

LIC. CLAUDIO C. BALDI

**METODOLOGIAS DE CALIDAD POR
DISEÑO (QbD) PARA EL DESARROLLO
DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS
CLINICOS**

TESIS DE MAESTRÍA EN
ADMINISTRACIÓN DE NEGOCIOS

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA
NACIONAL
REGIONAL GENERAL PACHECO

2021

METODOLOGIAS DE CALIDAD POR DISEÑO (QbD) PARA EL DESARROLLO DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLINICOS

LIC. CLAUDIO C. BALDI

**METODOLOGIAS DE CALIDAD POR
DISEÑO (QbD) PARA EL DESARROLLO
DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS
CLINICOS**

MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN DE
NEGOCIOS

DIRECTOR de TESIS:

Mag. Ing. HECTOR F. TAMANINI

BUENOS AIRES, 23 de NOVIEMBRE 2021

DEDICATORIA:

Dedico esta tesis a mis padres que desde donde se encuentren me están guiando para hacer este trabajo de investigación apoyado en todos los valores que me han transmitido.

A mis hijos Agostina y Martín que siempre son mi referencia y fuente de inspiración, y de quienes siempre aprendo a hacer las cosas de manera diferente y superadora.

A todos mis profesores que confiaron en mí y me brindaron el apoyo en cada discusión para llegar a este momento y aún más generando valor para los desafíos que vengan.

En particular quisiera mencionar al Ing. Mag Hector Tamanini, Director de esta Tesis que me apoyo desde el primer día con ideas y foco en lo importante, y a la Dra. Vanessa Welsh por su apoyo en lo metodológico también hizo posible la concesión de los resultados volcados en este trabajo.

A todos mis colegas, mentores del trabajo y asociaciones profesionales a los que he consultado y me brindaron horas para debatir y encontrar los mejores caminos para presentar este trabajo de manera objetiva y rigurosa, que es la meta que todo profesional no debe perder de vista.

En especial a mi país, la República Argentina, que aún en momentos difíciles nunca desiste en mostrarme que el amor a nuestra bandera es uno de los más altos valores y honores que un ciudadano puede sentir desde su corazón, y seguir creyendo que la superación es posible desde la ética, la educación, y la convicción en los valores republicanos.

Para todos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional y fuente de inspiración en mi distinción profesional y personal.

Resumen

Este trabajo de investigación fue motivado por los recurrentes problemas de diseño de Ensayos Clínicos que nunca han sido más evidentes ya que en año 2020, el mundo desarrollo vacunas contra el COVID-19 que no podían ser testeadas clínicamente una y otra vez por causa de errores en su formulación. Discusiones sobre la eficacia, eficiencia y los efectos secundarios dominó la escena en la comunidad científica y la opinión pública, por lo que en el presente estudio se partió de la afirmación de que Calidad por Diseño (Quality by Design - QbD) es un enfoque sistemático para el desarrollo farmacéutico que enfatiza la introducción de la calidad en procesos y productos.

La metodología de estudio implica medir la gestión de riesgos de calidad y a partir de allí diseñar y desarrollar formulaciones de protocolos de ensayos clínicos para asegurar una calidad predefinida, por lo tanto, QbD requiere comprender cómo la formulación y las variables del proceso definen como la Calidad es diseñada e incluida en el producto.

Durante la fase de comprobación fueron evaluados datos recopilados durante entrevistas a expertos y a partir de métricas de calidad del análisis de datos provenientes de resultados de inspecciones de centros de investigación disponibles en sitios públicos de autoridades regulatorias de manera de poder comparar cualitativamente, los parámetros de calidad provenientes de protocolos de investigación clínica y reconocer que el enfoque de Calidad por Diseño trae beneficios que se verifican a lo largo del ciclo de vida de ejecución de dicho protocolo, y su aprobación en tiempos usualmente cortos (sin gestión de rechazos para clarificación de información) antes los entes reguladores.

La calidad por diseño asegura la eficacia del protocolo de ensayos clínicos, y, por lo tanto, que los datos obtenidos no sean una mera coincidencia, sino que los resultados de calidad sean la consecuencia de la incorporación de la calidad a partir del diseño.

Palabras Clave: Calidad por Diseño, Gestión de Riesgos, Métricas de Calidad, Eficacia, Eficiencia

Abstract

This research was motivated by the recurring problems of design of Clinical Trials that have never been more evident since in 2020, the world developed vaccines against COVID-19 that could not be tested again and again due to errors in its formulation and testing.

Discussions about efficacy, efficiency, and side effects dominated the scene in the scientific community and public opinion, so this study started from the statement that Quality by Design (QbD) is a systematic approach to the pharmaceutical development that emphasizes the introduction of quality in processes and products.

The study methodology involves measuring quality risk management and from there designing and developing formulations of clinical trial protocols to ensure a predefined quality, therefore, QbD requires understanding how the formulation and the process variables define Quality as It is designed and included in the product.

During the verification phase, data collected during interviews with experts was evaluated and from quality metrics of the analysis of data from the results of inspections of research centers available in public places of regulatory authorities to qualitatively compare the quality parameters. coming from clinical research protocols and recognizing that the Quality by Design approach brings benefits that are verified throughout the life cycle of execution of said protocol, and its approval in usually short times (without management of rejections for clarification of information) before the regulatory bodies.

Quality by design ensures the efficacy of the clinical trial protocol, and therefore, that the data obtained is not a mere coincidence, but that the quality results are the consequence of the incorporation of quality from the design.

Keywords: Quality by Design, Risk Management, Quality Metrics, Effectiveness, Efficacy

Contents

1	Índice de Figuras	8
2	Índice de Tablas	9
3	Introducción:	10
4	Desarrollo: Marco Teórico	15
4.1	Calidad por Diseño QbD Según Juran.....	15
4.3	Calidad por Diseño como un nuevo paradigma en Ensayos Clínicos ..	19
4.4	Elementos de Calidad por Diseño (QbD)	22
4.4.1	Identificar y revisar periódicamente los factores críticos para la Calidad.....	24
4.4.2	Como aplicar Quality by Design al diseño de un Ensayo Clínico	31
4.5	Nuevo paradigma de Calidad por Diseño (QbD) ante los reguladores:	34
4.6	Modelo para la Evaluación de Riesgos	36
4.7	Modelo de Calidad por diseño (QbD).	38
4.8	Evaluación de la madurez y planificación para la implementación de Calidad por diseño (QbD)	39
4.9	Definiciones del modelo de madurez y herramientas para su implementación	41
4.10	Marco de métricas de Calidad por Diseño (QbD).....	42
4.10.1	Consideraciones para la selección y seguimiento de las métricas...	42
4.11	Conclusiones del capítulo marco teórico.....	45
5	Metodología de la Investigación	46
5.1	Modelo para la Investigación Cualitativa	46
6	Análisis de Casos	48
6.1	Estrategias para la implementación del modelo de Calidad por Diseño (QbD). Casos reales como parte de la presente investigación	50
6.1.1	Presentar QbD como pensamiento lógico.....	51
6.1.2	Utilice un enfoque de "borrón y cuenta nueva" para el diseño de.... una prueba	51
6.1.3	Considere cuatro preguntas centrales sobre QbD.....	51
	Permitir flexibilidad	52
6.2	Casos de Estudio publicados que nos sirven de ejemplo observacional para entender cómo trabaja la metodología de Calidad por Diseño:	53
6.2.1	Caso 'Alexion'	53
6.2.2	Caso: 'Instituto de Investigación Clínica de Duke'	58

6.2.3	Caso 'La empresa de Medicamentos'.....	65
6.2.4	Caso 'Universidad de Oxford- Unidad de Estudios Epidemiológicos (CTSU)'	69
7.	Trabajo de campo: Entrevista a expertos y Análisis de datos de Inspecciones del FDA entre los años 2016 y 2020	76
7.1	Desarrollo de las entrevistas	77
7.2	Entrevistados:	77
7.3	Conclusiones sobre las entrevistas	80
7.4	Comentarios sobre cada pregunta a los entrevistados.. Error! Bookmark not defined.	
7.5	Análisis de datos de Inspecciones del FDA a centros de investigación clínica entre los años 2016 y 2020.....	84
8	Conclusiones e Implicancias	92
9	Propuestas	97
10	Bibliografía	99
11	Glosario de Términos	101

1 Índice de Figuras

Figura 1 - 'La brecha de calidad' Un modelo conceptual para Servicios de Calidad y sus Implicaciones en la investigación	15
Figura 2 - Pasos de la Calidad por diseño	16
Figura 3 - Antecedentes históricos del desarrollo del enfoque QbD	17
Figura 4 - Ciclo de Deming - PDCA	21
Figura 5 - Quality by Design (QbD): un nuevo paradigma para asegurar calidad en ensayos clínicos	22
Figura 6 - Clinical Trials Transformation: recomendaciones acerca de Quality by Design	26
Figura 7 - Aplicación de Quality by Design en el ciclo de vida de un ensayo clínico.....	31
Figura 8 - Comparación y beneficios del sistema de calidad entre el sistema convencional y el sistema QbD.....	35
Figura 9 - Detalles del proceso de manejo de riesgos en Calidad.....	37
Figura 10 - Un ejemplo ilustrativo de evaluación de riesgo de los atributos de las sustancias farmacéuticas en solicitudes de nuevos medicamentos (ANDA) utilizando RRMA	38
Figura 11 - El modelo de madurez de Quality by Design en cualquier nivel de la organización que se está examinando.....	39
Figura 12 I y II- Las cuatro áreas clave del modelo de madurez de Quality by Design I y II.....	42
Figura 13 - Componentes para la adopción de Calidad por Diseño	50
Figura 14 - Detalles de Hallazgos de inspecciones a sitios de investigación clínica 2016-20.....	84
Figura 15 - Hallazgos de inspecciones a centros de investigación clínica 2016-20.....	85
Figura 16 - Detalle de hallazgos de inspecciones a centros de investigación clínica 2016 y abajo 2017	86
Figura 17 - Detalle de hallazgos de inspecciones a centros de investigación clínica 2018 y 2019 (abajo).....	87
Figura 18 - Detalle de hallazgos de inspecciones a centros de investigación clínica 2020	88

2 Índice de Tablas

Tabla 1 - Tabla de comparación que muestra la diferencia entre el enfoque mínimo convencional y enfoque QbD mejorado.....	36
Tabla 2 - Descripción general de cómo se aplica QbD en cada etapa de desarrollo.....	44
Tabla 3 - Evaluación de factores críticos para la calidad	52
Tabla 4 - Caso 'Alexion' Factores críticos para la calidad	54
Tabla 5 - Caso 'Duke' Factores críticos para la calidad	60
Tabla 6 - Caso 'Duke' pensamiento con un modelo ABCD.....	62
Tabla 7 - Factores críticos de éxito para el Estudio ORION-4	65
Tabla 8 - Factores críticos de éxito caso Universidad de Oxford	69
Tabla 9 - Síntesis de cada entrevistado de acuerdo con el temario planificado	81

3 Introducción:

En el desarrollo de ensayos clínicos se asumió durante mucho tiempo que cuando se trata de garantizar la calidad durante la ejecución de dichos ensayos, los datos son lo más relevante y cuanto más, mejor. No solo se considera esencial recopilar datos detallados sobre todos los procesos de un ensayo clínico, sino que los datos deben comprobarse, limpiarse y validarse. De hecho, este concepto comúnmente conocido como “verificación del cien por ciento de los datos de origen” (Miseta, 2015, pág. 1), se arraigó tanto que se consideró arriesgado no recopilar volúmenes cada vez mayores de datos y metadatos. Hoy día, la creciente evidencia sugiere que un enfoque demasiado orientado en la precisión de cada conjunto de datos, independientemente de su criticidad, agrega poco valor a la calidad y seguridad de los ensayos, al tiempo que incurre en gastos y esfuerzos significativos. Esto ha despertado interés en enfoques más personalizados que se basan tanto en el diseño del ensayo clínico teniendo en cuenta el enfoque de su calidad por diseño. Dichos enfoques deberían aliviar los procesos repetitivos e innecesarios y, por lo tanto, mejorar la eficiencia del desarrollo de fármacos y, en última instancia, llevar nuevos productos a los pacientes con mayor rapidez.

Si establecer el objetivo de un estudio perfecto en términos de Calidad y resultados terapéuticos esperados no resulta realista, ¿cómo podría asegurarse que los ensayos clínicos se diseñen para proporcionar respuestas confiables a todos los dilemas clínicos? La respuesta radica en cómo es definida la calidad en sí misma en todo el contexto de las actividades de investigación.

El concepto de Calidad por Diseño (QbD por sus siglas en inglés), fue descrito por primera vez por el ingeniero y consultor de gestión de procesos Joseph M. Juran a principios de la década de 1990. En pocas palabras, define la calidad como la ausencia de errores importantes. Para un ensayo clínico, esto podría significar errores en el diseño y realización del estudio o inexactitudes en la recopilación y el informe de datos que afectaría los criterios de valoración total del estudio (y por lo tanto perjudican la validez de dicho estudio).

El enfoque tradicional para asegurar y mantener la calidad de nuevos desarrollos clínicos era un método empírico basado en prueba y error, que se basaba en un concepto *ceteris paribus* ('permaneciendo el resto constante') conocido también como método OFAT (un factor a la vez). Este enfoque conllevaba el riesgo de incorporar la posibilidad de que se produjeran resultados inesperados fuera de especificación no sólo durante la ejecución de los procesos del protocolo de investigación, sino también en la etapa de validación final de datos, lo que se traducía en una robustez insuficiente del producto y sus resultados a nivel clínico.

Actualmente y con el fin de asegurar la calidad del producto de investigación, la Conferencia Internacional para la Armonización (ICH, sus siglas por la denominación en inglés) recomienda el uso del concepto de calidad por diseño o Quality by Design (Pramond, 2016) desde el mismo inicio del proyecto de un protocolo de investigación clínica. De acuerdo con la directriz (ICH (International Conference for Harmonization), 2005) (ICH Q9, 2009) , QbD se define como un enfoque sistemático para el desarrollo de productos desde la etapa más temprana posible de desarrollo. La implementación de QbD en la investigación y el diseño de un protocolo de investigación requiere un objetivo predefinido y una comprensión más profunda de las variables del proceso de formulación y desarrollo clínico. La identificación de las causas de los problemas de calidad a través de la comprensión de las variables antes mencionadas asegura la implementación de una estrategia de diseño de puntos de control y el desarrollo final del producto farmacéutico con estándares de calidad predefinidos y esperables.

La Calidad por Diseño asegura que los problemas de calidad surgen debido a la falta de importancia que se le asigna a la misma, durante la planificación y todos los procesos asociados desde la etapa de desarrollo. El Food and Drug Administration (FDA por su sigla en inglés) en su actual guía de Buenas Prácticas de Fabricación recomendó QbD desde su diseño experimental y desarrollo clínico, esto fue descrito en las guías ICH Q8, Q9 y Q11.

En 2006, se obtuvo el primer producto farmacéutico en ser aprobado, siguiendo los principios de QbD durante desarrollo de un producto, desde el proceso de

su formulación, la etapa clínica y hasta la escala de producción (ICH Q9). Dicho producto fue Januvia® (sitagliptina) de Merck and Co.

“Según un artículo publicado como piloto colaborativo con el FDA” (Sprenger, Nickerson, & Briggs W, 2012, págs. 161-66), las características más destacadas de QbD incluyen:

1. El producto está diseñado para satisfacer las necesidades del paciente y los requisitos tanto terapéuticos, como los relacionados a la factibilidad de producción.
2. El proceso está diseñado de manera consistente para cumplir con todos los atributos de calidad planeados para este producto.
3. Facilita la comprensión, en la etapa de investigación clínica, del impacto farmacológico del producto y los parámetros de calidad del proceso.
4. Se identifican y controlan las fuentes críticas de variabilidad del proceso y desvíos de Calidad que podrían suscitarse.

El objetivo del presente trabajo de investigación es Analizar y Comparar, a partir de la aplicación de la metodología de Calidad por Diseño (QbD), en el diseño y ejecución de los protocolos de investigación clínica, que estos se desarrollen eficientemente, y permita una evaluación de los resultados, desde el punto de vista técnico, así también en lo terapéutico (eficacia), y luego una vez que el nuevo producto aprobado se encuentre disponible en el mercado.

Entre los principales objetivos específicos se mencionan

- Evaluar protocolos de ensayos clínicos diseñados siguiendo el concepto de Calidad por Diseño, observándose que estos últimos tienen menor cantidad de enmiendas y retrabajos.
- Estudiar los problemas de no cumplimiento de especificaciones de calidad, hallados durante Auditorías de Calidad e inspecciones Regulatorias de manera anticipada.
- Identificar los potenciales problemas de cumplimiento (del inglés Compliance), que podría tener un protocolo de ensayos clínicos diseñado no habiéndose seguido la metodología de Calidad por Diseño (QbD).

- Reconocer el valor agregado de aplicar Calidad por Diseño a la hora de calcular tiempos y recursos necesarios para llevar adelante los ensayos clínicos.

Las preguntas de investigación que se buscaron responder fueron las siguientes:

- ¿En qué aspectos contribuye la metodología QbD garantizar la calidad de los desarrollos de productos farmacéuticos?
 - La contribución del uso de la metodología esta principalmente ligada a la introducción de la calidad desde la fase de desarrollo del producto y el diseño de los ensayos clínicos.
- ¿Qué oportunidades ofrece QbD para no suspender el protocolo de ensayos clínicos y el desarrollo de productos por problemas de calidad?
 - La aplicación de QbD aumenta genera protocolos ejecutables con mínimas interrupciones, evita enmiendas o ensayos discontinuados.
- ¿Se verifica un aumento en la eficiencia de los procesos de aprobación regulatoria? ¿se ve esto además reflejado en la minimización de observaciones durante inspecciones regulatorias?
 - El nuevo paradigma de calidad por diseño ante los reguladores está directamente relacionado a la eficiencia a partir del uso de herramientas de gestión y de riesgos de calidad (QRM)
- ¿Pueden ser medidas las acciones de 'Compliance' (cumplimiento regulatorio), para minimizar atrasos en la aprobación y retiros de medicamentos del mercado por problemas de calidad?
 - Las acciones de cumplimiento son medibles a partir de las aprobaciones en tiempos mas cortos de lo usual y el bajo numero de hallazgos durante Inspecciones.

Además de las respuestas abreviadas para cada una de las preguntas de investigación que se buscaron responder, en el capítulo 8: Conclusiones e Implicancias, se encontrara cada respuesta más desarrollada, referenciada al

Marco Teórico y a los resultados del trabajo de campo, en todo lo referido a resultados de Inspecciones regulatorias, cantidad y tipos de hallazgos durante las mismas.

El enfoque metodológico propuesto en el presente trabajo de investigación estuvo basado en el paradigma cualitativo, de tipo exploratorio y descriptivo, no experimental. La recolección de datos se realizó a partir de documentos secundarios de fuentes internacionalmente y agencias regulatorias reconocidas tales como:

- FDA: US Food and Drug Administration
- EMA: European Medicines Agency

Además, se consultaron las bases de datos científicas Internacionales:

- PubMed: National Library of Medicine
- ScienceDirect - ELSEVIER
- SciELO.org: Scientific Electronica Library Online

Como inicio del presente estudio se utilizaron artículos y síntesis bibliográfica relacionada a los beneficios de diseñar protocolos de investigaciones clínica basándose en metodologías de Calidad predictivas, como lo es Calidad por Diseño (QbD).

Durante la siguiente fase metodológica descrita en: 7 'Trabajo de Campo' se evaluaron datos (a partir de métricas de calidad recopiladas durante entrevistas a expertos y en un análisis de datos a partir de resultados de inspecciones de centros de investigación Clínica de todo el mundo) de nuevos protocolos de investigación clínica disponibles en sitios públicos de autoridades regulatorias de manera de poder comparar cualitativamente, los parámetros de calidad entre valores provenientes de protocolos de investigación clínica y reconocer que el enfoque de Calidad por Diseño trae aparejados beneficios que se verifican a lo largo del ciclo de vida de ejecución de dicho protocolo, y su aprobación en tiempos lo más cortos posibles (sin gestión de rechazos para clarificación de información) antes los entes reguladores.

4 Desarrollo: Marco Teórico

4.1 Calidad por Diseño QbD Según Juran

Antes de entrar a la fundamentación teórica de como la calidad por diseño influye en la ejecución de los protocolos de ensayos clínicos, es importante hacer una síntesis de la creación del concepto de Calidad por Diseño a partir de una reseña de conceptos que el propio Joseph Juran describió de la década de los '90 del siglo XX.

El diseño moderno y estructurado de calidad es la metodología utilizada para planificar las características de un producto o servicio que responden a las necesidades de los clientes. Calidad por Diseño se refiere a la introducción de la calidad desde el inicio mismo de un proyecto dado en las distintas organizaciones.

En tiempos pasados, la idea de que el diseño de productos se centró en comprender las características que un producto debería tener fue el dominio de los especialistas en marketing y vendedores. La trilogía de Juran señala que la palabra "calidad" incorpora dos significados: primero, la presencia de características identitarias que crea la satisfacción del cliente; en segundo lugar, también es fundamental con estar libre de fallas sobre esas características que debe cumplir dicho producto.

1. Eliminar las fallas es el propósito de la mejora de la calidad.
2. La creación de características diferenciales y únicas es el propósito de la calidad desde el diseño.

El modelo de calidad por diseño, sus métodos, herramientas y técnicas asociados se han desarrollado porque en la historia de la sociedad moderna, las organizaciones de manera bastante universal han demostrado una falla constante en la producción de los bienes y servicios que sin excepción deleitan a sus clientes, es decir que estas fallas deterioran la reputación de las marcas en los productos que resultan más atractivos para su público y mercado.

Como cliente, todo el mundo se ha sentido frustrado una y otra vez cuando los vuelos se retrasan, el tratamiento médico no es compatible con la respuesta terapéutica esperada, una nueva pieza de software no es tan rápida o fácil de usar como se suponía. Estas grandes y frecuentes brechas de calidad son en realidad el resultado compuesto de una serie de cuatro brechas más pequeñas, ilustradas en la Figura 1.

