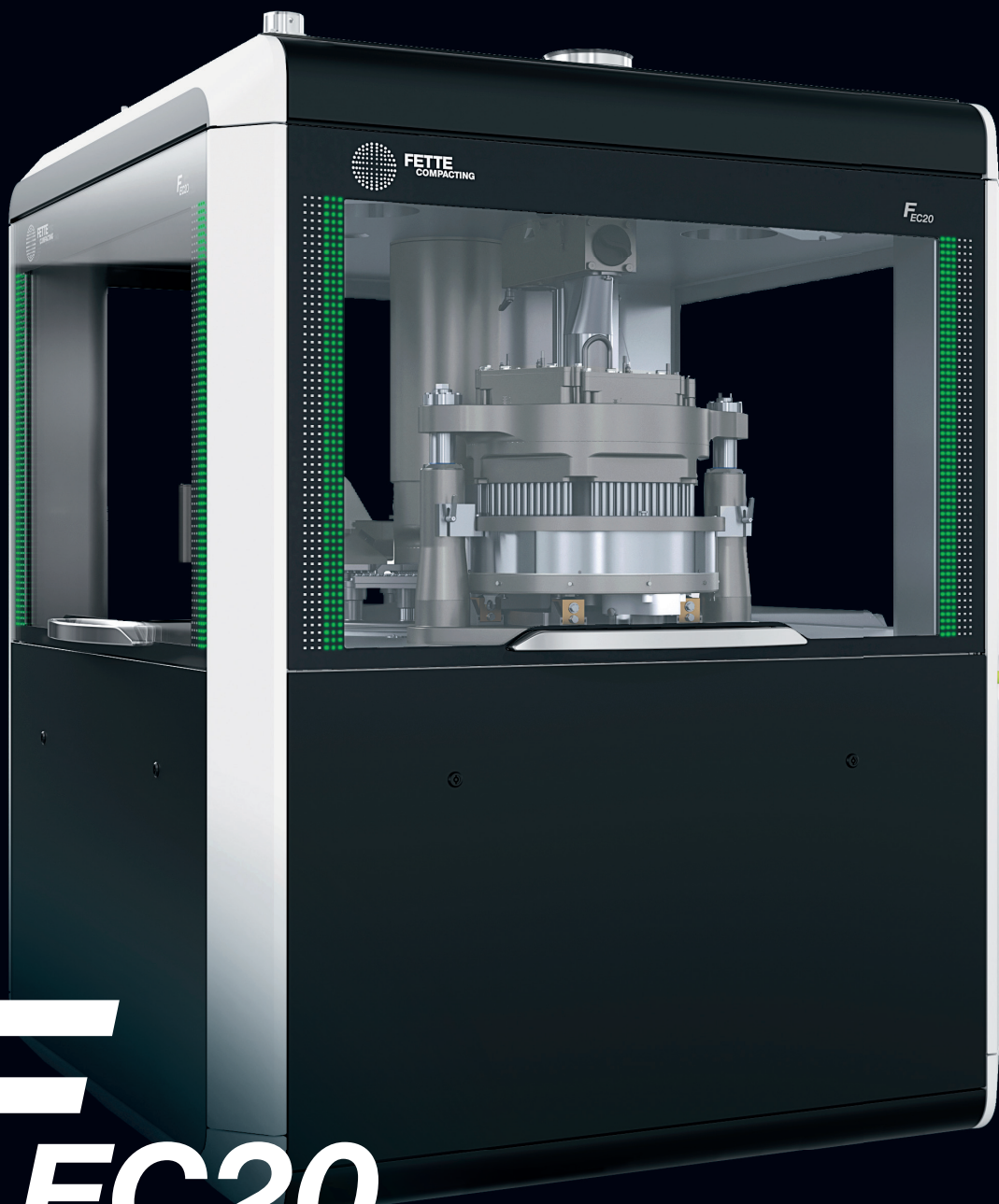
to de vista regulador, cada una de las cuales puede haber implementado sistemas informáticos para almacenar/gestionar datos GCP:

- Los investigadores y sus instituciones, laboratorios y otros departamentos técnicos o clínicas, generan los datos, preparan el registro y pueden utilizar su propio software y hardware (comprado, de los sistemas de salud nacionales o institucionales, o desarrollado localmente).
- Promotores suministrando, gestionando y operando sistemas informáticos (incluyendo software e instrumentos) y los registros generados por ellos. Los promotores pueden hacer esto directamente o a través de CROs, incluidas las organizaciones que proporcionan especialistas en ePRO, eCRF o IVRS que recopilan y almacenan datos en nombre de los promotores.

Conclusiones

Deben diseñarse y desarrollarse sistemas y procesos GCP adecuados que constituyan una plataforma informática integrada que permita la adecuada gestión de los ensayos clínicos de forma que se asegure la calidad e integridad de los datos, independientemente de dónde se recopilen, así como que permitan su flexibilidad y escalabilidad, teniendo en cuenta los flujos de trabajo de los diferentes equipos/entidades, para la mejor agilidad y visibilidad en la ejecución de los ensayos. El promotor es el responsable de la validación del sistema informático conforme a su uso previsto y de proporcionar evidencia documentada adecuada sobre el proceso de validación ante las autoridades reguladoras ●

¹ El nuevo borrador de la EMA "Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials" también incluye el principio de "Traceable" (el dato debe ser trazable durante todo su ciclo de vida).



F_{EC20}

NEXT GENERATION CAPSULE FILLING TECHNOLOGY

- + Best in batch-to-batch
- + Flexible set-up
- + TRI.EASY design
- + Intuitive use

www.fette-compacting.com



**FETTE
COMPACTING**
be efficient