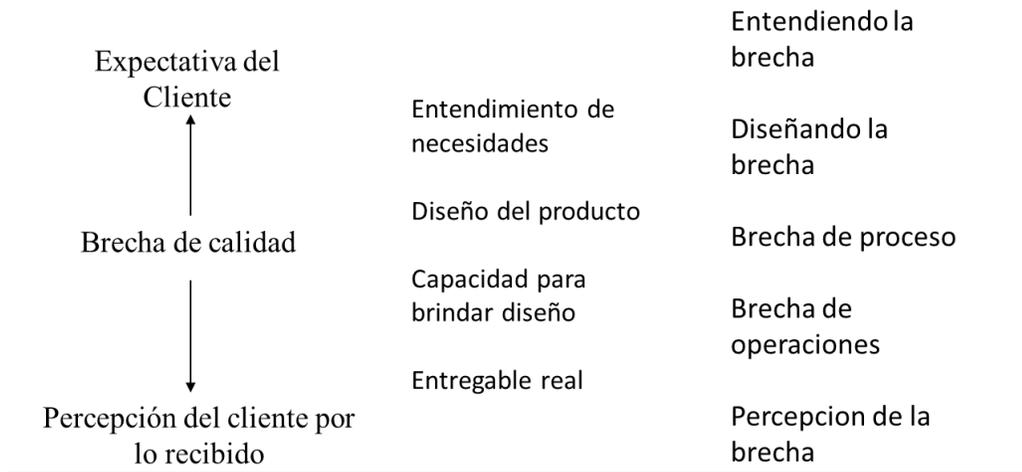


Figura 1: La Brecha de Calidad. Fuente: (*Inspirada por A. Parasuraman, Valerie A. Zeithami L. Berry, "Un modelo conceptual para Servicios de Calidad y sus Implicaciones en la investigación" Journal of Marketing, Fall 1985, pp. 41–50.*)

El primer componente de la brecha de calidad es la brecha de comprensión, es decir, la falta de comprensión de las necesidades del cliente. A veces, esta brecha es más amplia porque el productor simplemente no considera ni entiende quiénes son los clientes y qué necesitan. Más a menudo la brecha está ahí porque la organización proveedora tiene una confianza errónea en su capacidad para comprender exactamente lo que el cliente realmente necesita. La brecha de percepción final en la Figura 1. Los clientes no experimentan un traje nuevo o la continuidad en el servicio de una empresa de servicios públicos local simplemente en función de los méritos técnicos del producto. Los clientes reaccionan según cómo perciben el bien o el servicio les proporciona un determinado beneficio.

El segundo componente de la brecha de calidad está relacionada al diseño.

Incluso si existiera un conocimiento perfecto sobre las necesidades y percepciones de los clientes, muchas organizaciones no podrían crear diseños para sus bienes y servicios que sean completamente consistentes con ese entendimiento. Algunas de estas fallas se deben al hecho de que las personas que comprenden a los clientes y las disciplinas que utilizan para comprender las necesidades de los clientes a menudo se aíslan sistemáticamente de aquellos que realmente crean los diseños. Además, los diseñadores, ya sea que diseñen equipos sofisticados o servicios sobre salud humana especializados, a menudo carecen de las herramientas simples que les permitirían combinar su experiencia técnica con la comprensión de las necesidades del cliente para crear un producto novedoso y superior.

La tercera brecha es la brecha del proceso. Muchos diseños interesantes fallan porque el proceso mediante el cual se crea el producto físico o de entrega, el servicio no es capaz de ajustarse al diseño de manera consistente una y otra vez. Esta falta de capacidad del proceso es una de las fallas más persistentes y molestas en la brecha de calidad total.

La cuarta brecha es la brecha de operaciones. Los medios por los cuales se opera y controla el proceso pueden crear fallas adicionales en la calidad de la entrega del producto o servicio.

La calidad por diseño proporciona el proceso, los métodos, las herramientas y las técnicas para cerrar cada una de estas brechas de componentes y, por lo tanto, garantizar que cualquier brecha final sea mínima. La figura 2 resume los pasos básicos y necesarios de la calidad por diseño.

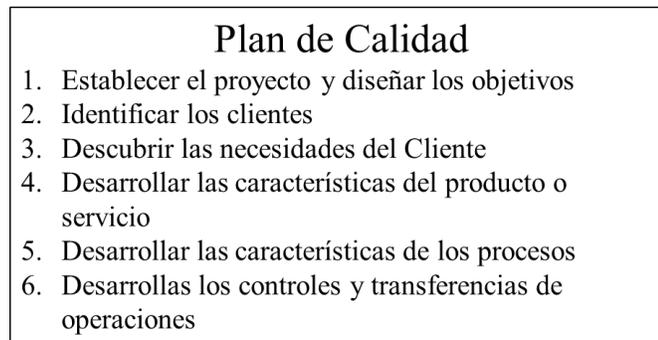


Figura 2 Pasos de la Calidad por diseño (*Copyright 1994, Quality by Design, Juran Institute*)

4.2 Calidad por diseño como concepto emergente en el desarrollo de Ensayos Clínicos relacionados a nuevos productos farmacéuticos

Como se describió en el apartado anterior, el concepto de QbD fue descrito por primera vez por (Juran, 1970), mientras que el verdadero comienzo del control y la gestión del sistema de calidad se inició después de 1980, cuando Toyota aplicó el enfoque ‘Six Sigma’ (Smith, 1980), y en las empresas aeronáuticas comenzaron a implementar las diferentes herramientas de gestión y control de calidad como Lean Six Sigma (Smith, 1986) y sistema de gestión calidad para lograr mejores productos y su gestión de la calidad

Después de observar escenarios completos, la FDA también se dio cuenta de que debe haber alguna herramienta de calidad como QbD para aumentar y mantener la calidad de los productos farmacéuticos. A partir de ese momento, el viaje de la FDA comenzó a desarrollar nuevas pautas para el desarrollo. La figura 3 (Kalyane, 2020) muestra este viaje de QbD en el campo del producto farmacéutico de calidad.

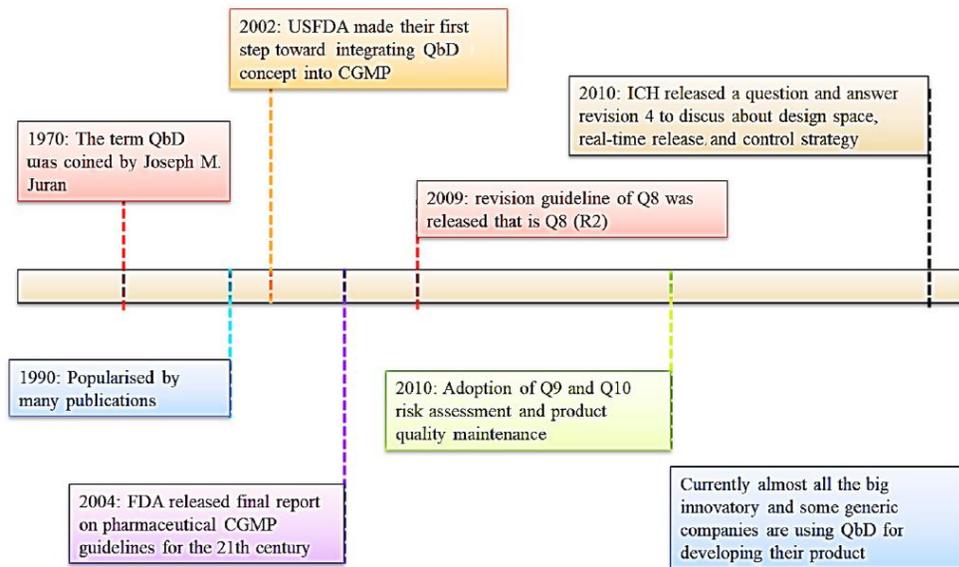


Figura 3 Antecedentes históricos del desarrollo del enfoque QbD.

Fuente: *Quality by Design as an emerging concept in the development* – Kalyane D. 2020.

Al considerar este objetivo, la FDA publicó el primer documento de orientación sobre las Buenas Prácticas de Fabricación actuales (Current Good Manufacturing Practice - cGMP). Posteriormente, la ICH elaboró un documento de orientación sobre el desarrollo de productos farmacéuticos, (harmonization, 2009) según la directriz tripartita armonizada de la ICH de 2009.

Recientemente, la FDA también ha adoptado este enfoque para el desarrollo de productos biomédicos y métodos analíticos. Junto con la ICH Q8, ICH Q9 e ICH Q10, estas fueron incluidas en el modelo QbD para garantizar la calidad del producto. El papel ICH Q8 fomenta el desarrollo basado en la ciencia al orientar el perfil del producto objetivo de calidad conocido como Perfil de producto objetivo de calidad (Quality Target Product Profile - QTPP), la preformulación y otras actividades de desarrollo de la formulación, mientras que ICH Q9 fomenta la identificación de modos de falla y factores de riesgo para varios parámetros relacionados con el rendimiento, como la disolución y la estabilidad, y Q10 ayuda a mejorar el sistema a lo largo del ciclo de vida con la ayuda de comprender el desarrollo a partir de la evaluación de riesgos y el desarrollo de productos.

4.3 Calidad por Diseño como un nuevo paradigma en Ensayos Clínicos

Se creó un modelo QbD para ensayos clínicos en el que los responsables de la conducción de un protocolo identificarían los aspectos críticos que, de no realizarse correctamente, amenazarían la protección de los pacientes y/o la integridad de los resultados. Esos indicadores críticos de la calidad de los ensayos se evaluarían de forma continua para tomar medidas correctivas de manera temprana. En este contexto, la calidad de los ensayos se define como el evitar errores importantes en la toma de decisiones, y el seguimiento se transforma en una herramienta de evaluación y mejora

Al aplicar el enfoque QbD a la investigación clínica, los responsables de la conducción de un protocolo se asegurarán de que se haya desarrollado un plan de gestión de la calidad junto al diseño del protocolo y antes del inicio del ensayo. Idealmente, los patrocinadores, reguladores e investigadores estarían de acuerdo con el plan antes de que comience el estudio, asegurando así a

todas las partes que se está adoptando un enfoque adecuado para garantizar la calidad de los ensayos de forma prospectiva.

En un flujo de trabajo similar al esquema Planificar-Hacer-Verificar-Actuar (Ciclo de Deming: PDCA) de uso generalizado en los programas de mejora de la calidad (Figura 4), el protocolo ("Plan") debe diseñarse y articularse cuidadosamente, y debe evaluar claramente los riesgos clave para la protección de los pacientes y fiabilidad de los resultados. El patrocinador del ensayo clínico debe evaluar el grado de tolerancia a errores o desviaciones en el desempeño, establecer métodos para minimizar errores importantes y describir métricas para evaluarlos. La tolerancia a los errores puede diferir según la intervención en estudio (Ej., La etapa de desarrollo, la experiencia previa), la población de pacientes y el diseño del ensayo (Ej., El tamaño del ensayo). Esta planificación anticipada da foco en las operaciones ("Hacer") para que el patrocinador proporcione la formación pertinente y despliegue al personal adecuado, diseñe sistemas para cumplir con los requisitos del protocolo y adapte los procedimientos y las operaciones para mantener la calidad.

El monitoreo ("Verificación") también debe enfocarse, seleccionando métodos que sean efectivos para detectar errores que afectarán significativamente la calidad, en lugar de simplemente usar métodos porque son una "práctica estándar". El enfoque debe estar dirigido al protocolo en cuestión, y puede utilizar múltiples estrategias, como comités de seguimiento de datos y dirección de ensayos, farmacovigilancia y supervisión clínica, métodos centrales o estadísticos y visitas in situ. Es importante destacar que esta supervisión debe formar parte de un ciclo de retroalimentación de mejora de la calidad ("Actuar") en el que el patrocinador revisa los hallazgos, evalúa los riesgos y realiza cambios en todos los componentes relevantes del ciclo, incluido el mismo protocolo, los procedimientos de prueba y el monitoreo, según sea apropiado.

A lo largo de este marco de evaluación y gestión de riesgos para la calidad, es importante centrarse en aquellos aspectos que son de mayor importancia, reconociendo las oportunidades de ocuparse de actividades que no afectan significativamente la seguridad del paciente o la calidad de los datos.

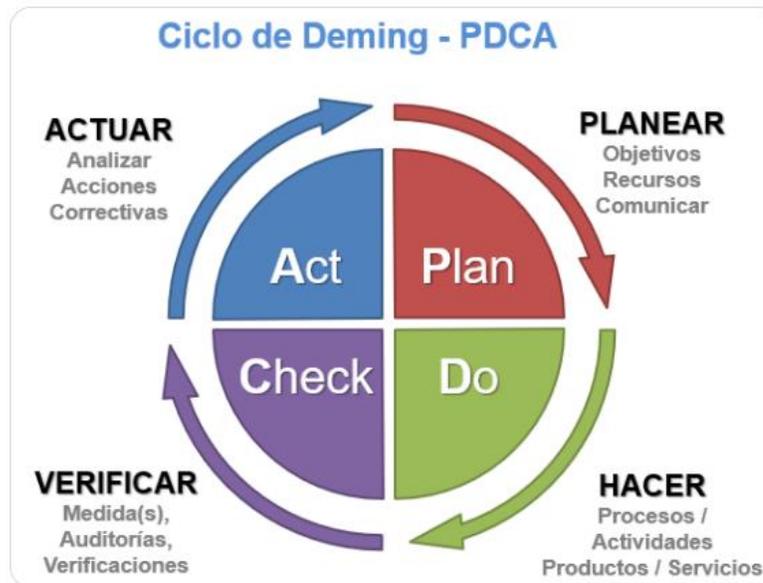


Figura 4 Ciclo de Deming - PDCA (Copyright 1994, Quality by Design, Juran Institute)

La evaluación de riesgos debe considerar como la probabilidad de que ocurran errores en aspectos clave del desempeño del estudio y el efecto anticipado de tales errores en la protección del sujeto humano y la confiabilidad de los resultados del ensayo. Por ejemplo, los riesgos para la protección de sujetos humanos son generalmente mayores en ensayos que involucran intervenciones relativamente no probadas, procedimientos invasivos o poblaciones vulnerables. Estos riesgos deben mitigarse y monitorearse adecuadamente. En los grandes protocolos controlados y aleatorios, los errores que son aleatorios con respecto a la asignación del tratamiento, como los errores en las mediciones y las fechas o el uso de resultados no debidamente juzgados, pueden aumentar la probabilidad de no encontrar diferencias donde en realidad podría existir, pero no sesgan las conclusiones a favor de cualquier brazo (grupo) de tratamiento. Por el contrario, los errores sistemáticos (es decir, los que son más frecuentes en un grupo de tratamiento que en otro) son motivo de mayor preocupación. Los ejemplos incluyen un seguimiento o tratamiento médico más intensivo en un grupo que en el otro, o la terminación prematura del seguimiento en los pacientes en el momento del primer resultado del estudio o cuando se ha detenido el tratamiento del estudio por los motivos que fueren.

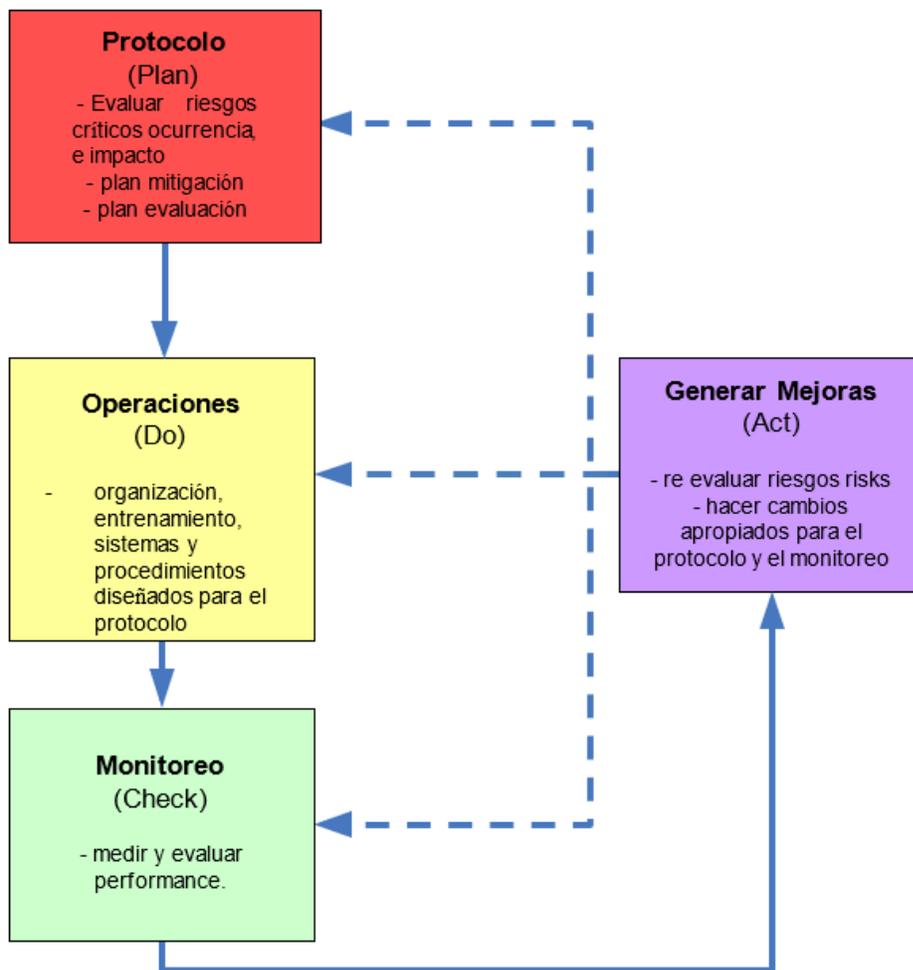


Figura 5 Quality by Design: un nuevo paradigma para asegurar calidad en ensayos clínicos
 Clinical Trials: repensando como asegurar Calidad.
Martin J. Landray, Cheryl Grandinetti, Judith M. Kramer, Briggs Morrison Leslie Ball, Rachel E. Sherman.

4.4 Elementos de Calidad por Diseño (QbD)

La “calidad” en los ensayos clínicos se define como la ausencia de errores importantes para la toma de decisiones, es decir, errores que tienen un impacto significativo en la seguridad de los participantes del ensayo y/o la credibilidad de los resultados (y, por lo tanto, la atención de futuros pacientes).

En sucesivas publicaciones se concluye en que la calidad se debe incorporar desde el diseño científico y operativo, a la realización de ensayos clínicos bajo ("calidad por diseño") de la siguiente manera:

→Creando una cultura que valore el pensamiento crítico y el diálogo abierto sobre la calidad que vaya más allá de la dependencia exclusiva de herramientas y listas de verificación (check-list), fomentando el diálogo proactivo sobre lo que es fundamental para la calidad para un ensayo o programa de desarrollo en particular y, cuando sea necesario, el desarrollo de métodos innovadores para garantizar la calidad. No se recomienda la dependencia excesiva de las listas de verificación y los enfoques poco flexibles de "medida única" que degradan la creación de estrategias y acciones específicas destinadas a respaldar la calidad de manera eficiente en un estudio determinado. Se debe verificar que las medidas de calidad estén alineadas con los incentivos que impulsan una cultura que recompensa el pensamiento crítico. Por ejemplo, recompensar a los equipos de estudio que minimizan el tiempo hasta ingresar el primer paciente a un estudio puede desincentivar la necesidad de dedicar tiempo a identificar y prevenir errores importantes a través del diseño del ensayo (la Calidad es opuesta a la velocidad por lograr métricas de procesos).

→Focalizar el esfuerzo en actividades que son esenciales para la credibilidad de los resultados del estudio, evaluando rigurosamente el diseño de los estudios para verificar que las actividades planificadas y la recopilación de datos que son esenciales para la optimización del diseño. Del mismo modo, se deben desplegar recursos para identificar y prevenir o controlar los errores que podrían impactar negativamente en el estudio; en otras palabras, determinar las actividades o procesos de dicho estudio que son esenciales para garantizar la seguridad de los participantes y la credibilidad de los resultados clave que nos proponemos demostrar. Además, hay que considerar si las actividades no esenciales que pudieran ser parte del protocolo pueden eliminarse para simplificar la ejecución, mejorar la eficiencia del protocolo y orientar los recursos a las áreas más críticas.

→Involucrar a todas las partes interesadas en el desarrollo de protocolos de ensayos clínicos en las discusiones sobre la calidad de dicho estudio, ya que esta es una característica fundamental de la calidad por diseño.

El proceso de incorporación de la calidad en la planificación del estudio puede ser informado no solo por la organización patrocinadora (Compañía Farmacéutica), sino también por la participación de aquellos directamente involucrados en la finalización exitosa del estudio, como investigadores clínicos, coordinadores del estudio y otro personal del centro, y pacientes. Los investigadores clínicos y los posibles participantes del ensayo tienen información valiosa sobre la viabilidad de inscribir pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad propuestos, si las visitas y los procedimientos del estudio programados pueden ser demasiado costosos y dar lugar a abandonos tempranos, y la relevancia general de los criterios de valoración del estudio para la población de pacientes escogidos. Cuando un estudio tiene características novedosas en elementos que se consideran críticos para la calidad (p. Ej., Definir poblaciones de pacientes, procedimientos o criterios de valoración), también se debe considerar la participación temprana con los reguladores.

4.4.1 Identificar y revisar periódicamente los factores críticos para la Calidad.

Mas adelante en la Metodología de Investigación se verá un kit de herramientas relacionadas a los principios de Quality by Design que se puede utilizar para identificar aquellos aspectos en cada estudio que son críticos para generar datos confiables y brindar protecciones adecuadas para los participantes de la investigación como lo son los "factores críticos para la calidad", y para desarrollar estrategias y acciones para respaldar de manera eficiente la calidad en estas áreas críticas. Por ejemplo, en un ensayo de resultados de morbilidad cardiovascular, las estrategias para garantizar que se verifique el estado de supervivencia de todos los participantes del ensayo serán críticas, pero es poco probable que la fuente que verifique las lecturas de temperatura de los participantes, obtenidas como parte de las evaluaciones de signos vitales en las visitas de estudio de rutina. pueda ser considerado crítico para el resultado exitoso del estudio. Además, debido a que pueden surgir problemas nuevos o imprevistos una vez que ha comenzado el estudio, es importante revisar periódicamente los factores críticos de calidad para determinar si se necesitan ajustes en los mecanismos de control de riesgos.

Por otro lado, y como ya señalamos anteriormente, no menos importante es la mejora de procesos mediante la incorporación proactiva de la calidad en los ensayos clínicos. Las iniciativas para planificar nuevos protocolos proponen proyectos para evaluar métodos para incorporar de manera prospectiva la calidad en el diseño científico y operativo de dichos protocolos ("calidad por diseño"), de manera que los ensayos sean factibles de realizar y los errores significativos se eviten en lugar de subsanarlos. Hay grupos de trabajo evaluando aspectos del diseño, la supervisión y el desarrollo de la serie de ensayos clínicos de factores generalmente relevantes para la confiabilidad de las conclusiones y para la seguridad del paciente. Luego, estos principios se aplican y perfeccionan durante una serie de talleres para evaluar su utilidad para facilitar el diálogo proactivo y multifuncional y la toma de decisiones sobre el diseño y la planificación de los nuevos ensayos.

Otra metodología que acompaña a lo antes dicho son las entrevistas cualitativas independientes con los asistentes a talleres para explorar los desafíos potenciales para implementar un enfoque de calidad por diseño en los ensayos clínicos. Estos equipos de proyecto e iniciativas de transformación de Ensayos Clínicos desarrollaron posteriormente recomendaciones y una guía de recursos para respaldar la implementación de este enfoque.

En definitiva, los principios de calidad por diseño de ensayos clínicos proporcionan un marco para asegurar que lo requerido por los protocolos protejan adecuadamente a los participantes y brinden información confiable sobre la cual tomar decisiones sobre los efectos terapéuticos de los tratamientos. Los así llamados talleres de calidad por diseño destacan el valor de las discusiones activas que incorporan las diferentes perspectivas dentro y fuera de una organización (por ejemplo, investigadores clínicos, personal del centro de investigación y participantes del ensayo) para mejorar el diseño del ensayo clínico. Los participantes del taller también reconocieron el valor de centrar la supervisión en aquellos aspectos del ensayo donde los errores tendrían un impacto importante en la seguridad de los participantes y la confiabilidad de los resultados. La aplicación de las recomendaciones y principios de calidad por diseño de la Iniciativa de Transformación de Ensayos

Clínicos (Clinical Trail Transformation Initiative - CTTI) debería permitir a las organizaciones priorizar los puntos más críticos de la calidad de un ensayo clínico, identificar actividades no esenciales que pueden eliminarse para agilizar la realización y supervisión del ensayo, y formular planes apropiados para definir, evitar, mitigar, monitorear y abordar los problemas de calidad importantes.

La evidencia confiable de los ensayos clínicos es esencial para tomar decisiones apropiadas con respecto a los riesgos y beneficios asociados con las intervenciones clínicas. Las decisiones tomadas en ausencia de evidencia confiable (es decir, que ensayos relevantes nunca se han realizado o se diseñaron, realizaron, analizaron o informaron de manera inadecuada) pueden significar cierto riesgo para los pacientes individuales y a la salud pública.

Las partes interesadas en el desarrollo de nuevos productos expresan su preocupación de que el modelo actual para realizar ensayos es muy costoso y potencialmente impide la generación de evidencia confiable a partir de los datos obtenidos. La superación de esta ineficiencia se basa en mejorar el diseño del protocolo, la planificación del ensayo y la supervisión de la calidad durante la ejecución. Un enfoque que enfatice la prevención de errores, en lugar de la remediación, debería ser la norma universalmente aceptada, teniendo en cuenta desde el diseño del protocolo y la planificación del ensayo que se debe incluir la atención adecuada para hacer que el estudio sea factible e incorporar métodos que ayuden a evitar errores importantes. Por ejemplo, incorporar criterios de elegibilidad simplificados, pero bien justificados, una variedad de métodos de captura de datos y una recopilación simplificada de eventos clínicos relevantes con revisión centralizada de información crítica de seguridad y eficacia, que puedan facilitar y asegurar ensayos eficientes, efectivos y factibles. La supervisión de la calidad también se puede mejorar centrándose en los datos y las actividades que son fundamentales para la seguridad de los participantes del ensayo y la confiabilidad de los resultados, en lugar de monitorear la precisión de cada punto de datos individuales, el enfoque prospectivo en los aspectos críticos del ensayo también elimina carga innecesaria para los participantes del ensayo, y los investigadores.

La Iniciativa de calidad por diseño enfatizar recientemente la importancia de incorporar de forma prospectiva la calidad en el diseño científico y operativo de los ensayos clínicos ("calidad por diseño"; ver Figura 6), en lugar de depender únicamente de la supervisión retrospectiva, la auditoría o la inspección. Este enfoque evolucionó a partir de conceptos utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos ya que adapta la idea de diseñar prospectivamente la calidad en los procesos de fabricación, en lugar de probarla al final, al entorno de la investigación clínica. Esta adaptación es compatible con las guías de ensayos clínicos recientes de las principales agencias reguladoras de Estados Unidos y Europa, por sus siglas en Inglés FDA y EMA. Comprender los procesos involucrados en la realización del estudio, evaluar si son esenciales y, de ser así, determinar cuándo se desvían de la calidad predefinida durante el diseño. Los límites de tolerancia considerados como aceptables, están en el centro de la calidad clínica por diseño. A diferencia de la fabricación, los procesos de los ensayos clínicos deben tener lugar en un entorno que difícilmente está bajo el control completo de quienes diseñan o realizan el estudio. Además, muchas actividades clínicas necesarias para satisfacer las necesidades de atención médica de los participantes se ejecutan necesariamente en paralelo (como otros tratamientos o medicaciones concomitantes a la del protocolo en estudio).

- 1 Cree una cultura que valore y recompense el pensamiento crítico y el diálogo abierto sobre la calidad, y que vaya más allá de la dependencia exclusiva de herramientas y listas de verificación.
- 2 Esfuerzo y Focos en actividades que son esenciales para la credibilidad de los resultados del estudio.
- 3 Involucrar a la amplia gama de partes interesadas en el desarrollo de protocolos y discusiones sobre la calidad del estudio.
- 4 Identificar prospectivamente y revisar periódicamente los factores críticos para la calidad.

Figura 6. (Transformation, 2012): recomendaciones acerca de Quality by Design.
Fuente: CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.

Volviendo a uno de los conceptos de inicio: en los ensayos clínicos, la "calidad"

se puede definir generalmente como la ausencia de errores importantes para la toma de decisiones, es decir, errores que tienen un impacto significativo en la seguridad de los participantes del ensayo o la credibilidad de los resultados. Esta definición coloca al paciente en el centro del proceso: se identifican, evitan, mitigan y actúan sobre aquellos aspectos que tienen más probabilidades de impactar negativamente en los participantes del ensayo, y se genera información sobre nuevas intervenciones de manera oportuna y eficiente. Las opiniones sobre qué errores son más importantes pueden variar entre las partes involucradas en los ensayos clínicos. Por lo tanto, una comprensión completa de la calidad de los ensayos debe incorporar estas diversas perspectivas, con el objetivo final de concentrar tiempo y recursos en la prevención confiable de errores importantes.

Investigadores en la materia han desarrollado un conjunto de principios de calidad por diseño que facilitan el diálogo y la toma de decisiones proactivas entre las partes interesadas sobre el diseño y la planificación de ensayos que pueden adoptarse y aplicarse sistemáticamente en toda la empresa de ensayos clínicos. Los principios se describen en categorías amplias de viabilidad, diseño de protocolo, seguridad de los participantes, realización del estudio, informes y supervisión. Cada una de estas categorías abarca múltiples factores potenciales "críticos para la calidad" que son generalmente relevantes para la seguridad de los participantes del estudio (por ejemplo, asegurarse de que el formulario de consentimiento describa los elementos clave del estudio para que los participantes comprendan los riesgos y la importancia de la adherencia a procedimientos del estudio, y la fiabilidad de los resultados del ensayo (por ejemplo, facilitar la recopilación de datos esenciales de seguridad y eficacia incluso si los participantes interrumpen prematuramente el tratamiento).

Se sugieren posibles consideraciones sobre la importancia relativa de cada factor y se dan ejemplos de cuestiones a considerar. Los principios de calidad por diseño no se desarrollaron para servir como una lista de verificación (check-list) sino para promover el pensamiento crítico sobre el diseño del ensayo: para identificar prospectivamente cómo pueden ocurrir errores significativos, prevenirlos a través del diseño del ensayo cuando sea factible, mitigar los riesgos restantes y abordar los que se puedan surgir.

La utilización de un enfoque de este tipo debería ayudar a identificar y reducir los errores evitables que pueden plantear dudas sobre la credibilidad del ensayo y las decisiones sobre si un producto médico o una intervención es segura y eficaz. Si bien es poco común, la denegación de la aprobación para comercializar un producto por razones relacionadas con la calidad del ensayo representa un desperdicio trágico, particularmente para los participantes del ensayo que han dedicado su tiempo a promover el conocimiento generalizable. Una revisión de nuevas solicitudes de medicamentos no aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU (FDA). Durante un período de 10 años encontró que el 10% no logró reclutar una población de pacientes adecuada para el uso previsto. Los principios de calidad por diseño habrían centrado la atención explícitamente sobre la población y el uso previstos, impulsó el diálogo sobre si los criterios de elegibilidad eran apropiados para inscribir a la población, y apoyó el desarrollo de medidas de calidad únicas para monitorear y responder rápidamente a un cambio en el tipo de pacientes inscritos. De manera similar, el 3% de las solicitudes finalmente no fueron aprobadas debido a la falta de datos críticos.

La aplicación de un enfoque de calidad por diseño puede haber provocado una discusión sobre qué datos eran críticos, así como las posibles causas y el impacto de la falta de estos datos. En última instancia, se podrían haber implementado estrategias para limitar los datos faltantes. Finalmente, un informe reciente señaló que una cuarta parte de los procedimientos de estudio en los ensayos de fase III no son relevantes para la evaluación de los criterios de valoración primarios. Un enfoque de calidad por diseño alentaría nuevamente a los equipos de estudio a eliminar los procedimientos no esenciales, reduciendo los costos, la complejidad y carga para los participantes del estudio.

Los principios de calidad por diseño fueron desarrollados en colaboración por la industria, los reguladores y el mundo académico y se perfeccionaron en talleres prácticos en los que participaron asistentes con una variedad de perspectivas (incluidas sociedades de pacientes, juntas de revisión institucional, investigadores académicos, etc.). investigadores clínicos,

organizaciones de investigación clínica, compañías farmacéuticas y de dispositivos médicos, revisores e inspectores de agencias regulatorias). Grupos pequeños e interdisciplinarios aplicaron los principios para simular sinopsis de protocolos de ensayos clínicos que cubren varias fases de desarrollo, tipos de productos de condiciones de enfermedad.

Se realizaron entrevistas cualitativas independientes con los asistentes para explorar los desafíos de implementar un enfoque de calidad por diseño en los ensayos clínicos dentro de organizaciones académicas y comerciales.

Inicialmente, a los asistentes a los talleres les resultó difícil priorizar los factores que eran críticos para la calidad. Por ejemplo, algunos se mostraron reacios a depriorizar los factores convencionales de Buenas Prácticas Clínicas para los cuales los errores generalmente están bien controlados y son poco frecuentes (por ejemplo, verificar que cada página de cada formulario de consentimiento tenga las iniciales y la fecha o verificar cada punto de datos con los registros del hospital) y, en su lugar, se centran en esos con efectos potencialmente graves como la falta de cumplimiento de la aleatorización (randomización), el seguimiento incompleto o la imposibilidad de proporcionar a los participantes del ensayo información oportuna sobre nuevos datos importantes de seguridad para el producto en investigación.

Este dilema refleja la dificultad que una organización puede enfrentar al tratar de cambiar de una cultura de "verificación" retrospectiva (por ejemplo, "¿Se firmó el formulario de consentimiento?") en vez de una centrada en la calidad general y la prevención de errores (por ejemplo, "¿Podemos estar seguros de que se ha explicado adecuadamente la naturaleza del ensayo al participante y que cualquier pregunta que pueda tener se ha respondido adecuadamente?").

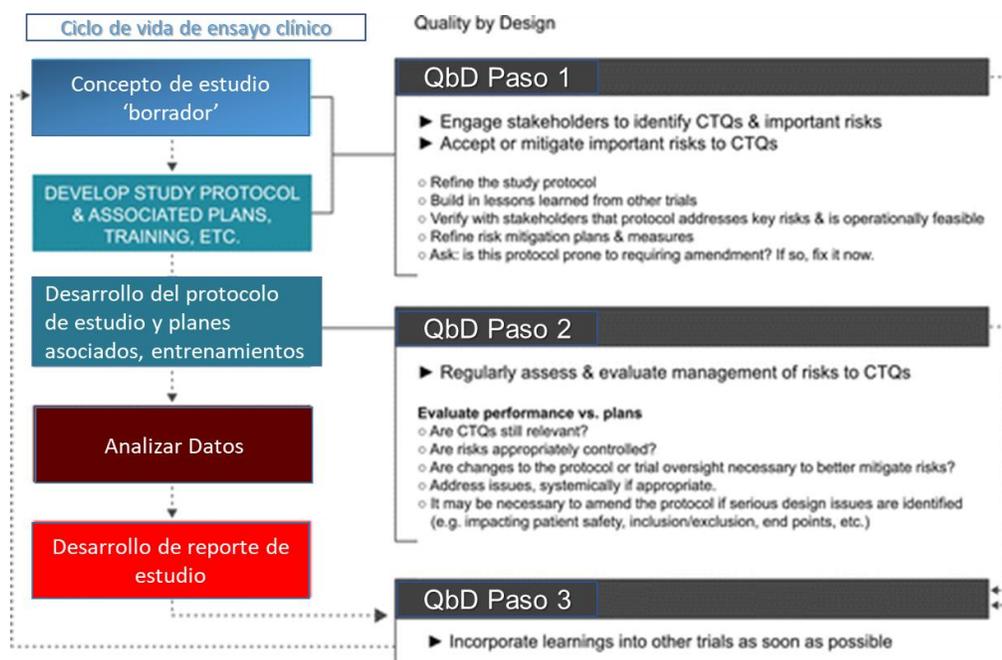


Figura 7 Aplicación de Quality by Design en el ciclo de vida de un ensayo clínico.
 Fuente CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.

4.4.2 Como aplicar Quality by Design al diseño de un Ensayo Clínico.

Las discusiones destacan el valor de las preguntas que incorporan diferentes perspectivas de las funciones del patrocinador responsables del diseño, las operaciones, el monitoreo y el análisis de los ensayos. Las discusiones además demostraron que la inclusión de investigadores clínicos, personal del centro de investigación y participantes del ensayo en este diálogo puede mejorar la calidad del ensayo, por ejemplo, al afirmar la relevancia del diseño, los criterios de valoración y la viabilidad del ensayo. Tomarse el tiempo para diseñar la calidad en la prueba evita las prácticas demasiado comunes de diseñar protocolos que intentan capturar las listas de deseos de todas las partes o intentar solucionar problemas de calidad una vez que la prueba está en funcionamiento. También facilita el desarrollo de estrategias para prevenir, mitigar, monitorear y abordar cualquier problema que pueda afectar los datos y procedimientos críticos (ver Figura 7). Los problemas sistémicos (por ejemplo, la superación constante de los límites de tolerancia de calidad predefinidos) pueden identificarse temprano a través del monitoreo y la revisión continuos. Esta concientización permite una acción oportuna, que puede incluir corregir el

diseño a través de enmiendas al protocolo para evitar problemas adicionales, revisar y potencialmente refinar las estrategias de mitigación para controlar mejor los riesgos y aplicar las lecciones aprendidas a otros ensayos como mejora continua.

Para los patrocinadores de protocolos, el principal desafío para trasladar la calidad por diseño del concepto a la práctica de rutina es cultural: la necesidad de superar la inercia organizacional, cambiar el comportamiento de los individuos o grupos funcionales y disipar las preocupaciones de que la implementación de la calidad por diseño se extenderá significativamente líneas de tiempo. Se necesitan funcionarios de la alta dirección de los patrocinadores e investigadores que ayuden a crear conciencia y entusiasmo por la calidad por diseño en todos los niveles dentro de la organización, desarrollar personal capacitado en su aplicación, abordar obstáculos y barreras y desarrollar procesos sostenibles para integrar la calidad por diseño. principios de diseño a lo largo del desarrollo clínico. Por lo antes dicho, se ha desarrollado recursos en línea con diversas herramientas para apoyar a los patrocinadores de ensayos en cada una de estas áreas.

Los investigadores y las organizaciones patrocinadoras siguen preocupados de que los reguladores los critiquen por errores que no son críticos para la calidad. De hecho, si los reguladores ponen un énfasis indebido en áreas que no son críticas para la calidad, la confianza en el enfoque puede verse amenazada. Por tanto, es importante que los reguladores fomenten la adopción de principios y prácticas de calidad por diseño de formas muy visibles, tanto en sus políticas (p. Ej., Documentos de orientación) como en sus prácticas (p. Ej., Revisiones y solicitudes de inspecciones). Por ejemplo, recientemente se ha desarrollado un apéndice a la guía de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6 (R2) (ICH International Conference for Harmonization, 2016) e incluye recomendaciones destinadas a facilitar y fomentar la implementación de enfoques mejorados, más efectivos y eficientes para el diseño, la realización, la supervisión y el registro de ensayos clínicos. y la presentación de informes. Los comités de ética también son un actor importante en la adopción de prácticas de calidad por diseño. En particular, los comités de ética pueden beneficiarse del conocimiento de cómo

se han aplicado los principios de calidad por diseño al desarrollar un estudio y cómo se evitarán y/o mitigarán los errores importantes. Esta información puede ayudar a facilitar el proceso de revisión (Tabla 1).

Por último, los consumidores finales de la investigación clínica (participantes de ensayos y futuros pacientes) depositan su confianza en la industria, el mundo académico, y los investigadores para diseñar, ejecutar y supervisar investigaciones significativas. Dependen del protocolo y los procedimientos de los ensayos clínicos, así como del marco normativo, ético y de gobernanza para que sean apropiados y proporcionados para respaldar sus necesidades.

La participación voluntaria de una persona en la investigación representa una contribución invaluable; el corolario es que un ensayo clínico que no responde a una pregunta debido a un diseño o ejecución deficientes presenta un desperdicio trágico. Los grupos de defensa de pacientes sin fines de lucro están bien posicionados para defender la aplicación de principios de calidad a los ensayos clínicos.

Cada vez más, los defensores de pacientes con experiencia participan en discusiones de políticas de tratamientos junto con otras partes interesadas, y estos representantes de pacientes juegan un papel importante en el diseño de ensayos clínicos individuales (p. Ej., Viabilidad de reclutamiento, idoneidad de los procedimientos de monitoreo de seguridad y relevancia de los criterios de valoración de pruebas, comparadores y resultados). Los defensores de los pacientes entienden la necesidad de centrarse en los errores que importan en lugar de distribuir los recursos entre todos los errores potenciales.

Los principios de calidad por diseño proporcionan un marco para asegurar que los ensayos clínicos protejan a los participantes y brinden información confiable. Este enfoque cubre todo el ciclo de vida de la gestión de la calidad (planificar, hacer, verificar y actuar), combina un amplio compromiso de todas las partes interesadas y recomienda un enfoque basado en el riesgo para identificar y gestionar los factores críticos para la calidad. Los principios están destinados a estimular la discusión y la priorización de los determinantes más críticos de la calidad de un ensayo y la formulación de un plan apropiado para definir, evitar, mitigar, monitorear y abordar errores importantes o significativos.

Aspectos	Enfoques mínimos	Enfoques QbD mejorados
Desarrollo farmacéutico general	<ul style="list-style-type: none"> • Mayormente empírico • La investigación del desarrollo a menudo lleva a cabo una variable a la vez 	<ul style="list-style-type: none"> - Sistemático, relacionando la comprensión mecanicista de los atributos del material y los parámetros del proceso con los CQA de productos farmacéuticos. - Experimentos multivariados para comprender el producto y el proceso. - Establecimiento del espacio de diseño - PAT herramientas utilizadas
Proceso de Manufactura	<ul style="list-style-type: none"> • Validación fija basada principalmente en parches iniciales a gran escala sobre optimización y reproducibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustable dentro del espacio de diseño - Enfoque de ciclo vital para la validación e, idealmente, verificación continua del proceso - Foco y estrategia de control y robustez - Uso de métodos de control estadístico
Procesos de Control	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas en proceso principalmente para decisiones de ir / no ir • Análisis fuera de línea 	<ul style="list-style-type: none"> - Herramientas PAT utilizadas con controles de retroalimentación y retroalimentación adecuados - Las operaciones de proceso se rastrean y se establecen tendencias para respaldar los esfuerzos de mejora continua después de la aprobación.
Especificaciones del producto	<ul style="list-style-type: none"> • Medios de control primarios • Bases en los datos de lote disponibles en el momento del registro 	<ul style="list-style-type: none"> - Parte de la estrategia general de control de calidad - Basado en el rendimiento del producto deseado con datos de apoyo relevantes - Calidad de los productos farmacéuticos garantizada por una estrategia de control basada en riesgos para productos y procesos bien entendidos - Los controles de calidad se cambiaron en sentido ascendente, con la posibilidad de realizar pruebas de liberación en tiempo real o pruebas reducidas del producto final.
Estrategia de control	<ul style="list-style-type: none"> • Calidad del producto farmacéutico controlada principalmente por productos intermedios (materiales en proceso) y pruebas de productos finales 	
Manejo del ciclo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Reactivo (es decir, resolución de problemas y acción correctiva) 	<ul style="list-style-type: none"> - Acciones preventivas - Mejora continua facilitada

Tabla 1 Tabla de comparación que muestra la diferencia entre el enfoque mínimo convencional y enfoque QbD mejorado. Fuente: FDA - Administración de Medicamentos y Alimentos, 2009.

4.5 Nuevo paradigma de Calidad: por Diseño (QbD) ante los reguladores:

En el paradigma QbD, las agencias reguladoras, incluida la FDA y la EMA, introdujeron algunas herramientas de control de calidad y gestión de riesgos de calidad (QRM, Quality Risk Management por sus siglas en inglés) para el desarrollo y para mantener la calidad del producto farmacéutico (Lawrence et al, 2014). En este cambio de paradigma, la calidad del producto se evalúa durante el proceso de diseño y fabricación y no al final. Como fue mencionado al inicio del presente capítulo, antes de la implementación de QbD, se probaba la calidad a partir del producto final, pero en QbD, ya vimos que existen diferentes herramientas utilizadas para verificar la calidad del producto mientras se procesa, lo que reduce los defectos en los productos finales. Por esta razón,

el costo de fabricación, así como el tiempo de procesamiento, se ha reducido drásticamente.

Este paradigma de calidad posee también ventajas sobre el enfoque de desarrollo convencional y reduce la carga regulatoria anterior y posterior a la aprobación. Las variables independientes que afectan el proceso se evalúan y analizan críticamente utilizando diferentes herramientas como el diagrama de Ishikawa, el análisis del modo de falla y efecto (FMEA) o el análisis de la matriz de riesgo relativo RRMA (Thomas, 2013) y su relación se vincula con los atributos críticos de calidad (CQA). Esto también se denomina, como fue expresado anteriormente: gestión de riesgos de calidad (QRM), que garantiza que se tengan en cuenta todas las variables que afecten críticamente al producto o al proceso. La Figura 8 muestra la diferencia comparativa entre el sistema de calidad convencional y el sistema QbD.

Además de QRM, este enfoque da una idea para aplicar un diseño experimental que proporciona y sugiere herramientas de tecnología analítica de procesos (PAT) que se pueden implementar aún más para controlar la calidad del producto.

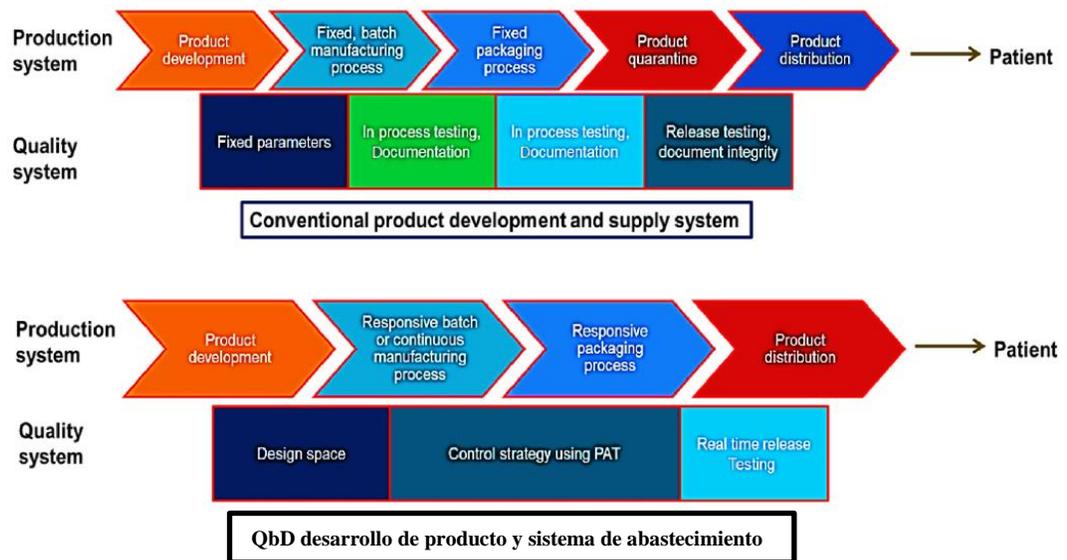


Figura 8 Comparación y beneficios del sistema de calidad entre el sistema convencional y el sistema QbD. Fuente: *Quality by Design as an emerging concept in the development of pharmaceuticals – Kalyane D. 2020.*

Este enfoque también incluye una evaluación sistémica, la comprensión y el perfeccionamiento del proceso de desarrollo y ensayos clínicos. Esta evaluación de procesos se basa en la identificación de los atributos críticos del material (CMA) y los parámetros críticos del proceso (CPP) que tienen un efecto significativo en los CQA de productos utilizando conocimientos previos, experimentación preliminar y evaluación de riesgos. Además, también enfatiza en determinar la relación funcional entre los atributos de los materiales utilizados en el desarrollo, los parámetros del proceso para los CQA del producto final a través del proceso y la comprensión del producto junto con el concepto de QRM para construir una estrategia de control adecuada que incluya la propuesta de espacio(s) de diseño y / o tiempo real para las pruebas de liberación (aprobación de acuerdo con especificaciones). Además, este enfoque facilita la mejora continua, así como la gestión del ciclo de vida del producto tal como es descrito en ICH Q10: Sistema de Calidad Farmacéutica (Pharmaceutical Quality System).

4.6 Modelo para la Evaluación de Riesgos

La evaluación de riesgos es una parte importante del desarrollo de QbD; es parte del proceso QRM. En la evaluación de riesgos, se le da una importancia inicial a la CQA para averiguar el papel de la CQA para lograr el objetivo predeterminado. La seguridad y eficacia del producto dependen del CQA, de ahí que se le haya dado la máxima importancia. En este proceso, el CMA y el CPP están vinculados a los CQA (Maguire, 2015). La figura 9 muestra los procesos detallados generales involucrados en la metodología QRM: Evaluación de Riesgos, Control de Riesgos, y Verificación del Riesgo.

Existen diferentes herramientas cualitativas y cuantitativas disponibles para la evaluación de riesgos. La lluvia de ideas es una herramienta eficaz que se utiliza en el paso de evaluación de riesgos. Otras herramientas incluyen el diagrama de espina de pescado de Ishikawa; análisis preliminar de peligros (PHA); análisis del árbol de fallos.

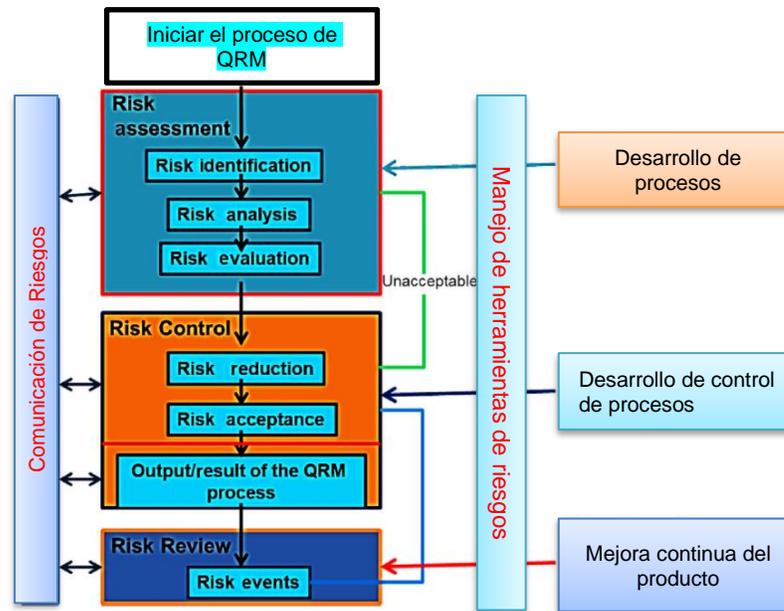


Figura 9 Detalles del proceso de manejo de riesgos en Calidad. Fuente: *Dahiya et al 2009*

La PHA se considera un método semicuantitativo utilizado para el análisis de riesgo en el que la clasificación / puntuación se da de acuerdo con la gravedad y probabilidad de los peligros Dahiya et al, (2009). FMEA es una técnica vital para el análisis de riesgos que implica la clasificación de CQA en función de la multiplicación de la ocurrencia y detectabilidad y de prioridad de riesgo. Esta técnica es muy útil en la industria y se puede aplicar en la investigación del riesgo antes y después de aplicar la estrategia de control. (Inoue & Yamada, 2010).

La RRMA es una técnica cualitativa para el análisis de riesgos que clasifica el riesgo en alto, bajo y medio. Aparte de la identificación de riesgos y la evaluación de dichos riesgos también juega un papel en la gestión de riesgos cualitativos. El gráfico de Pareto es la herramienta para la evaluación de riesgos. Estos gráficos proporcionan información sobre el nivel del riesgo.

Los riesgos aceptables están bien controlados debido a su menor riesgo. Un criterio de riesgo tolerable se determina a través de los documentos de orientación regulatoria, y el historial, los estándares de la empresa (Melchers, 2001), FMEA; (figura 10); análisis de peligros y puntos críticos de control dan una clara idea a partir de donde la estrategia de mitigación de riesgos debe ser iniciada y supervisada.



	Solid state form	PSD	Hygroscopicity	solubility	Moisture content	Residual solvent	Process impurities	Chemical stability	Flow properties
Assay	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	High	Medium
Content uniformity	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Dissolution	High	High	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low
Degradation products	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low

Figura 10 Un ejemplo ilustrativo de evaluación de riesgos de los atributos de las sustancias farmacéuticas en 'solicitudes de nuevos medicamentos' (ANDA) utilizando la RRMA.

Fuente: *Dahiya et al 2009*

4.7 Modelo de Calidad por diseño (QbD).

El modelo de desarrollo QbD puede ser utilizado por organizaciones de investigación para evaluar su implementación actual de Quality by Design (QbD) para ensayos clínicos, así como para identificar un estado futuro deseado. Como resultado de la presente investigación se puede describir un modelo de madurez (ver figura 11). Este modelo de madurez puede ser utilizado por organizaciones de investigación para evaluar su implementación actual de Quality by Design (QbD) para ensayos clínicos, así como para identificar un estado futuro deseado. En este documento se encuentra el modelo de madurez en sí.

También se encuentran disponibles un breve recorrido y ejemplos. Esta herramienta está dirigida principalmente a organizaciones que planifican, realizan y/o supervisan ensayos clínicos, incluidos patrocinadores de la industria, CRO (Clinical Research Organization), organizaciones de investigación académica y grupos de pacientes.

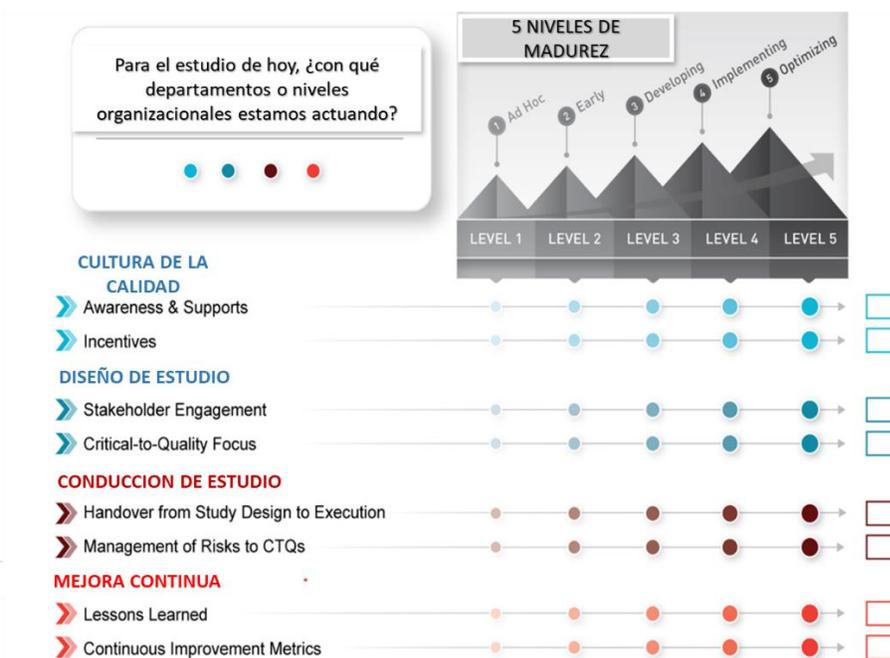


Figura 11 El modelo de madurez de Quality by Design en cualquier nivel de la organización que se esté examinando. Fuente: CTTI 2005 – CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.

4.8 Evaluación de la madurez y planificación para la implementación de Calidad por diseño (QbD)

→Paso 1: Se debe seleccionar la unidad de evaluación

Determine de antemano si evaluará la madurez de la implementación de QbD para la organización en su conjunto o para un subconjunto específico de la organización (por ejemplo, una unidad de negocio en particular). Toda la puntuación debe reflejar la experiencia típica o promedio para esa unidad de evaluación, y la palabra “organización” en el modelo de madurez en sí debe interpretarse como equivalente a la unidad de evaluación seleccionada.

→Paso 2: convocar a la amplia gama de partes interesadas

QbD enfatiza el valor de reunir a la amplia gama de partes interesadas para asegurar conocimientos críticos. Lo mismo ocurre cuando se evalúa la madurez: se debe considerar reunir a todas las partes interesadas involucradas en la planificación y ejecución del estudio, incluidas las partes interesadas externas, como pacientes, centros de investigación y CRO.

→Paso 3: evaluar la madurez actual

Como una forma de realizar un seguimiento del progreso, se pueden asignar puntuaciones numéricas para representar el estado actual de una organización en cada factor en el modelo de madurez. Para la unidad de evaluación seleccionada, trabaje con cada factor y seleccione el "Nivel" (del 1 al 5 en el Modelo de madurez) que mejor refleje su estado actual.

→Paso 4: Establecer objetivos de estado futuro

El modelo de madurez proporcionará el mayor valor cuando se utilice no solo para evaluar el estado actual de la implementación de QbD y diagnosticar problemas, sino también para desarrollar planes para la implementación futura. Nuevamente, se pueden asignar puntajes numéricos para reflejar el Nivel de madurez que la organización pretende alcanzar en cada Factor, dentro de un período de tiempo establecido.

Teniéndose en cuenta las consideraciones que se acaban de describir, se deberá tener en cuenta que:

- Las discusiones deben involucrar a todas las partes interesadas relevantes no solo para llegar a un puntaje para el estado actual de la implementación de QbD, sino también para determinar dónde enfocar los esfuerzos de mejora.
- Es posible que una organización desee modificar el modelo de madurez, por ejemplo, eliminando un factor que no se aplica. Sin embargo, es de vital importancia hablar con todas las partes interesadas afectadas por ese Factor para lograr un consenso sobre si se justifica o no eliminar el Factor.
- Una organización no necesariamente tiene que alcanzar el Nivel 5 en todos los Factores para implementar con éxito QbD. Más importante aún, céntrese en la mejora incremental e iterativa a lo largo del tiempo, con planes establecidos para evaluar el progreso y volver a priorizar las áreas de mejora a intervalos regulares.

- En última instancia, los puntajes asignados son mucho menos importantes que las discusiones que conducen a esos puntajes.

4.9 Definiciones del modelo de madurez y herramientas para su implementación

La siguiente tabla proporciona información adicional y enlaces a recursos que pueden ser útiles en el uso del modelo de madurez para evaluar la implementación actual de QbD y trabajar hacia un estado futuro deseado.

CULTURA DE CALIDAD

Factor	Definición
Concientización y Soporte	Incluye el grado de conocimiento de QbD en toda la organización, apoyo para la implementación de los principios de QbD a nivel de liderazgo y la identificación de un punto focal o experto en la materia para impulsar la implementación. Tenga en cuenta que el punto focal puede comenzar como un individuo o un grupo pequeño y evolucionar a un modelo diseminado en el que la calidad está integrada en todas las funciones organizacionales.
Incentivos	Las formas en que se refuerza la cultura de gestión. Los incentivos pueden ser positivos o negativos; puede apuntar tanto a comportamientos como a resultados finales; y puede funcionar a nivel individual y grupal. Incluye la gama de factores sociales y de comportamiento que pueden motivar los resultados deseados críticos para el éxito de cualquier proceso QbD.

DISEÑO de ESTUDIO

Factor	Definición
Stakeholder Engagement	Qué significa calidad para cada actor interno y externo relevante (por ejemplo, los diversos roles de patrocinador interno, Organizaciones de Investigación (CRO) y otros proveedores de servicios, pacientes y grupos de pacientes, investigadores y personal del sitio, agencias reguladoras y pagadores, según corresponda).
Foco en Critical-to-Quality	El proceso de planificación de un estudio (diseño de protocolo, así como planificación relacionada para consideraciones operativas no capturadas en el protocolo) incluida la identificación de factores críticos para la calidad y estrategias de mitigación de riesgos.

Figura 12 | Las cuatro áreas clave del modelo de madurez de Quality by Design desde el diseño de los protocolos hasta los productos finales obtenidos de estos desarrollos.

Fuente: Traducción de CTTI 2005 – *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

CONDUCCIÓN ESTUDIO

Factor	Definition
Traspaso del diseño del estudio a la ejecución	Asegurarse de que todas las partes interesadas con responsabilidades durante la ejecución del estudio comprendan su función y su relación con todas las demás funciones, así como los factores críticos para la calidad identificados, las estrategias de mitigación de riesgos y los controles.
Manejo del Riesgos de Critical to Quality	Las actividades de gestión de la calidad, incluida la (calidad) basada en riesgos, derivan directamente de las decisiones sobre los factores críticos para la calidad y los riesgos asociados que se identificaron durante la planificación del estudio. Esto incluye el monitoreo continuo de los riesgos de los factores críticos que no pudieron eliminarse durante el diseño del estudio.

MEJORA CONTINUA

Factor	Definition
Lecciones Aprendidas	Realizar sistemáticamente revisiones del estudio 'después de la acción' para evaluar las decisiones tomadas durante la planificación, discutir los aprendizajes de todas las partes interesadas y, lo que es más importante, incorporar estas lecciones aprendidas (por ejemplo, sobre las opciones de diseño de protocolos para mitigar de manera proactiva riesgos importantes) en la diseño de estudios futuros.
Métricas de la Mejora Continua	Incluye la identificación, documentación y revisión periódica de datos interpretables sobre la calidad de los ensayos clínicos para garantizar la implementación adecuada y eficaz de los principios de QbD. Observe las tendencias hacia la mejora de la calidad en una serie de estudios. Asegúrese de que las métricas sean accesibles para todas las partes interesadas y relevantes.

Figura 12 II Las cuatro áreas clave del modelo de madurez de Quality by Design desde el diseño de los protocolos hasta los productos finales

Fuente: Traducción de CTTI 2005 – *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

4.10 Marco de métricas de Calidad por Diseño (QbD).

Este marco de métricas de calidad por diseño (QbD) ayuda a las partes interesadas clave en las organizaciones de investigación clínica a identificar medidas que cuantifican los resultados de la implementación de QbD y guían los esfuerzos de mejora continua. La selección de métricas debe considerar el contexto organizacional. En este documento se incluyen descripciones detalladas de nueve métricas de ejemplo (resumidas a continuación), cada una vinculada a un resultado esperado de la aplicación de los principios QbD al diseño de ensayos clínicos, así como consideraciones generales para seleccionar y rastrear métricas a lo largo del tiempo.

4.10.1 Consideraciones para la selección y seguimiento de las métricas

Esta sección describe un enfoque potencial para identificar un conjunto de métricas de impacto cuantitativas relacionadas con QbD para realizar un

seguimiento a lo largo del tiempo. Aunque las métricas de impacto cuantitativo identificadas a través de esta herramienta se pueden usar por sí solas, también se pueden usar junto con el “Modelo de Madurez QbD” de CTTI (Figura 11) (CTTI, 2015) para una evaluación más amplia sobre la correcta implementación del concepto de QbD.

Involucrar a todas las partes interesadas para identificar un conjunto de métricas relacionadas con QbD para CTTI define ‘calidad clínica’, a analizar en un protocolo dado:

- ¿Cuáles son sus objetivos principales, por ejemplo, mostrar el retorno de la inversión o medir la mejora a lo largo del tiempo?
- ¿Qué métricas serán más informativas en relación con esos objetivos primarios?
- De las métricas altamente informativas, ¿cuáles serán lo suficientemente factibles de analizar de manera continua?
- ¿Están todas las métricas seleccionadas vinculadas a los resultados de un proceso QbD (evitando 'errores que importan' y / o simplificando para aumentar la calidad y la eficiencia)?

Este documento incluye nueve métricas de ejemplo (Ver tabla 2) que, para muchas organizaciones, cumplirán con los criterios anteriores, sin embargo, hay que tener en cuenta que los ejemplos no pretenden ser exhaustivos, muchos se pueden calcular de varias formas y no es necesario utilizar todas las métricas. Idealmente, una organización recopilará solo el subconjunto de métricas que sean más significativas y relevantes con respecto a sus objetivos para medir el impacto de QbD.

Metrica considerada	Formula a aplicar	Tendencia verificada en estudios relacionados	Medible en:	Objetivo relacionado a QbD
1 Complejidad del estudio: criterios de valoración	(# Puntos finales definidos en el protocolo)	↓ Disminuye	▶ Piloto de concepto de estudio ▶ Protocolo piloto ▶ Protocolo final	Racionalización
2 Porcentaje de riesgos importantes mitigados mediante la modificación del diseño del estudio	$[(\# \text{ de riesgos importantes mitigados por modificación del diseño del estudio }) / (\text{Total } \# \text{ de riesgos importantes identificados durante el diseño del estudio})] \times 100\%$	↑ Aumenta	▶ Protocolo piloto ▶ Protocolo final	Racionalización
3 Tasa de inscripción de pacientes	$(\# \text{ Pacientes Enrolados}) / (\# \text{ Centros}) / (\text{Periodo de Reclutamiento de Pacientes})$	↑ Aumenta	▶ Intervalos hasta enrolamiento completo	Racionalización
4 Tasa de desviaciones importantes del protocolo	$(\# \text{ Desviaciones de Protocolos Importantes}) / (\# \text{ Visitas de Pacientes})$	↓ Disminuye	▶ Intervalos durante la conducción del estudio	Pocos 'Errores Relevantes (que cuentan)'
5 Tasa de evaluaciones perdidas para los puntos finales clave	$(\# \text{ Evaluaciones Perdidas}) / (\# \text{ Evaluaciones Esperadas})$	↓ Disminuye	▶ Intervalos durante la conducción del estudio	Pocos 'Errores Relevantes (que cuentan)'
6 Tasa de terminaciones anticipadas	$(\text{Total } \# \text{ Terminación Temprana de Pacientes}) / (\text{Total } \# \text{ Pacientes Enrolados})$	↓ Disminuye	▶ Intervalos durante la conducción del estudio	Pocos 'Errores Relevantes (que cuentan)'
7 Satisfacción del paciente con la participación en el estudio	Promedio (Puntaje neto del Promotor)	↑ Aumenta	▶ Early/mid study conduct ▶ Cierre de estudio	Racionalización
8 Tasa de enmiendas de protocolo evitables	(#Enmiendas sustanciales evitables al protocolo durante la fase "activa" del estudio)	↓ Disminuye	▶ Cierre de estudio	Ambos
9 Número de hallazgos de auditoría importantes y críticos	(#Hallazgos críticos de auditoría) + (número de hallazgos de auditoría importantes)	↓ Disminuye	▶ Cierre de estudio	Ambos

Tabla 2 Descripción general de cómo se aplica QbD en cada etapa de desarrollo.

Fuente: Traducción de CTTI 2005 – *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

4.11 Conclusiones del capítulo marco teórico

Como fue mencionado durante el desarrollo del marco teórico, la “calidad” en los ensayos clínicos se construye desde el momento de inicio y planificación de cada protocolo y principalmente se define como la ausencia de errores importantes para la toma de decisiones, es decir, errores que tienen un impacto significativo en la seguridad de los participantes del ensayo o en la legitimidad de los resultados que nos lleven a una conclusión final, y toma de decisión sobre la molécula en estudio que luego se convertirá en un producto farmacéutico o tratamiento determinado. Por lo tanto, los resultados deben tener todo el respaldo experimental, incluida la aprobación de los reguladores de todos los países donde vaya a ser utilizado.

La calidad debe ser incorporada desde el diseño científico y operacional de los de ensayos clínicos de la siguiente manera:

- Crear una cultura que valore y vaya en el sentido del pensamiento del análisis de los factores críticos y en dirección a la calidad, que va más allá de la mero uso y dependencia de herramientas y listas de verificación a ser completadas durante las etapas de ejecución.
- Concentrar el esfuerzo en actividades que son esenciales para la credibilidad y repetibilidad de los resultados del estudio bajo condiciones comparables.
- Involucrar a todas las partes interesadas en el desarrollo y ejecución de protocolos y posteriormente en las discusiones sobre la calidad del estudio.
- Identificar prospectivamente y revisar los aspectos y factores críticos para la calidad (descriptos a lo largo del presente marco teórico) y desarrollar estrategias y acciones para apoyar de manera eficiente la creación de calidad como diferencial de valor agregado en todas las áreas críticas y no críticas de un protocolo de ensayos clínicos.

5 Metodología de la Investigación

El objetivo principal de la presente investigación fue determinar las mejoras tecnológicas a implementar en el proceso de QbD en el diseño y ejecución de Protocolos de ensayos Clínicos.

El método cualitativo, permitió obtener datos no cuantificables de calidad, además de la opinión de los participantes de entrevistas y el análisis bibliográfico para llegar a la conclusión sobre la validez de las preguntas de investigación. El método cualitativo utiliza preguntas para recopilar información que permita obtener las conclusiones validas y de tendencia repetitivas, y por ello se deja claro no solo la diferencia entre ambas metodologías (Cualitativa vs Cuantitativa), sino que justifica el porqué de la elección de un método por sobre el otro, que a este punto no podría arrojar resultados conclusivos ya que la Calidad por diseño no es posible medirla en base a estadísticas sino en tendencias de resultados de procesos que se diferencian en la factibilidad de llegar a resultados versus suspender protocolos o peor aún abandonar el estudio de una molécula o compuesto químico con propiedades terapéuticas .

5.1 Modelo para la Investigación Cualitativa

El desarrollo del presente trabajo de investigación requiere de un análisis cualitativo, ya que, por lo antes dicho en el capítulo de introducción, los métodos cuantitativos son de difícil aplicación.

En todas las etapas investigativas, se recolecto información detallada de procesos y subprocesos realizados en todos los diseño de protocolos de ensayos clínicos aplicado la metodología de Calidad por Diseño, su marco teórico y se recolecto información sobre el comportamiento de los resultados de estos procesos, y como fueron aplicados de diseños, mostrándose en cada caso las interacciones y resultados incluyendo las métricas descritas del sistema de QbD (de describieron cuatro ejemplos a partir de publicaciones existente), que permiten verifica algunos resultados en línea con lo descrito en el marco metodológico.

Estudios de caso:

El método de estudio de casos comprende la investigación a partir de las metodologías que se explican a continuación, y se lo utilizó para encontrar información relevante y extrapolable a través de un minucioso análisis de la información disponible. Reunida dicha información de todas las fuentes reconocidas posibles, en este caso se documentaron y clasificaron reportes de inspecciones a centros de investigación por parte del FDA. Se analizaron todas las opiniones y conceptos cuidadosamente asegurándose de que las definiciones y conceptos sean comparables y apunten en la misma dirección del objeto que se está investigando, y por tanto utilizando los resultados disponibles, se pueden sacar conclusiones uniformes y valederas respecto a la metodología de QbD aplicada a nuevos protocolos de investigación clínica.

Método de observación:

Este proceso fue abordado para observar y recopilar datos experimentales. Al ser este un método cualitativo, requirió de una búsqueda exhaustiva en las bases de datos científicos de mayor reputación, y de lo obtenido en las agencias regulatorias gubernamentales norteamericana y europea que son quienes cuentan con más experiencia y datos publicados al tiempo presente.

Entrevista personal:

Este método de conversación y entrevista dirigida es puramente cualitativo y uno de los más utilizados. La razón es que permite obtener datos precisos y significativos a partir de formular las preguntas previamente preparadas para poder interiorizarse de todas las definiciones que el entrevistado pudiera brindar y que hacen a su conocimiento experimental del tema en estudio. Estas entrevistas fueron realizadas a profesionales que se dedican a trabajar en esta metodología ya que aseguran que los resultados son significativos, en todos los casos identifican ventajas que se traducen el ahorro de costos y tiempos más cortos para aprobaciones regulatorias.

6 Análisis de Casos

El presente capítulo está destinado a respaldar la investigación y un análisis de casos reales publicados por Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos (CTTI) para entender la mecánica de diseño de los nuevos protocolos de ensayos clínicos siguiendo los criterios de QbD. De esta manera se observó de manera detallada lo siguiente:

- 1) Qué aspectos de un ensayo son críticos ("crítico para la calidad" [CTQ]) para generar datos confiables y brindar la protección adecuada a los participantes de la investigación
- 2) Qué estrategias y acciones respaldarán de manera eficaz la calidad en estas áreas críticas. Generalmente se asume que un estudio clínico abordará preguntas científicas relevantes para la cual existe una necesidad de investigación legítima relacionada con necesidades insatisfechas de los pacientes.

Involucrar a todas las partes interesadas en el desarrollo del estudio es fundamental para la estructura de la calidad por diseño. El proceso de incorporación de la calidad en el plan del estudio puede ser informado no sólo por la organización patrocinadora (compañías Farmacéuticas) sino también por aquellos directamente involucrados en la finalización del estudio, como los investigadores clínicos, los coordinadores del estudio, el personal del centro y los pacientes.

Como fue mencionado en el capítulo de Desarrollo Teórico: la "calidad" en los ensayos clínicos a partir de la metodología de calidad por diseño, se define como la ausencia de errores importantes para la toma de decisiones, es decir, errores que tienen un impacto significativo en la seguridad de los participantes del ensayo o la credibilidad de los resultados. Se concluye en que la calidad ha de ser incorporada al diseño científico y operacional para la realización de ensayos clínicos bajo calidad por diseño de la siguiente manera:

- a. Creación de una cultura que valore y recompense el pensamiento crítico y el diálogo abierto sobre los objetivos de calidad, y que vaya más allá de la dependencia exclusiva de herramientas de diseños y listas de verificación en cada paso.
- b. Centrar todo el esfuerzo en actividades que son esenciales para la credibilidad de los resultados del estudio (no todos los pasos tienen igual peso en el resultado final).
- c. Involucrar a todas las partes interesadas en el desarrollo de protocolos y discusiones sobre el modelo de calidad del estudio desde el inicio, para evitar encontrar errores en medio del proceso de prueba.
- d. Identificar prospectivamente y revisar periódicamente los factores críticos para la calidad como elemento de constante supervisión, haciendo los cambios necesarios de manera de no tener que concluir que un protocolo determinado no sirve y haya que comenzar de cero.

Los principios relacionados a Calidad por Diseño (QbD), así como el set de herramientas comunes a utilizar (que serán descriptas en el presente capítulo) se pueden manejar para identificar aquellos aspectos del estudio que son críticos para la generación de datos confiables mientras se brinda las protecciones adecuadas para los participantes de la investigación, y para desarrollar estrategias y acciones para respaldar de manera eficiente la calidad y repetibilidad en cada una de estas áreas críticas.

Componentes para la adopción de QbD

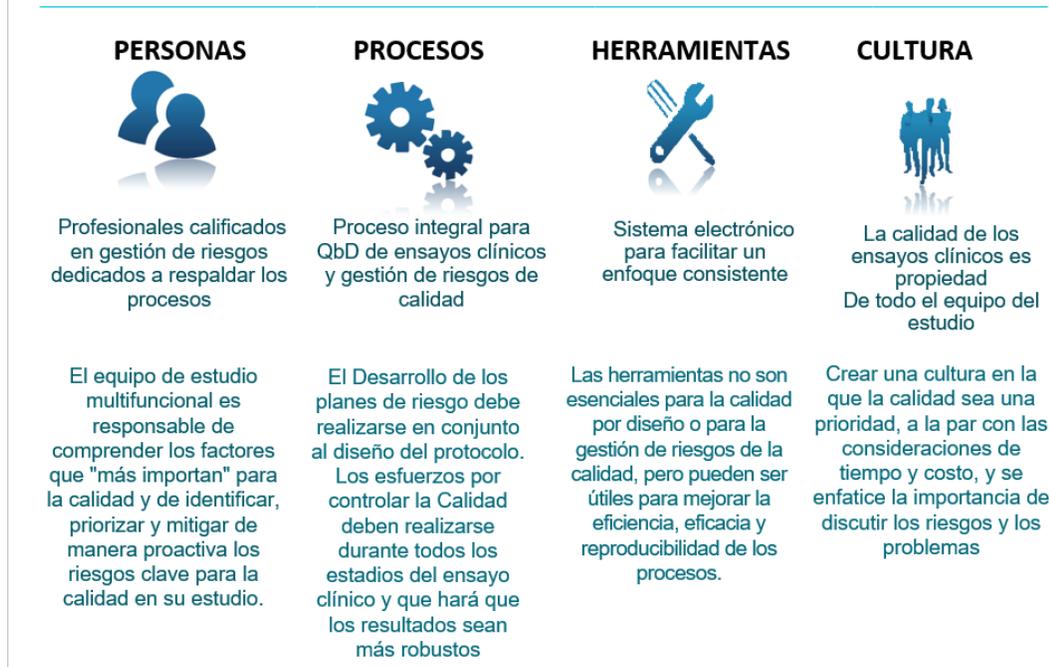


Figura 13 Componentes para la adopción de Calidad por Diseño

Fuente: *Elaboración propia en base a la revisión bibliográfica.*

6.1 Estrategias para la implementación del modelo de Calidad por Diseño (QbD). Casos reales para utilizar como ejemplos.

No existe una forma "correcta" de implementar QbD, y se anima a los interesados a explorar las ideas presentadas en este estudio de caso con esa comprensión. Sin embargo, en general, la probabilidad de un ensayo exitoso y de calidad se puede mejorar drásticamente mediante discusiones proactivas y multifuncionales y toma de decisiones sobre: los aspectos de un ensayo son críticos para generar datos confiables y brindar la protección adecuada a los participantes de la investigación (Factores "críticos para la calidad", o factores CTQ que es su sigla en Inglés); y, las estrategias y acciones apoyarán de manera efectiva y eficiente la calidad en estas áreas críticas.

Esta síntesis se mencionarán ejemplos de estrategias utilizadas por cuatro organizaciones para integrar el pensamiento QbD de la Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos (CTTI) en su proceso de desarrollo de protocolos.

6.1.1 Presentar QbD como pensamiento lógico

Cuando una gran parte de un equipo de estudio no está familiarizado con QbD, existe el riesgo de que la introducción formal de este concepto y su lenguaje técnico asociado parezca demasiado burocrática. Por esa razón, una estrategia para presentar el pensamiento QbD como lógica, en lugar de un paradigma formal, puede ser útil. (más información: Estudio de caso de QbD: Instituto de Investigación Clínica de Duke)

6.1.2 Utilice un enfoque de "borrón y cuenta nueva" para el diseño de una prueba

Al diseñar una prueba, muchas organizaciones tienden a simplemente copiar y modificar el protocolo de la prueba similar más reciente. Una mejor estrategia puede ser comenzar cada protocolo desde cero y preguntar: "¿Cuál es la pregunta científica que estoy tratando de responder?" Esto asegurará que desarrolle solo los elementos esenciales necesarios en el protocolo para responder esa pregunta de manera confiable. Más información: Estudio de caso de QbD: Universidad de Oxford CTSU

6.1.3 Considere cuatro preguntas centrales sobre QbD Independientemente de si el protocolo diseñado es para una fase I o una prueba grande, cuatro preguntas centrales nunca cambian:

1. ¿Por qué necesitamos este componente (o lo necesitamos)?
2. ¿Podemos hacer esto de una manera más fácil?
3. ¿Cuáles son los impulsores de este componente?
4. ¿Podemos obtener esta información en algún otro lugar?

Volver continuamente a estas preguntas durante la colaboración de múltiples partes interesadas ayudará a mantener el protocolo lo más optimizado y enfocado posible. Más información: Estudio de caso de QbD: 'The Medicines Company'. Aprovechar un enfoque ABCD para la evaluación de factores críticos para la calidad (CTQ)

QbD enfatiza el enfoque de recursos limitados en abordar proactivamente los "errores que importan para la toma de decisiones". Un equipo de DCRI aplicó

el mismo pensamiento con un modelo ABCD (abajo) que desarrollaron, categorizando cada elemento del estudio como crítico (A), importante (B), bueno tener (C) o sin valor (D), y asignando recursos y esfuerzo en consecuencia. Por ejemplo, aunque es probable que los factores críticos solo representen alrededor del 5 por ciento del proyecto, estos factores deberían controlar alrededor del 50 por ciento del esfuerzo del equipo de estudio. Por el contrario, alrededor del 50 por ciento de las actividades a menudo se pueden clasificar de manera segura como "agradables para tener" que no deberían exigir más que una pequeña fracción (quizás el 5 por ciento) del esfuerzo y los recursos del equipo. Más información: Estudio de caso de QbD: Instituto de Investigación Clínica de Duke

	% of Proyecto	% de Esfuerzo
A - Crítico	5	50
B - Importante	45	45
C – Deseable en considerar	50	5
D – Sin valor	0	0

Tabla 3 Evaluación de factores críticos para la calidad.

Los porcentajes se utilizan como pautas direccionales para el equipo; no están destinados a ser aplicados literal o estrictamente. Fuente: *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

Permitir flexibilidad:

Es fundamental que se desarrolle una estrategia QbD específica para cada ensayo, que refleje sus desafíos únicos, ya sea en diseño, operación, estructura y organización del equipo, recursos, etc. Ayude a QbD a integrarse como un enfoque útil y de sentido común en lugar de una tarea burocrática que sobrecarga innecesariamente a los equipos. Más información: Estudio de caso de QbD: The Medicines Company

No utilice QbD como estrategia de control de acceso:

No hay nada en QbD que deba ralentizar los plazos. No debería ser un paso que limite la velocidad.

Por ejemplo, si un equipo no identifica completamente los factores CTQ en la etapa de la hoja de concepto del protocolo como lo recomienda CTTI, no es demasiado tarde. El equipo aún debe identificarlos con el mayor rigor y pensamiento posible, incluso si es más tarde de lo ideal. QbD está destinado a ayudar a los equipos, no a obstaculizarlos. Más información: Estudio de caso de QbD: Alexion (ver Caso de Estudio 6.2.1)

Siga evolucionando el enfoque:

Por ejemplo, los comités directivos de QbD específicos de productos de Alexion se disolvieron en favor de comités directivos de gestión de calidad basados en riesgos para que garantizan que el enfoque de calidad esté calibrado en todos los productos. Estos equipos incluyen jefes de desarrollo para áreas terapéuticas, así como líderes de regulación, operaciones clínicas, calidad y gestión de datos. Cada programa de medicamentos en la empresa también tiene un comité de dirección de calidad, que incluye al líder del equipo de producto, los líderes de operaciones de calidad y toda otra función involucrada en el desarrollo.

6.2 Casos de Estudio publicados que nos sirven de ejemplo observacional para entender cómo trabaja la metodología de Calidad por Diseño:

6.2.1 Caso 'Alexion'

Resumen:

Alexion estaba listo para lanzar una prueba de fase 3 para registrar y presentar su segundo producto. Fue un momento decisivo para la empresa, por lo que lograr el proceso correcto fue fundamental. El equipo aplicó los principios de Calidad por Diseño (QbD) en el proceso de desarrollo del protocolo, uniendo a las partes interesadas multifuncionales al principio del proceso para construir un protocolo simplificado. Esto resultó en una prueba lanzada con éxito que autorizó la aprobación regulatoria a tiempo y llevó el producto al mercado.

Sinopsis de estudio: ensayo fundamental sobre enfermedades raras

- Ensayo abierto de fase 3 en una población de enfermedades ultra raras
- El ensayo más grande jamás realizado en esa población con 246 pacientes en todo el mundo, 126 sitios y 25 países
- Pacientes aleatorizados 1:1 para recibir el fármaco del estudio frente al comparador activo
- Objetivo para demostrar la no inferioridad
- Identificador de ClinicalTrials.gov (para obtener detalles adicionales del estudio): NCT02946463

Factores Críticos para la Calidad (CTQ):

A mitad del estudio, el equipo notó un problema con la "hemólisis de mesa". (Esto ocurre cuando al dejar una muestra sobre la mesada, las células sanguíneas de una muestra de sangre liberan una enzima, lo que hace que parezca que el paciente está teniendo mucha hemólisis). Este es uno de los factores de CTQ, el equipo decidió no tenerlo en cuenta. Debido a que ya estaban monitoreando cada caso que había sucedido, el equipo razonó que tenían un protocolo muy claro que implementaron en los sitios donde ocurrió la hemólisis de mesa. Por lo tanto, el equipo decidió que esto ya estaba controlado y no merecía el estatus de CTQ y todos los subprocesos que esta categorización dispararía.

FACTORES CRITICOS PARA LA CALIDAD (CTQs)		
Factor	Consideraciones específicas	Acciones tomadas
Procedimientos que respaldan los puntos finales del estudio y la integridad de los datos	Garantizar que los pacientes inscritos tengan la oportunidad de alcanzar el criterio de valoración principal antes de comenzar con el fármaco del estudio.	La evitación de la transfusión fue un criterio de valoración principal y habría confundido la interpretación de los datos del estudio si los pacientes inscritos necesitaran una transfusión incluso antes de comenzar con el fármaco del estudio. Por lo tanto, el estudio se diseñó de manera que se controlaran los niveles de hemoglobina de los pacientes dentro de los cinco días anteriores a la aleatorización y que se administraran las transfusiones inmediatamente necesarias antes de la aleatorización y antes de comenzar con el fármaco del estudio.
Procedimientos que respaldan los puntos finales del estudio y la integridad de los datos	Cumplimiento de las terapias farmacológicas	El umbral se estableció para minimizar las dosis omitidas del fármaco del estudio y el comparador. Esto se debió a que el equipo sabía que las dosis omitidas de un inhibidor del complemento podrían hacer que la enfermedad reapareciera rápidamente, lo que confundía el análisis.
Aleatorización (Randomización)	Estratificar correctamente a los pacientes dentro de seis grupos en función de dos factores diferentes que afectarían la respuesta de los pacientes a la terapia.	El monitor médico del estudio realizó la estratificación. El investigador del estudio envió las páginas del formulario de informes de casos correspondientes antes de que el paciente pudiera ser aleatorizado.
Criterios de retiro y retención de participantes en el ensayo	Prevención de deserción de pacientes	Se implementó un alto grado de seguimiento de los pacientes para prevenir el sesgo de deserción.

Tabla 4 Caso 'Alexion' Factores críticos para la calidad. Fuente: *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

Resultados:

El ensayo cumplió con su cronograma, y cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. aprobó el producto en investigación, la noticia fue recibida con celebración en toda la organización. En una reunión con el director ejecutivo de Alexion, todos los miembros del equipo de productos mencionaron la calidad como un factor fundamental para el éxito de la prueba. Una organización que alguna vez vio la calidad como una casilla a marcar se estaba transformando en una con una perspectiva holística de la calidad y propiedad

individual en toda la empresa. El estudio no tuvo enmiendas de protocolo relacionadas con los factores CTQ, y el intenso enfoque en estos factores significó que ninguno de ellos alcanzó los umbrales que el equipo consideró problemáticos.

Estrategias experimentales aplicadas:

A continuación, se presentan sugerencias de este equipo de estudio para la implementación efectiva de QbD:

Apóyese en los expertos de QbD:

Un nuevo miembro del equipo de liderazgo de Alexion tenía experiencia en la aplicación de QbD, por lo que fue seleccionada para asociarse con el vicepresidente de Desarrollo Médico de la organización para poner a prueba un proceso QbD para el ensayo fundamental de fase 3.

Pensar en los desafíos:

Aunque Alexion se estaba convirtiendo en una empresa madura, los sistemas y procesos aún eran limitados, y la experiencia del equipo con las pruebas de fase 3 era mínima. Además, el cronograma de revisión fue muy corto, y como sucedía con muchos patrocinadores en ese momento, las discusiones sobre la "calidad" tendían a ser desde una -perspectiva de auditoría en lugar de un enfoque proactivo en los riesgos-.

Aprovechar las herramientas existentes:

Los vicepresidentes utilizaron material del kit de herramientas QbD para ayudar al equipo a comprender los principios de QbD y cómo el enfoque puede optimizar las posibilidades de éxito de una prueba. A continuación, el equipo aplicó la metodología QbD al ensayo, utilizando el Documento de principios para ayudar a identificar los factores CTQ. Después de identificar cuatro factores CTQ, desarrollaron un plan de mitigación de riesgos que se conectaba directamente con esos factores.

Alexion también estableció un comité directivo para responsabilizar al equipo de mantener la calidad al frente de las discusiones durante la planificación del estudio y garantizar la alineación del equipo. El desarrollo por parte del equipo de un comité directivo de QbD de producto no solo sirvió para guiar el viaje de QbD del producto, sino que también ayudó al equipo a aplicar los procesos de QbD a una indicación paralela para un compuesto que surgió más tarde.

Garantizar la participación de múltiples partes interesadas:

El equipo del estudio colaboró con colegas operativos, miembros del equipo médico, investigadores y su CRO para tener una idea de las posibles dificultades en la ejecución del protocolo del estudio. Por ejemplo, un criterio de valoración principal en torno a la evitación de la transfusión tenía criterios de transfusión muy específicos a los que los investigadores debían adherirse. Los miembros del equipo médico dieron una valiosa retroalimentación en su percepción de que este criterio sería complejo y difícil de cumplir adecuadamente para un investigador. Ese aporte impulsó la decisión de verificar los niveles de hemoglobina de los pacientes antes de la aleatorización y evitó una situación en la que los participantes del estudio pudieran fallar en el criterio de valoración principal antes de comenzar con el fármaco del estudio. El equipo de múltiples partes interesadas tuvo una reunión cada mes, durante la cual presentaron diapositivas con factores CTQ y luego los rastrearon diligentemente.

Para estas reuniones, los líderes de los ensayos clínicos recopilaron los datos y trabajaron en estrecha colaboración con la función de Calidad. El equipo de estudio realizó un seguimiento de las métricas asociadas y, cada vez que vieron un evento potencialmente desafiante, colaboraron en cómo evitar que ocurrieran más eventos.

- Debido a la naturaleza fundamental del ensayo y los umbrales estrictos para las dosis omitidas, el equipo monitoreó el estudio de manera agresiva, lo que incluyó que los monitores médicos visitaran varios sitios y muchas visitas a los sitios de alta inscripción.

No se debe utilizar QbD como estrategia de control:

Desde la perspectiva de este equipo, no hay nada en QbD que deba ralentizar los plazos. No debería ser un paso que limite la velocidad. Por ejemplo, si un equipo no identifica completamente los factores CTQ en la etapa de la hoja de concepto del protocolo como se recomienda, no es demasiado tarde. El equipo aún debe identificarlos con el mayor rigor y pensamiento posible, incluso si es más tarde de lo ideal. QbD está destinado a ayudar a los equipos, no a obstaculizarlos.

Seguir evolucionando el enfoque:

Desde entonces, Alexion ha desarrollado sus procesos QbD para satisfacer mejor sus necesidades. Por ejemplo, los comités directivos de QbD de productos específicos se disolvieron en favor de comités directivos de gestión de la calidad basados en riesgos para toda la cartera que garantizan que el enfoque de calidad esté calibrado en todos los productos. Estos equipos incluyen jefes de desarrollo para áreas terapéuticas, así como líderes de regulación, operaciones clínicas, calidad y gestión de datos. Cada programa de medicamentos en la empresa también tiene un comité de dirección de calidad, que incluye al líder del equipo de producto, los líderes de operaciones de calidad y más. En una inspección reciente de Buenas Prácticas Clínicas, se elogió el enfoque de la organización hacia la calidad como uno de los más maduros y reflexivos que había visto el inspector.

6.2.2 Caso: 'Instituto de Investigación Clínica de Duke'

Resumen:

Un investigador del Duke Clinical Research Institute (DCRI) apoyó recientemente el diseño y la realización del ensayo PROACT Xa®, patrocinado por Cryolife, Inc. PROACT Xa® tiene como objetivo determinar si los pacientes con una válvula aórtica mecánica On-X pueden mantenerse de forma segura y eficaz en apixabán® en lugar de warfarina. El investigador quería tratar de agilizar el ensayo, reducir el riesgo de enmiendas al protocolo y evitar otros desafíos mediante la implementación de los principios de QbD.

Sinopsis de estudio: PROACT Xa® Trial:

- Ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado
- 1,000 participantes (500 en cada brazo) que tienen la válvula aórtica On-X
- 60 sitios de investigación en Norteamérica
- Seguimiento mínimo de 2 años, seguimiento promedio de 3,5 años
- Identificador ClinicalTrials.gov (para obtener detalles adicionales del estudio):
NCT04142658

Factores Críticos para la Calidad CTQ:

El equipo consideró incluir el riesgo de hemorragia en pacientes con válvulas mecánicas como un factor CTQ, pero estos pacientes suelen tener un riesgo menor que otras poblaciones en las que se ha demostrado que el apixaban® es más seguro que la warfarina, y el equipo no tenía motivos para diferenciar su riesgo de hemorragia de otras poblaciones. Por estas razones, el equipo inicialmente decidió no adjudicar sangrado. Sin embargo, los reguladores y algunos investigadores no estuvieron de acuerdo y sintieron que el sangrado era importante para sopesar el riesgo frente al beneficio, por lo que el sangrado se trasladó a un factor "importante, aunque no crítico". La otra actividad que el equipo de DCRI consideró como un factor CTQ fue la recopilación de datos de eventos adversos graves y no graves. Dado el perfil de seguridad de ambos fármacos, el equipo no consideró que la recopilación de más datos sobre eventos adversos no graves fuera esencial, por lo que se rechazó como factor CTQ.

FACTORES CRITICOS PARA LA CALIDAD (CTQs)		
Factor	Consideraciones específicas	Acciones tomadas
Procedimiento secundarios, Puntos finales y datos de integridad	Tasa de eventos tromboembólicos relacionados con la válvula en los dos grupos La población y los fármacos en estudio son bien conocidos y están ampliamente estudiados	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Discutió cómo determinar la presencia de tromboembolia relacionada con la válvula. ▶ Creó un guion telefónico para que los coordinadores discutieran síntomas con los pacientes y para determinar los posibles eventos ▶ Desarrollé un algoritmo sobre cómo los pacientes sintomáticos debe ser evaluado para posibles eventos de punto final ▶ Determinado que otros eventos adversos podrían recopilarse como criterios de valoración en el formulario de informe de caso en lugar de como eventos adversos individuales graves o no graves.
	Mantener a los pacientes con el fármaco del estudio	▶ Estableció contacto frecuente con pacientes en ambos brazos.
Criterios de retiro y retención de participación en el Protocolo Clínico	No realizar cambio de rama	▶ (esto apoya la aleatorización y también permite que el equipo refuerce la adherencia al fármaco del estudio)
		▶ Usó una farmacia central para distribuir medicamentos a los pacientes, lo que le permitió al equipo conocer la adherencia a la medicación.
Vigilancia de datos y su gestión	Cegamiento (Blinding) apropiado en un ensayo de etiqueta abierta	▶ Determinar el cegamiento apropiado en un comité de eventos clínicos de un ensayo de etiqueta abierta que necesita ser cegado
		▶ Desarrolló un plan para mantener el cegamiento de las personas que no necesitan conocer información no cegada

Tabla 5 Caso 'Duke' Factores críticos para la calidad. Fuente: *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

Dado el perfil de seguridad de ambos fármacos, el equipo no consideró que la recopilación de más datos sobre eventos adversos no graves fuera esencial, por lo que se rechazó como factor crítico para la calidad

Resultados:

Mediante el uso de los principios de QbD, el equipo de DCRI diseñó la prueba de manera cuidadosa y estratégica, la mayoría de la cual se ejecutó de forma remota. Utilizando el pensamiento QbD, el investigador y su equipo reunieron a las partes interesadas clave (incluido el patrocinador, la FDA, médicos, cirujanos, investigadores y la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad) para alinearse con los factores del estudio más importantes. Eliminaron múltiples facetas del estudio que agregaban complejidad innecesaria, mientras seguían respondiendo a la pregunta principal que el equipo se propuso responder.

Estrategias experimentales aplicadas:

A continuación, se presentan sugerencias de este equipo de estudio de DCRI para la implementación efectiva de QbD.

Enfoque ABCD para la evaluación CTQ.

QbD hace hincapié en centrar los recursos limitados en abordar de forma proactiva los "errores que son importantes para la toma de decisiones".

El equipo de DCRI aplicó el mismo pensamiento con un modelo ABCD (abajo) que desarrollaron, categorizando cada elemento del estudio como crítico (A), importante (B), deseable de considerar (C) o inútil (D), y asignando recursos y esfuerzo en consecuencia. Por ejemplo, aunque es probable que los factores críticos solo representen alrededor del 5 por ciento del proyecto, estos factores deberían dominar alrededor del 50 por ciento del estudio.

esfuerzo del equipo. Por el contrario, alrededor del 50 por ciento de las actividades a menudo se pueden clasificar de manera segura como "agradables para tener" que no deberían exigir más que una pequeña fracción (quizás el 5 por ciento) del esfuerzo y los recursos del equipo.

	% de Proyecto*	% of Esfuerzo
A -- Crítico	5	50
B -- Importante	45	45
C – Deseable de considerar	50	5
D – Sin valor	0	0

Tabla 6 pensamiento con un modelo ABCD. Fuente: *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

Garantizar la participación de múltiples partes interesadas:

El pensamiento QbD también sostiene que la única forma de lograr una verdadera evaluación de los riesgos es involucrar a la amplia gama de partes interesadas en el desarrollo del protocolo y las discusiones sobre la calidad del estudio. En este caso, esas partes interesadas incluyeron:

- El equipo de proyecto interno de DCRI
- Cryolife (el patrocinador)
- Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)
- Comité directivo de médicos, cirujanos e investigadores
- La Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB)

Aunque el equipo de PROACT Xa® no incluyó pacientes, el DCRI está trabajando en formas de incluir formalmente a estos importantes interesados en estudios futuros y recomienda la inclusión a los investigadores que aplican QbD. El equipo tampoco se involucró inicialmente con los reguladores de todos los países en los que se reclutó el ensayo, lo que resultó ser un desafío más adelante, ya que diferentes agencias reguladoras tenían diferentes puntos de vista sobre cómo recopilar datos de eventos adversos. Por lo tanto, involucrar a reguladores de varios países será una consideración importante para los esfuerzos futuros de QbD.

Abordar las barreras para la participación:

una vez que un equipo reúne a las partes interesadas, una de las barreras para una participación significativa es que alguien tiene que gestionar las perspectivas diversas y, a veces, conflictivas. Este equipo de DCRI recomienda:

- Pensar, de antemano, cómo fluirán la información y las decisiones en un equipo de ensayo clínico, de modo que se incorporen las aportaciones, pero los equipos no se atascan en la deliberación.
- Tener un líder operativo que se asocie y tome decisiones junto con el investigador principal.
- Asesorar e involucrar a un investigador principal más joven para que los investigadores superiores puedan concentrarse en las tareas críticas y no tengan que comentar sobre los elementos menos significativos clasificados como B, C o D.

Reuniones: tener más de una reunión entre las partes interesadas. El equipo de PROACT Xa® celebró reuniones de proyectos una vez a la semana durante una hora cada una. Además, mantuvieron reuniones con subconjuntos del equipo del proyecto junto con el patrocinador una vez a la semana. Periódicamente, en estas reuniones, el equipo se comprometió con los reguladores o el DSMB. El director operativo y el investigador principal del estudio asistieron a todas las llamadas.

Presente QbD como pensamiento lógico:

Dado que la mayoría del equipo de estudio no está familiarizado con QbD, al investigador de DCRI le preocupaba que la introducción formal de QbD y el lenguaje técnico asociado pareciera demasiado

burocrático y por lo tanto no ser aceptado por el equipo. Por esa razón. El enfoque del investigador fue presentar el pensamiento QbD como lógica, en lugar de un paradigma formal o diferente.

La medida del éxito:

Como concluyen otros estudios de DCRI, el equipo ahora evalúa cómo el pensamiento QbD podría haber impactado el estudio en su conjunto para definir las lecciones aplicables a los esfuerzos posteriores. A continuación, se presentan los cuatro principios rectores utilizados para evaluar la calidad de los estudios realizados.

1. ¿Se inscribieron a los participantes adecuados de acuerdo con el protocolo con el consentimiento adecuado?
2. ¿Recibieron los participantes el tratamiento asignado y continuaron con el tratamiento?
3. ¿Hubo una verificación completa de los resultados primarios y secundarios clave de eficacia y seguridad?
4. ¿Hubo algún problema importante (es decir, que afecte la seguridad de los participantes o la integridad de los datos) relacionados con las buenas prácticas clínicas (BPC)?

Desarrollar la implementación de QbD para satisfacer sus necesidades:

No se debe intentar implementar perfectamente cada parte de QbD en cada proyecto. Cuando los equipos de DCRI intentaron ser perfectos en el pasado, comenzaron a ver QbD como algo separado de la prueba, algo nuevo, un proceso adicional. Según este equipo de DCRI, no tiene por qué ser complejo. Una vez que los equipos comienzan a pensar con su sombrero QbD, se dan cuenta de que es un enfoque natural para razonar a través de un diseño de prueba.

6.2.3 Caso 'La empresa de Medicamentos'

Resumen:

The Medicines Company (adquirida por Novartis en enero de 2020) era una pequeña empresa farmacéutica que a menudo realizaba grandes ensayos a nivel mundial. Este estudio de caso describe la aplicación de QbD de The Medicine Company al desarrollo del protocolo del estudio ORION-4. ORION-4 está copatrocinado por la Universidad de Oxford, con una oficina central de coordinación con sede en la 'Unidad de Servicio de Ensayos Clínicos' (CTSU) de la Universidad. El ensayo tiene como objetivo averiguar si una nueva inyección para reducir el colesterol reduce de manera segura el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares en personas que ya han tenido una de estas afecciones o que se han sometido a una operación o procedimiento para desbloquear sus arterias.

Sinopsis del estudio: Protocolo de Estudio ORION-4:

- Ensayo aleatorizado doble ciego
- Estudio de la población para incluir a 15.000 personas de 55 años o más, con enfermedad cardiovascular establecida.
- La mitad recibe inyecciones de inclisiran® y la otra mitad recibe placebo inactivo
- Se solicita a los participantes que permanezcan en el estudio durante aproximadamente 5 años.
- El ensayo es una colaboración entre tres organizaciones distintas (copatrocinadores: la Universidad de Oxford y The Medicines Company (posteriormente Novartis), en colaboración con investigadores del TIMI Study Group en Brigham and Women's Hospital en Boston)
- Financiamiento limitado
- Identificador ClinicalTrials.gov (para obtener detalles adicionales del estudio): NCT03705234

FACTORES CRITICOS PARA LA CALIDAD (CTQs)		
Factor	Consideración Específica	Acciones Tomadas
Reclutamiento	Reclutamiento de los pacientes adecuados (se sabía que la población requerida era difícil de reclutar)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Para ser activados, los sitios debían crear una lista de pacientes a los que podían invitar a participar tan pronto como comenzara el estudio. ▶ Dado que parte del estudio se llevó a cabo en el Reino Unido, el equipo pudo utilizar la información del alta hospitalaria, proporcionada a través de un portal central (NHS Digital), para identificar a los pacientes. En lugar de ir a cada hospital para descargas individuales, el sistema central del Sistema Nacional de Salud permite el acceso para identificar y contactar a las personas en un solo lugar para facilitar el inicio del estudio.
Retención	Abandono del paciente o incumplimiento de la intervención	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En el sistema de TI del estudio, el equipo desarrolló módulos que permitían a los sitios o centros de coordinación regionales tener una vista en tiempo real de citas atrasadas, citas perdidas o personas que no recibieron la dosis del medicamento del estudio. ▶ El equipo estableció un módulo de comunicaciones dentro del sistema de TI para conversar con los coordinadores del estudio, lo que permite la resolución de problemas en tiempo real durante el juicio. ▶ El equipo estableció deliberadamente un período de pre-inclusión largo de dos meses, entre la primera visita del ensayo y el inicio del tratamiento aleatorizado. Aunque pueda parecer contradictorio, el motivo era que, si todavía estaban interesados en participar dos meses después, probablemente se quedarían durante los 5 años de duración del ensayo. ▶ Se seleccionaron para el ensayo sitios con un buen historial en retención de pacientes.

Tabla 7 Factores críticos de éxito para el Estudio ORION-4. Fuente: *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción.*

Comentario de CTQ:

La recopilación de datos de seguridad es un elemento importante para este ensayo. Dado el diseño del ensayo y la etapa de desarrollo del fármaco, fue apropiado no recopilar eventos adversos (EA) no graves en este ensayo.

Este enfoque agilizó y simplificó la recopilación de datos para el ensayo, sin embargo, requirió un rediseño del proceso en The Medicines Company, donde los procesos se configuraban típicamente para la recopilación de todos los EA. Una parte importante del rediseño del proceso fue asegurarse de que todo el equipo estuviera alineado y cómodo con el enfoque.

El proceso CTQ ayudó al equipo a mantener un enfoque optimizado en el objetivo de la prueba. El objetivo del ensayo es medir el efecto sobre los resultados clínicos. Por lo tanto, no fue necesario medir el efecto sobre los niveles de colesterol, aunque este es el efecto principal del fármaco.

El equipo descubrió que es importante ser implacable al cuestionar, para cada procedimiento de estudio: ¿Esto ayuda a responder la pregunta del ensayo? Si no, deséchelo. Si es así, averigüemos cómo hacerlo de la manera más eficiente. Al desafiar las suposiciones de los demás y las formas habituales de trabajo, el equipo pudo crear un diseño de prueba simplificado.

Esta prueba utiliza una herramienta de captura de datos directa desarrollada por la Universidad de Oxford. Un consejo para los ensayos que utilizan la captura directa de datos: asegúrese de que el protocolo esté diseñado de manera que no dependa de información que los pacientes probablemente no recuerden. Si la prueba está alineada con ese enfoque, la calidad es mejor. De lo contrario, los equipos pueden quedarse persiguiendo pedazos de papel para obtener información.

Resultados:

Actualmente, ORION-4 todavía está reclutando, pero el equipo ha visto una tasa de reclutamiento más rápida de lo esperado con la implementación de QbD

en el diseño y ejecución del protocolo. Aunque QbD ya era la práctica estándar para el desarrollo y la ejecución de protocolos tanto para The Medicines Company (posteriormente Novartis) como para Oxford CTSU, los dos las organizaciones patrocinadoras aprendieron de los enfoques de cada uno para la implementación de QbD principios.

A continuación, se presentan sugerencias para la implementación efectiva de QbD.

Estrategias experimentales aplicadas – Evaluar los desafíos de Protocolos que registran reclutamiento en varios continentes:

Los ensayos globales con grandes poblaciones tienden a traer complejidad tanto desde una perspectiva científica como operativa. El equipo necesitaba desarrollar una estrategia de calidad ágil que pudiera escalar y al mismo tiempo garantizar que el enfoque se basara en el riesgo, lo que permitía al pequeño equipo mantener el enfoque en los componentes críticos de la prueba.

Garantizar la participación de múltiples partes interesadas:

El desarrollo del protocolo para ORION-4 fue un esfuerzo de colaboración entre los grupos académicos de CTSU y el Grupo de Estudio TIMI, y The Medicines Company. Involucró a todo el equipo clínico, incluidas las personas responsables del diseño (médico, científico o reglamentario), así como de la gestión de datos, la seguridad, el suministro de medicamentos, las operaciones, los administradores del sitio, etc. El equipo que diseñó el ensayo también fue el equipo que lo llevó a cabo, lo que evitó la necesidad de traspasos.

- Asegúrese de que el equipo comprenda por qué cada componente es importante para diseñar la prueba en el contexto de la calidad, así como qué componentes son críticos en el protocolo versus qué es opcional y qué se incluye debido a los requisitos reglamentarios. La alineación es clave.

Considere cuatro preguntas fundamentales de QbD

Independientemente de si el protocolo que se está diseñando es para una pequeña fase 1 o para una gran prueba global, cuatro preguntas fundamentales nunca cambian:

1. ¿Por qué necesitamos este componente (o lo necesitamos)?
2. ¿Podemos hacer esto de una manera más fácil?
3. ¿Cuáles son los impulsores de este componente?
4. ¿Podemos obtener esta información en otro lugar?

Volver continuamente a estas preguntas durante la colaboración de múltiples partes interesadas ayudará a mantener el protocolo lo más optimizado y enfocado posible.

Permitir flexibilidad:

Es fundamental que se desarrolle una estrategia QbD específica para cada ensayo, que refleje sus desafíos únicos, ya sea en diseño, operación, estructura y organización del equipo, recursos, etc.

Resistir la tentación de formalizar en gran medida el proceso en toda la organización puede ayudar a que QbD se integre como un enfoque útil y de sentido común en lugar de una tarea burocrática que sobrecarga innecesariamente a los equipos.

6.2.4 Caso 'Universidad de Oxford- Unidad de Estudios Epidemiológicos (CTSU)'

Resumen:

La Unidad de Servicio de Ensayos Clínicos y la Unidad de Estudios Epidemiológicos (CTSU) de la Universidad de Oxford, cuyo objetivo es generar evidencia confiable de epidemiología observacional y ensayos aleatorizados que conduzcan a métodos prácticos para evitar la muerte prematura y la discapacidad, ha estado implementando un enfoque para el diseño de ensayos clínicos y conducta que se alinea con QbD.

Este estudio de caso captura la implementación de CTSU del pensamiento QbD en el ensayo ASCEND (Un estudio de eventos cardiovasculares en diabetes), que se realizó para determinar si la aspirina y / o los ácidos grasos omega-3 (aceites de pescado) reducían el riesgo de ataques cardíacos y accidentes

cerebrovasculares. en personas con diabetes que aún no tenían ningún problema con el corazón o la circulación sanguínea cuando comenzaron el estudio.

Sinopsis de estudio: Universidad de Oxford CTSU - el ensayo ASCEND

- 15.500 participantes del Reino Unido con diabetes
- Diseño factorial aleatorizado 2x2 (aspirina frente a placebo y, por separado, suplementos de aceite de pescado frente a placebo)
- Enfoque simplificado por correo en el que los participantes fueron identificados a través de registros de diabetes locales y centrales e invitados por correo a participar, con seguimiento realizado por correo
- 7,5 años de seguimiento medio
- Identificador de ClinicalTrials.gov (para obtener detalles adicionales del estudio): NCT00135226

FACTORES CRÍTICOS DE CALIDAD (CTQs)		
Factor	Consideraciones específicas	Acciones tomadas
Reclutamiento	Asegurar suficiente poder estadístico / tamaño de muestra	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Colaboración multidisciplinaria ▶ Criterio de valoración primario ampliado para incluir ataques isquémicos transitorios ▶ Aumento del tamaño de la muestra de 10K a 15K
Adherencia	Asegurarse de que los pacientes continúen tomando el tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Asegurado multidisciplinario ▶ Colaboración Vigilancia llevada a cabo
Retención	Mantener a los pacientes involucrados en un estudio largo (inicialmente 5 años, pero extendido a 7.5)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Colaboración Vigilancia llevada a cabo ▶ Se estableció un plan de registro médico electrónico EHR (Raposo, 2015) para complementar la información si fuera necesario

Tabla 8 Factores críticos de éxito caso *Universidad de Oxford*. Fuente: *CTTI no se requiere de derechos para su reproducción*.

Comentario de CTQ:

Con el fin de mantener bajos los costos, el equipo de estudio diseñó un enfoque basado en el correo para la contratación y el seguimiento. Con las aprobaciones necesarias, los investigadores del Reino Unido pueden obtener acceso a registros médicos electrónicos, que pueden usarse para identificar pacientes potencialmente elegibles para invitarlos a los ensayos. Por lo tanto, garantizar el reclutamiento estándar basado en la clínica no se consideró como un CTQ potencial, ya que los registros de diabetes mantenidos de forma centralizada ofrecían una alternativa de reclutamiento suficiente. Sin embargo, era fundamental que el equipo supervisara la tasa de acumulación de criterios de valoración primarios para garantizar un poder estadístico adecuado en el ensayo. En esta población de prevención primaria de riesgo bajo-moderado, se encontró que la tasa anual ciega de eventos vasculares graves era menor de lo esperado, por lo que el tamaño de la población del estudio y la duración del seguimiento aumentaron para mantener el poder estadístico.

Dada la naturaleza de los tratamientos del estudio y el perfil de seguridad bien establecido, las visitas al médico en persona en clínicas o sitios no se consideraron críticas, y los resultados informados por los pacientes podrían reemplazar las visitas en persona a las clínicas. Si los participantes no devolvían los cuestionarios del estudio, la información podría obtenerse a través de médicos de atención primaria y complementarse con el acceso a registros médicos electrónicos.

El diseño de ASCEND incluyó la recolección opcional de muestras de sangre y orina de referencia durante la fase de preasignación al azar. Las muestras de sangre y orina no se consideraron CTQ ya que no estaban obligadas a responder las preguntas clave que se abordan en ASCEND. Sin embargo, la recolección de muestras opcionales (lograda en $\frac{3}{4}$ de los participantes) permitió una caracterización adicional de la población de estudio. Este ejercicio fue financiado por una subvención de proyecto separada de la British Heart Foundation, por lo que tampoco afectaría el presupuesto.

Resultados:

Utilizando los principios de QbD, el equipo de CTSU optimizó con éxito el diseño de prueba de ASCEND, lo que permitió que se completara dentro del presupuesto. Se obtuvo información sobre aproximadamente 600.000 personas que figuran en 58 registros de diabetes mantenidos centralmente y se invitó a 300.188 pacientes potencialmente elegibles a unirse al estudio. Además, 785 consultorios de proveedores enviaron invitaciones por correo a 120,875 pacientes. Otros 2.340 posibles participantes del estudio se identificaron a través de otras rutas. Al final, 26,462 pacientes ingresaron a la fase de preasignación al azar de dos meses, fase de preinclusión y 15,480 fueron asignados al azar.

Estrategias experimentales aplicadas:

A continuación, se muestran las estrategias que el equipo de estudio de CTSU aprovechó para la implementación efectiva de QbD.

Una rica historia de grandes ensayos simples con un diseño optimizado: En 1988, la Universidad de Oxford optimizó con éxito el ensayo ISIS-2 de 16.000 pacientes al crear el protocolo con un enfoque proactivo en los errores que son importantes para la toma de decisiones, la seguridad del paciente o la interpretación de los resultados, lo que más tarde se conocería como pensamiento QbD. . Todo el protocolo final de ISIS-2 tenía 16 páginas, incluido un póster de doble página para las salas de emergencia que resumía todo lo necesario para reclutar participantes.

A partir del éxito de esta prueba, se construyó la filosofía de diseño de prueba de Oxford. Cuando se lanzó ASCEND en 2005, el equipo de CTSU pudo aprovechar las lecciones aprendidas y, una vez más, lograr un protocolo simplificado alineado con los principios de QbD.

Enfoque multidisciplinario para la evaluación de factores CTQ:

CTSU sugiere que, al planificar un ensayo clínico, los investigadores deben traer a las partes interesadas adecuadas a la mesa. Establezca reuniones de equipo organizadas, pero también integre el enfoque multidisciplinario en el trabajo diario.

- Las personas clave para ASCEND que se reunieron de manera regular y ad-hoc incluyeron a los investigadores principales, el gerente de ensayos clínicos, el programador científico en computación líder que supervisó el desarrollo de todos los programas clave, el líder de suministro de medicamentos y el estadístico.
- ASCEND también incluyó partes interesadas periféricas, como personas que formaron parte de un comité de dirección del ensayo, otros investigadores, un médico de atención primaria y un miembro lego que ofreció la perspectiva del paciente. Estas personas se reunían una o dos veces al año.

Un enfoque de "borrón y cuenta nueva" para el diseño de ensayos:

Al diseñar una prueba, muchas organizaciones tienden a simplemente copiar y modificar el protocolo de la prueba similar más reciente. CTSU sugiere un enfoque diferente. Comience cada protocolo desde cero y pregunte: "¿Cuál es la pregunta científica que está tratando de responder?" Determine eso y desarrolle solo los elementos esenciales necesarios en el protocolo para responder esa pregunta de manera confiable.

Un plan de respaldo de EHR (Electronic Health Records) para mitigar riesgos importantes:

Uno de los factores CTQ identificados por ASCEND fue mantener a los pacientes comprometidos y adheridos al estudio. En respuesta, el equipo estableció una estrategia jerárquica de pérdidas durante el seguimiento basada en un cronograma.

- Si el equipo no recibió respuesta de los participantes a los cuestionarios enviados por correo (incluidos recordatorios e intentos de comunicarse por teléfono), se comunicaron con

el médico de atención primaria del paciente para obtener ayuda.

- Si el médico de atención primaria no podía proporcionar las respuestas al cuestionario, el equipo de ASCEND recurrió a los registros médicos electrónicos para llenar los vacíos en la información de seguimiento.

Un sistema para rastrear métricas relacionadas con CTQN:

CTSU monitoreó de cerca todas las métricas con el potencial de impactar los factores CTQ mediante la revisión regular de informes relevantes de la base de datos del estudio.

- Los puntos de datos rastreados incluyeron cuántos cuestionarios ASCEND se devolvieron, la hora y la fecha de devolución, el número de cuestionarios completados y la proporción de pacientes que aún siguen el tratamiento del estudio.

- Cada elemento fue mapeado en una sola hoja para identificar rápidamente y reaccionar ante cualquier área problemática.

- Cada reunión de gestión incluyó específicamente una revisión de cada factor CTQ y los datos para respaldar su progreso.

Relaciones sólidas con los investigadores que refuerzan el pensamiento QbD:

Desde el punto de vista organizativo, CTSU incorpora los principios del pensamiento QbD en su trabajo a través de una estrecha colaboración y formación continua de investigadores. Particularmente en el Reino Unido, donde la Universidad de Oxford lleva a cabo múltiples ensayos grandes para enfermedades cardiovasculares, ha establecido una sólida red de investigadores repetidos que comprenden el compromiso de la organización con el principios del diseño de prueba QbD. Para reafirmar su filosofía, CTSU requiere que los investigadores se capaciten no solo en el protocolo, sino también en

comprender por qué el pensamiento QbD es un componente importante del trabajo.

Compromiso de mantener el enfoque:

Al aplicar los principios de QbD, es útil volver a la pregunta de estudio continuamente. ¿Qué estás tratando de determinar? ¿Es necesario cada componente del diseño del ensayo para responder a la pregunta? Si sigue teniendo presente la pregunta del estudio, ayudará a eliminar los componentes innecesarios que no abordan directamente el objetivo de la prueba. QbD se trata, en esencia, de centrar la energía en los componentes de prueba que son importantes para la calidad y no distraerse con los que no lo son.

7. Trabajo de campo:

Entrevista a expertos y Análisis de datos de Inspecciones del FDA entre los años 2016 y 2020

La búsqueda de complementar el conocimiento brindado a través de la investigación cualitativa se centra en estudiar los fenómenos en su contexto práctico como elemento clave para obtener información desde la vivencia de aquellos que son expertos en la temática del tema investigado, de manera de interpretar a las personas para poder entender de manera más acabada las complejidades de la información que recibe.

Dada la complejidad del tema en estudio y a las interpretaciones que podría generar ante distintas audiencias y comunidades científicas se decidió contar con la opinión de expertos para que pudieran comentarnos desde su perspectiva ya no empírica, sino que nos puedan otorgar una opinión más acabada desde su conocimiento práctico y aplicaciones en las que les haya tocado trabajar en la materia de Calidad por Diseño (QbD) y, de esta manera poder elaborar conclusiones más generales que nos permitan refrendar el marco teórico y a su vez elaborar conclusiones de las distintas piezas de análisis que se fueron recolectando a lo largo del desarrollo de la presente tesis, que al final van a concentrarse en la respuesta a las preguntas de tesis planteadas y tratará de demostrar los beneficios de trabajar a partir de Calidad por Diseño (QbD) en el desarrollo de nuevos Protocolos de Investigación Clínica como elemento diferencial para construir Calidad desde el inicio y no solamente medir los parámetros de calidad en diferentes etapas lo cual no arroja ningún valor concluyente.

En el caso del presente proyecto de investigación, se entrevistó a tres referentes de la industria farmacéutica (Identificados como entrevistados 1, 2 y 3) cuya formación e involucramiento con programas de Calidad por Diseño es probada y conocida en el ambiente profesional (publicaciones, asociaciones industriales), lo que fue complementado sumando la experiencia de un miembro de una institución académica (Entrevistado 4) que también es un experto en el tema, abocado a la aplicación de la metodología en cuestión

entendiendo que hay muchos beneficios por desarrollar, creación de valor y una reducción de costos asociada al diseño versus la prueba y error.

7.1 Desarrollo de las entrevistas:

Todas las entrevistas fueron realizadas por vía remota ya que los especialistas se encuentran en Europa y Estados Unidos (además del entorno COVID19) por lo que se acordó un espacio de teleconferencia para conversar sobre los puntos de interés para este trabajo de investigación, siendo la metodología empleada la de Entrevista Estructurada, ya que los puntos a conversar luego de la introducción, fueron muy específicos y de importancia relevante el poder establecer la comparación entre las distintas respuestas por parte de cada entrevistado y de esta manera poder tener una evaluación consistente y comparable sobre los tópicos de QbD específicos durante las entrevistas, y con esto se pueda llegar a conclusiones extrapolables que permitan o no concordar con todo lo descrito en el capítulo sobre el marco teórico, y más tarde visto en los ejemplos de casos reales del capítulo 6.

En las dos páginas subsiguientes, se podrán encontrar dos tablas con la síntesis comparativa de las respuestas durante las entrevistas, que serán comentadas en detalle a partir de: '7.3 Conclusiones sobre las entrevistas'

7.2 Entrevistados:

Nombre del Entrevistado	Cargo e Institución
1 Ann Meeker	VP, Integrated QMS/OMS
2 Mark Behn:	Senior Director AZ, USA
3 Coleen Glessner	SVP, Chief Quality Officer Alexion Pharm
4 Dan Cooper	Profesor, Universidad de California, Irvine, Escuela de Medicine)

Temario Entrevista	Entrevistado 1	Entrevistado 2	Entrevistado 3	Entrevistado 4
Tabla 9 Comentarios de cada entrevistado	A. M.	M.B.	C.G.	D.C.
El desarrollo de nuevos protocolos de ensayos Clínicos ¿trae riesgos y costos asociados?	El análisis de riesgos es una pieza fundamental para mejorar la calidad y bajar costos	El desarrollo Clínico trae variables cada vez más complejas y por ello hay que ser consciente de los riesgos.	Cada nuevo protocolo de ensayos clínicos debería ser diseñado siguiendo criterios en dirección a la mitigación de riesgos.	Hay que atacar los riesgos, ante todo y desde el inicio, ya que los costos de desarrollo son enormes.
¿Cuáles son las tareas principales que representan a QbD?	Diseñarlos identificando oportunidades para aumentar la calidad y eficiencia de los Trial	Evaluar costo y beneficio durante el proceso y al final de este.	El diseño no es solo una cuestión de pasos lógicos, es diseñar e introducir la Calidad desde inicio	Buscar la ausencia de errores que podrían costar el fracaso de una nueva molécula
Desde cuando se trabaja en QbD y cuando comenzó su implementación práctica	Se trabaja desde hace casi una década y desde 2017 se implementa la metodología a nuevos ensayos clínicos.	Tiene consciencia de haber comenzado a trabajar en este campo en 2011.	No podría decirlo con precisión, pero de seguro hace más de diez años.	Se hizo más conocido los últimos 5 o 6 años, pero su desarrollo viene de más de la última década.
¿Podemos afirmar que la calidad se inicia a partir del diseño del Trail?	Definitivamente sí.	Integrar la calidad desde el principio puede ahorrar trabajo. La integración temprana de la calidad no supone más operaciones.	Si. Esto se demuestra a partir de aprobaciones tempranas y la reducción de costos asociada al evitar rechazos de los reguladores	Es fundamental iniciar el desarrollo teniendo en cuenta los factores críticos que podrían afectar a la Calidad de Ensayo Clínico
Los ensayos clínicos tradicionales contienen enmiendas, ¿es esto perjudicial para el desarrollo de estos?	Sabemos que hay al menos 2 o 3 enmiendas por Trail que incrementan los costos y tiempos de proceso.	Las enmiendas son comunes a lo largo del ciclo de desarrollo, pero cada vez más caras y por tanto deben evitarse.	Las enmiendas son un factor crítico para la calidad y los costos de los protocolos de ensayos clínicos	Se trabaja bajo el concepto de evitar los errores que lleven a Enmiendas, problemas de seguridad de datos y sobrecostos.
Como mejoramos la Calidad de los ensayos Clínicos	Comenzando por evitar errores que tengan impacto sobre la seguridad de los pacientes y credibilidad de los datos	Adoptar QbD medir su impacto, reconocer al equipo y sumar cada vez más recursos a QbD.	La supervisión de calidad e indicadores clave de riesgo debe trabajarse según una frecuencia definida. Evalúe las métricas de forma continua y ajústelas	Deliberación junto al equipo de QbD sobre el proceso de planificación. ¿qué funcionó bien, y que se puede mejorar en la próxima prueba?
Cuál es la clave de QbD y su desafío	Focalizarse en lo que más importa y el ciclo PDCA, eliminando los errores que importan (y traen costos asociados)	Iniciar el proceso y quien debe involucrarse al mismo. Seguir un flujo de trabajo recomendado para fijar expectativas.	La mayor barrera para la implementación es el tiempo. Haga que la gente dé un paso atrás y piense en "ir lento para ir rápido"	Diseño mejores pruebas, sea específico, no se pierda en datos y errores no relevantes. Hay que centrarnos en lo que va a hacer o deshacer la prueba.

Fuente: *Elaboración propia en base a la revisión de notas de entrevistas.*

Temario Entrevista Tabla 10 Elementos clave de análisis para cada área de QbD durante la entrevista	Entrevistado 1 A. M.	Entrevistado 2 M.B.	Entrevistado 3 C.G.	Entrevistado 4 D.C.
Análisis de Riesgos y Costos asociados a QbD	El análisis de riesgos es fundamental para iniciar el trabajo bajo esta metodología.	Hay que ser consciente de todos los riesgos. Cuando se trabaja en desarrollo Clínico	Diseño de protocolos siguiendo criterios en dirección a la mitigación de riesgos.	Hay que atacar los riesgos, desde el inicio , debido a los costos del desarrollo.
Tareas que representan QbD	Diseño para identificar oportunidades de mejora de la calidad y eficiencia.	Evaluar costo y beneficios del desarrollo según QbD	Diseñar la Calidad desde inicio	Buscar la ausencia de errores
Tiempo desde que se implementa QbD	Se trabaja desde hace casi una década más intensamente desde 2017	Ha comenzado a trabajar en este campo en 2011.	Desde hace más de diez años.	Su desarrollo viene de más de la última década.
¿ Calidad desde el inicio de un protocolo de ensayos Clínicos?	Definitivamente sí.	La integración temprana de la calidad no supone más operaciones.	Si. Esto se demuestra a partir de aprobaciones tempranas y al evitar rechazos de los reguladores	Iniciar el desarrollo teniendo en cuenta los factores críticos de Calidad
Enmiendas en protocolo de ensayos Clínicos ¿es perjudicial para el desarrollo de estos?	Al menos 2 o 3 enmiendas por Trail que incrementan los costos	Las enmiendas son comunes y cada vez más caras.	Las enmiendas son un factor crítico para la calidad y los costos asociados	Se trabaja para evitar los errores que lleven a Enmiendas, y sobrecostos.
¿Como mejoras la Calidad de los ensayos Clínicos¿	Comenzando por evitar errores que tengan impactos mayores	Adoptar QbD medir impacto y sumar cada vez más recursos a QbD.	Supervisión de calidad e indicadores clave de riesgo.	Deliberación junto al equipo de QbD sobre el proceso de planificación y medición de performance.
Clave/s de QbD	Focalizarse en lo que más importa y el ciclo PDCA, eliminando los errores que importan	Seguir un flujo de trabajo recomendado para fijar expectativas.	La mayor barrera para la implementación es el tiempo. " ir lento para ir rápido "	Diseñe mejores pruebas, sea específico. Hay que centrarnos en lo que va a hacer o deshacer el protocolo.

Fuente: *Elaboración propia en base a la revisión de notas de entrevistas.*

7.3 Conclusiones sobre las entrevistas.

En la tabla 9 se describen en detalle las respuestas obtenidas de distintos entrevistados que no trabajan en el mismo sitio, ni necesariamente se conocen entre sí, cuya experiencia está basada en su propio entender y experimentación sobre el enfoque de calidad por diseño, que tienen muchas áreas de similitud y no se encontraron opiniones discordantes entre ellos (ver los detalles en la tabla).

En síntesis, la evidencia de la metodología de calidad por diseño es confiable, y resulta esencial analizar y tomar constantes decisiones con respecto a los riesgos, análisis de factores críticos para la calidad, y beneficios asociados con la ejecución de protocolos de investigación clínica con un alto componente de calidad integrado (y no solamente medido durante su ejecución).

Todas las partes interesadas en el desarrollo de nuevos productos expresaron su preocupación al respecto del modelo pre-QbD, siendo este muy costoso y potencialmente impedía la generación de evidencia confiable a partir de los datos experimentales obtenidos. La superación de esta ineficiencia se basa en mejorar el diseño del protocolo, la planificación y la supervisión de la calidad durante la etapa de diseño y durante la ejecución. Un enfoque que enfatice la prevención de errores, en lugar de la remediación, debería ser la norma más aceptada, teniendo en cuenta que se debe incluir la atención adecuada para hacer que el estudio sea factible e incorporar métodos que ayuden a evitar errores importantes. La supervisión de la calidad también debe mejorar centrándose en los datos y las actividades que son fundamentales para la seguridad de los participantes del ensayo y la confiabilidad de los resultados en lugar de monitorear la precisión de cada punto de datos individuales lo que elimina una carga innecesaria de asistencia a los centros para los participantes del ensayo.

En el cuadro 10, se pueden ver las palabras y acciones claves mencionadas por los entrevistados para definir las acciones principales para resolver cada una de las cuestiones planteadas durante las entrevistas, lo que es enteramente verificable según el análisis cruzado con los elementos del

capítulo 4 : Marco Teórico, en los apartados; 4.4.1 Identificar y revisar periódicamente los factores críticos para la Calidad; 4.4.2 Como aplicar Quality by Design al diseño de un Ensayo Clínico; 4.5 Nuevo paradigma de Calidad por Diseño (QbD) ante los reguladores; 4.6 Modelo para la Evaluación de Riesgos; 4.8 Evaluación de la madurez y planificación para la implementación de Calidad por Diseño (QbD); 4.10 Marco de métricas de Calidad por Diseño (QbD); y 4.10.1 Consideraciones para la selección y seguimiento de las métricas.

7.4 Comentarios sobre cada una de las preguntas a los entrevistados:

El primer eje temático se basó en los riesgos y los costos asociados por la aplicación de la metodología de Calidad por Diseño para nuevos ensayos clínicos. En este punto hubo una coincidencia marcada al respecto del análisis de riesgos y que estos sean mitigados antes de su ocurrencia. Esto está íntimamente ligado al aumento de la calidad del protocolo, ya que se van a registrar menos problemáticas y datos no confiables que requerirían de ‘enmiendas al protocolo’, lo que es una fuente de pérdidas en recursos humanos y materiales.

En este sentido, podemos encontrar en 4.3: Un nuevo paradigma: Calidad por diseño en ensayos clínicos, que minimizar los riesgos es un factor clave de éxito, que es parte del ciclo PDCA de Deming (planear, hacer, verificar y actuar), que a su vez esta descrito en detalle en la guía ICH Q9 sobre Gestión de riesgos de calidad, incluida en la bibliografía de la presente investigación.

El segundo punto abordado es relacionado a las tareas principales que representan a la metodología de calidad por diseño (QbD), y en este sentido hay mayor dispersión en las respuestas por parte de los especialistas, aunque todas apuntan a verificar y asegurar todos los factores que hacen a la calidad durante la fase de diseño de los nuevos protocolos, y a la ausencia de errores de peso que podrían hacer fracasar a un nuevo desarrollo.

En particular el entrevistado 2 también refirió al costo / beneficio en todas las etapas de diseño y luego en las experimentales. En el marco teórico, dentro del

apartado 4.5, podremos encontrar más detalle sobre el valor de la identificación y revisión de los factores críticos para la calidad que es cierta manera hace al punto de partida y tareas esenciales que se deben considerar a la hora de planificar Calidad por Diseño (ver figura 6 en la página 27) en nuevos protocolos de investigación clínica.

Pasamos al siguiente apartado donde se hace un poco de historia sobre el inicio de la aplicación de esta metodología para la que si bien ninguno de los entrevistados comento sobre la primera mención al Concepto de Calidad por diseño hecho por J. Juran en la década de los '90 del siglo XX (ver 4.1 en el Marco Teórico) , todos refirieron a la aplicación para el diseño de nuevo protocolos de ensayos clínicos al menos desde hace una década atrás, con una aplicación mucho más marcada e identificable durante los últimos cinco años. Lo antedicho se refleja en los casos de estudio mencionados a partir del apartado 6.6: Casos de Estudio publicados.

El cuarto punto de estas entrevistas se refiere a cuando es integrada la calidad en metodología de la que trata el presente trabajo de investigación, para la que la respuesta fue unánime en función de que esta está integrada desde el momento inicial del diseño de los nuevos protocolos a partir de la evaluación de los riesgos de operaciones y puntos de control para poder evaluar en qué medida los resultados van en la dirección esperable. En particular el entrevistado 2 hace referencia a que la integración temprana de la calidad no supone más operaciones como manera de crear resguardos, al tiempo que el entrevistado 4 menciona que es fundamental inicial el desarrollo de nuevos protocolos de ensayos clínicos teniendo en cuenta los factores críticos que podrían afectar a la Calidad de todo el proyecto. En el apartado 4.4: Elementos de calidad por diseño, se mencionan a los factores 'críticos para la calidad' como elemento diferenciador que es relevante y hace a la confiabilidad de las conclusiones para la seguridad del paciente a la hora de aplicar estos protocolos sobre una población de voluntarios.

El siguiente punto para considerar es la creación de enmiendas durante el desarrollo de un protocolo de investigación clínica. Para aportar algo de

información adicional y entender mejor el concepto de enmienda, estas son modificaciones en el protocolo que se hacen mayormente durante su ejecución debido a que se encuentran obstáculos o desviaciones no previstas, que pueden impactar en la seguridad de los pacientes o la confiabilidad de los datos. Este es un problema porque no solo ralentiza el avance del estudio, sino que además, tiene costos asociados, extensión en el desarrollo del protocolo y algunos problemas de calidad que podrían observarse en los valores de laboratorio durante la fase de ejecución y tal como se mencionó más arriba, en la seguridad de los pacientes.

La opinión de los entrevistado es que es común la aparición de enmiendas a lo largo del ciclo de ejecución de un protocolo, sin embargo, los entrevistados 3 y 4 son de la opinión que es tan negativa la aparición de enmiendas a los protocolos, que la metodología de calidad por diseño las debería reducir al mínimo posible, si es que no logramos protocolos que cuenten con cero Enmiendas.

Un punto que hay que mencionar es que en ocasiones las enmiendas son necesarias por los cambios en regulaciones, cuyo impacto hace que se deban cambiar algunos parámetros de trabajo para obtener valores (de laboratorio, por ejemplo) de acuerdo con nuevas especificaciones dictadas por los reguladores. Ejemplos donde se mencionan la necesidad de disminuir el número de enmiendas los podremos encontrar en 6.1: 'Estrategias para la implementación del modelo de Calidad por diseño (QbD)'. Casos reales como parte de la presente investigación', lo que dará una idea más clara de cómo se puede manejar esta variable en protocolos escritos siguiendo la metodología de calidad por diseño.

Llegando a la fase final de las entrevistas hay dos puntos que hacen a preguntarnos como mejoramos la calidad de los protocolos de ensayos clínicos y cuál es la clave/s de la calidad por diseño y sus principales desafíos a la fecha. La primera cuestión es respondida de manera análoga por parte de los entrevistados 2, 3 y 4 respecto a que medir el impacto de los elementos de calidad adicionados durante la etapa de desarrollo, así como la medición de estos factores de calidad y el trabajo en equipo desde los procesos de planificación aparecen como factores clave de éxito en lo que a las postres son

los resultados obtenidos cuando los nuevos protocolos son ejecutados, al tiempo que el entrevistado 1 lo expresa desde la importancia de evitar errores que tengan impacto sobre la seguridad de los pacientes y credibilidad de los datos del estudio. Estos conceptos esta descriptos en el punto 4.10: 'Marco de métricas de calidad por diseño', y más específicamente en la tabla 2 (pág. 44) donde se analizan las métricas consideradas medidas en términos de tendencias

verificadas en estudios relacionado, como es esto medido y cuál es el objetivo impactado relacionado a la metodología de calidad por Diseño.

Por ultimo y como pregunta que nuclea a la clave y desafíos en la aplicación del modelo y sus lecciones aprendidas, cada entrevistado hace mención a un punto diferente, como factor más relevante y desequilibrante en la aplicación de calidad por diseño que puede ser verificado a lo largo del capítulo que describe el marco teórico, lo que evidencia que los entrevistados tiene cierto sesgo o creencia en base a datos experimentales, que hay factores más relevantes que otros en lo que hace al éxito de la metodología en estudio, y que conducirá a mayor y más rápido éxito en el diseño de los protocolos que nos ayudaran a entender si las nuevas moléculas o productos de desarrollo cumplen con las especificaciones de diseño y luego a partir de los datos experimentales y de laboratorio cubren las expectativas de la comunidad médica abocada al desarrollo de nuevas y más eficaces terapias para tratar enfermedades y dolencias.

7.5 Análisis de datos de Inspecciones del FDA a centros de investigación clínica entre los años 2016 y 2020

El propósito del presente apartado de esta investigación fue analizar las tendencias de hallazgos de inspecciones realizadas por el FDA a centros de investigaciones clínicas, donde se verifica un claro descenso del número de estos desde 2016 y 2019 (se considera que 2020 fue un año altamente influenciado por la pandemia de COVID-19, por lo que la disminución de notable de hallazgos es debida a la menos cantidad de inspecciones realizadas).

Si bien no es posible confirmar que todos los protocolos inspeccionados hayan sido diseñados bajo la metodología de Calidad por Diseño, estos años coinciden con lo declarados por las compañías farmacéuticas (entre ellas las 4 que fueron prestadas como ejemplo por lo que se desprende la mayor performance en términos de calidad comienza a hacerse evidente.

A propósito de las inspecciones por parte del FDA, es oportuno hacer un repaso de su racional y campo de aplicación como sigue:

La Oficina de Asuntos Regulatorios (ORA) de la FDA es la oficina principal para todas las actividades de campo, incluidas las inspecciones. Durante una inspección típica, los investigadores de la ORA pueden observar condiciones que consideren objetables. Estas observaciones se enumeran en un Formulario 483 de la FDA cuando, a juicio de un investigador de la agencia, las condiciones o prácticas observadas indican que un producto regulado por el FDA puede infringir los requisitos de esta agencia reguladora.

Las hojas de cálculo disponibles en el sitio web del FDA resumen las áreas de regulación citadas en los Formularios 483 generados por el sistema de la FDA están disponibles por año fiscal en los enlaces de esa página (incluidos en la presente investigación. Estos listados no son una lista completa de todos los hallazgos de inspección, pero representan a los ocurridos en centros de investigación para protocolos de ensayos clínicos, y el número de veces que se citó como una observación en un Formulario FDA 483 durante las inspecciones realizadas por la FDA y sus representantes.

Los gráficos de las paginas 85-89 muestran la evolución de los hallazgos de Inspecciones clasificados en las categorías más comunes desde 2016 a 2020 y son presentados de manera individual por años, y en conjunto para evidenciar la tendencia descrita en el presente apartado, donde se verifica un significativo descenso de hallazgos de inspecciones realizadas por el FDA a centros de investigaciones clínicas.

La base de datos utilizada es de acceso público en la página web del FDA [Inspection Observations | FDA](#)

El conjunto de datos de observación de inspecciones de pueden descargar desde: [Inspection Observations | FDA](#)

[FY 2021 Excel File](#)

[FY 2020 Excel File](#)

[FY 2019 Excel File](#)

[FY 2018 Excel File](#)

[FY 2017 Excel File](#)

[FY 2016 Excel File](#)

Como dato adicional, el FDA está abierto a recibir y responder (excluyendo los datos sensibles sobre las entidades inspeccionadas) preguntas relacionadas con las observaciones de la inspección pueden enviarse por correo electrónico a FDAInspectionsObservations@fda.hhs.gov lo que puede brindar cierto soporte en caso de iniciar una investigación en particular por alguna molécula y espónsor en particular

El gráfico muestra la evolución de los hallazgos de Inspecciones clasificados en las categorías más comunes desde 2016 a 2020. La base de datos utilizada es de acceso público en la página web del FDA [Inspection Observations | FDA](https://www.fda.gov/inspection-observations) y se requirió de un trabajo de listar todos los registros en una planilla de cálculo para su evaluación: <https://www.fdzilla.com/fda483s/database>

Comparativa de Tipos y Cantidad de Hallazgos de Inspecciones del FDA 2016-20

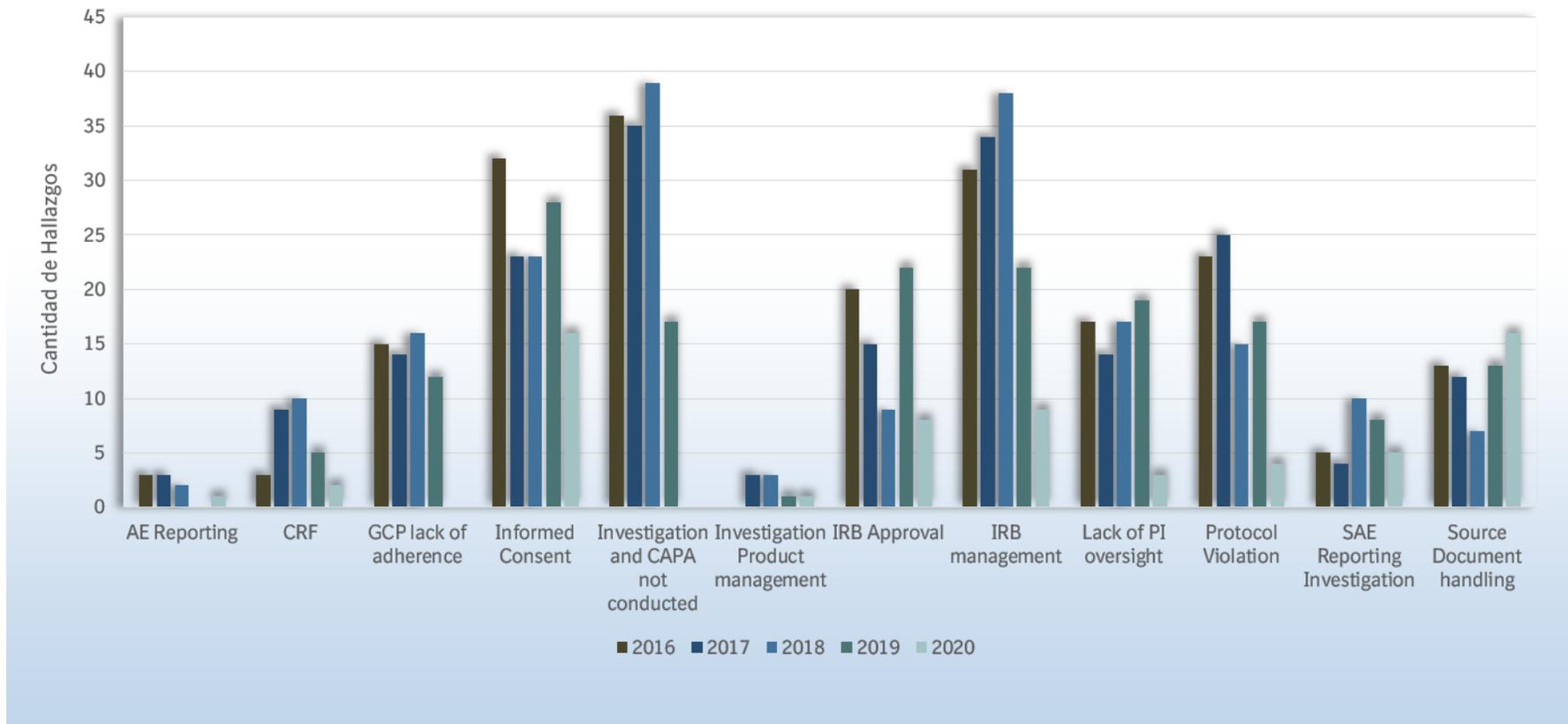


Figura 14: Detalles de hallazgos de inspecciones a centros de investigación clínica 2016-20

Fuente: Elaboración propia en base a la revisión de datos de Inspecciones

El gráfico muestra la evolución de cantidad de hallazgos de Inspecciones clasificados en forma anual, donde (excepto la baja del año 2020 influenciada por el impacto de la pandemia de COVID19), se puede observar la tendencia a la baja en el número total de hallazgos, en buena parte como consecuencia de Inspeccionar protocolos desarrollado bajo el criterio de Calidad por Diseño.

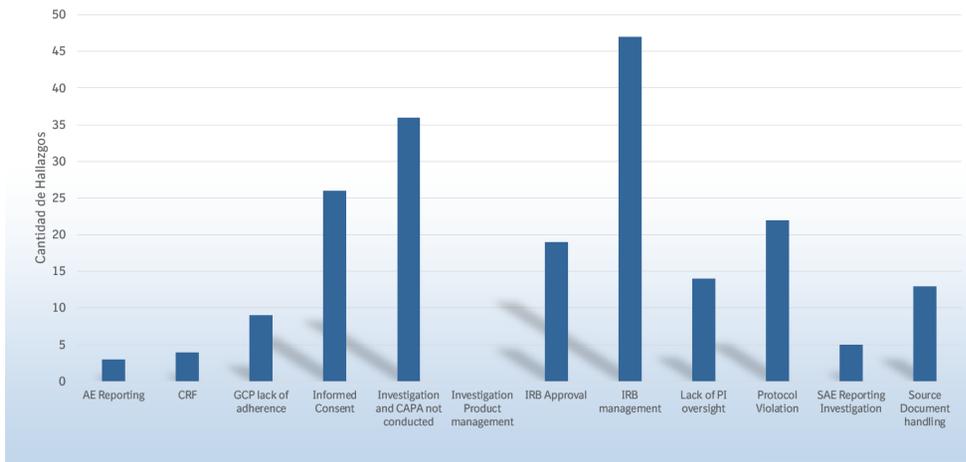
Hallazgos de Inspecciones del FDA a Sitios de Investigación Clínica



Figura 15: Hallazgos de inspecciones a centros de investigación clínica 2016-20

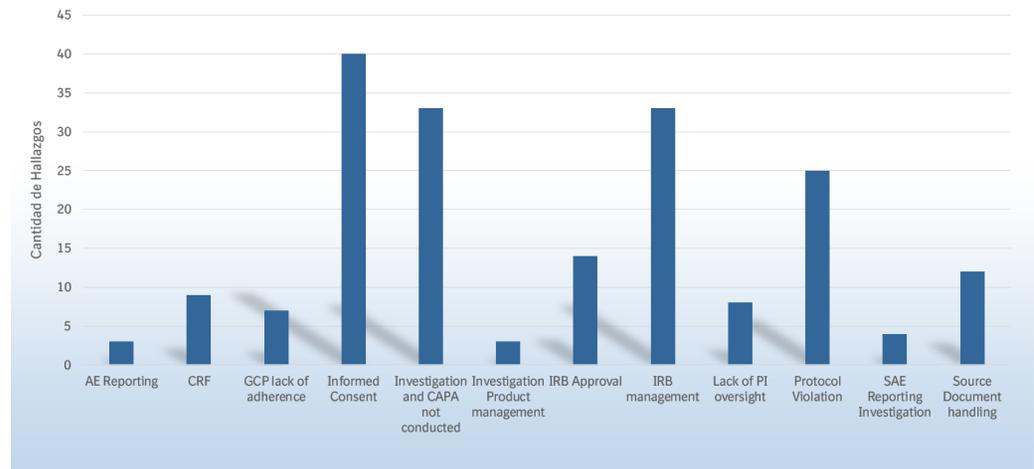
Fuente: *Elaboración propia en base a la revisión de datos de Inspecciones*

Tipos y Cantidad de Hallazgos de Inspecciones del FDA 2016



Los gráficos subsiguientes muestran la evolución de los hallazgos de Inspecciones clasificados en las categorías más comunes vistos año por año 2016 a 2020.

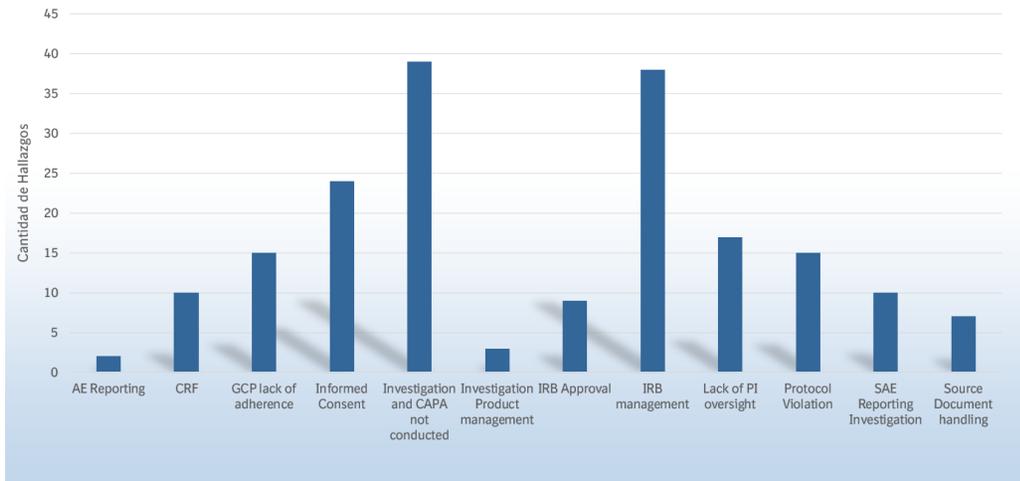
Tipos y Cantidad de Hallazgos de Inspecciones del FDA 2017



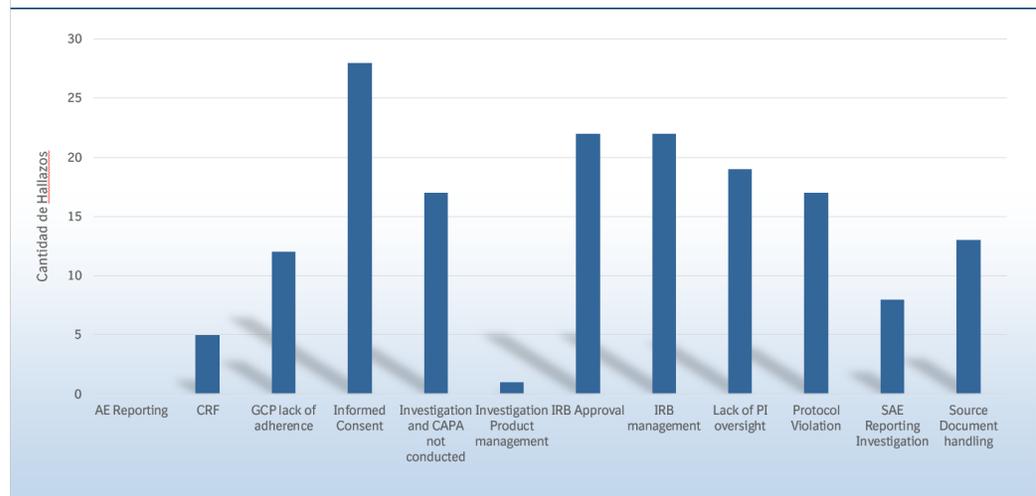
Figuras 16: Detalle de hallazgos de inspecciones a sitios de investigación clínica 2016 y abajo 2017

Fuente: Elaboración propia en base a la revisión de datos de Inspecciones

Tipos y Cantidad de Hallazgos de Inspecciones del FDA 2018



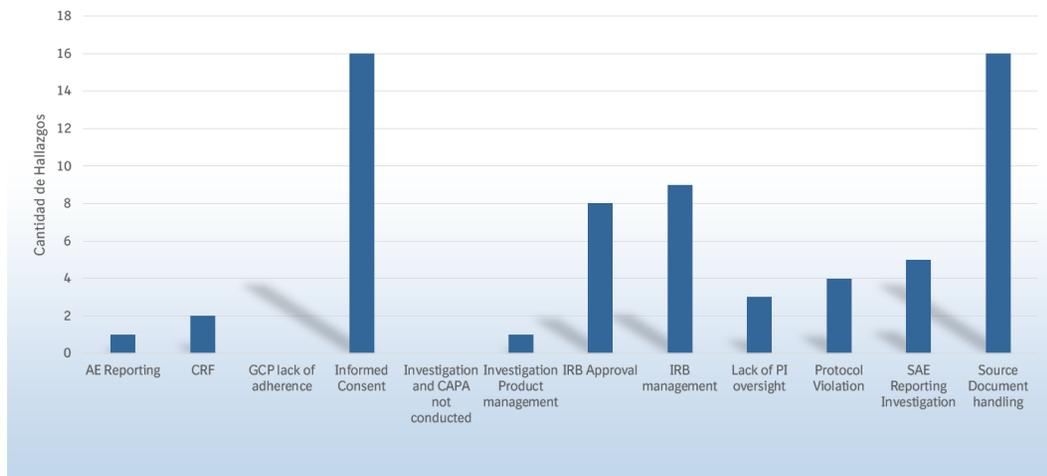
Tipos y Cantidad de Hallazgos de Inspecciones del FDA 2019



Figuras 17: Detalle de hallazgos de inspecciones a sitios de investigación clínica 2018 y abajo 2019

Fuente: Elaboración propia en base a la revisión de datos de Inspecciones

Tipos y Cantidad de Hallazgos de Inspecciones del FDA 2020



Figuras 18: Detalle de hallazgos de inspecciones a sitios de investigación clínica 2020
Fuente: *Elaboración propia en base a la revisión de datos de Inspecciones*

8 Conclusiones e Implicancias

Las preguntas de investigación que luego del presente trabajo de investigación fueron respondidas son las siguientes:

- ¿En qué aspectos contribuye la metodología QbD que aceleren la aprobación final y garanticen la calidad de los desarrollos de productos farmacéuticos?

Fue comprobado que esta pregunta de la investigación está ligada a la metodología de QbD para garantizar la calidad del protocolo y por consiguiente acelerar los tiempos regulatorios. Según fue descripto en el capítulo 4: Marco Teórico (paginas 27-28) La utilización de la metodología de Calidad por Diseño (QbD) ayuda a identificar y reducir los errores mayores que pueden plantear dudas sobre la credibilidad del ensayo y las decisiones sobre si un producto farmacéutico es seguro y eficaz. Si bien es poco común, la denegación de la aprobación para comercializar un producto por razones relacionadas con la calidad del ensayo clínico, de ser el caso representa un desperdicio significativo de tiempo y recursos, en particular para los participantes del ensayo que han dedicado su tiempo y expectativas por contribuir a nuevas y más eficaces terapias.

Una revisión de nuevas solicitudes de medicamentos no aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU (FDA). Durante los últimos 12 años encontró que el 10% no logró reclutar una población de pacientes adecuada para el uso previsto (por causas de ambigüedades en el diseño del protocolo). De manera similar, el 3% de las solicitudes finalmente no fueron aprobadas debido a la falta de datos críticos, por lo que la aplicación de un enfoque de calidad por diseño provoco una discusión sobre qué datos eran críticos, así como las posibles causas y el impacto de la falta de estos datos (Sprenger, 2015).

El enfoque de calidad por diseño alentaría a los equipos de estudio a examinar y eliminar los procedimientos no esenciales, reduciendo así el

costo del ensayo, complejidad al tiempo de acelerar los tiempos de aprobación regulatoria debido a la robustez de los datos obtenidos en cada etapa donde es necesario validar parámetros críticos de procesos.

- ¿Qué oportunidades ofrece la mejora continua para no tener que llegar a suspender el protocolo de ensayos clínicos y el consiguiente desarrollo de un nuevo producto por problemas de calidad?

Fue comprobado que esta pregunta de la investigación respecto a que la mejora continua aumenta la probabilidad de diseñar protocolos ejecutables en todos sus estadios, según fue explicado en el capítulo 4: Marco Teórico, En un flujo de trabajo similar al esquema Planificar-Hacer-Verificar-Actuar de uso generalizado en los programas de mejora de la calidad (Figura 4, Pagina 21), el protocolo ("Plan") debe diseñarse y articularse cuidadosamente, y debe evaluar claramente los riesgos clave para la protección de los sujetos humanos y fiabilidad de los resultados. El patrocinador del ensayo clínico debe evaluar el grado de tolerancia a errores o desviaciones en el desempeño, establecer métodos para minimizar errores importantes y describir métricas para evaluarlos. La tolerancia a los errores puede diferir según la intervención en estudio (p. Ej., La etapa de desarrollo, la experiencia previa), la población de pacientes y el diseño del ensayo (p. Ej., El tamaño del ensayo y la presencia de una comparación aleatoria). Esta planificación anticipada da foco en las operaciones ("Hacer") para que el patrocinador proporcione la formación pertinente y despliegue al personal adecuado, diseñe sistemas para cumplir con los requisitos del protocolo y adapte los procedimientos y las operaciones para mantener la calidad.

El monitoreo ("Verificación") también debe enfocarse, seleccionando métodos que sean efectivos para detectar errores que afectarán significativamente la calidad, en lugar de simplemente usar métodos porque son una "práctica estándar". El enfoque debe estar dirigido al protocolo, abarcando toda la gama de riesgos, y puede utilizar múltiples

estrategias, como comités de seguimiento de datos y dirección de ensayos, farmacovigilancia y supervisión clínica, métodos centrales o estadísticos y visitas in situ. Es importante destacar que esta supervisión debe formar parte de un ciclo de retroalimentación de mejora de la calidad ("Actuar") en el que el patrocinador revisa los hallazgos, modifica la evaluación de riesgos y realiza cambios en todos los componentes relevantes del ciclo, incluido el protocolo, los procedimientos de prueba y el monitoreo según sea apropiado.

A lo largo de este marco de evaluación y gestión de riesgos para la calidad, es importante centrarse en aquellos aspectos que son de mayor importancia, reconociendo los costos de oportunidad de distraerse con actividades que no afectan significativamente la seguridad del sujeto o la calidad de los datos. La evaluación de riesgos debe considerar la probabilidad de que ocurran errores en aspectos clave del desempeño del estudio y el efecto anticipado de tales errores en la protección del sujeto humano y la confiabilidad de los resultados del ensayo.

- ¿Se verifica a posteriori un aumento en la eficiencia de los procesos de sometimiento y aprobación regulatoria? ¿se ve esto además reflejado en la minimización del riesgo y observaciones durante inspecciones regulatorias a las compañías farmacéuticas?

Fue comprobado que esta pregunta de la investigación referida al aumento de eficiencia en los procesos regulatorios y la minimización de observaciones durante las inspecciones (Figuras 14 y 15). Por otra parte, y según fue descrito en el capítulo 4.5: 'Nuevo paradigma de calidad por diseño ante los reguladores' que incluyen a los dos principales como lo son el FDA y la EMA que introdujeron algunas herramientas de control de calidad y gestión de riesgos de calidad (QRM) para el desarrollo y para mantener la calidad del producto farmacéutico (Lawrence et al., 2014). En este cambio de paradigma, la calidad del producto se evalúa durante el proceso de diseño y fabricación y no al final.

Además, y en línea con lo ante dicho, surge de la interpretación de los cuadros (páginas 80 a 84) que tipifican los hallazgos durante Inspecciones del FDA muestran una evolución decreciente al tiempo que las aprobaciones de nuevas moléculas también tienden a ser más eficaz como consecuencia de la menos cantidad de rechazos (La Figura 8 muestra la diferencia comparativa entre el sistema de calidad convencional y el sistema QbD).

- ¿Se supone que además habrá un impacto positivo durante la elaboración farmacéutica, su impacto en la reducción de los costos, los eventuales rechazos y falta de stock de productos una vez comercializados?

Fue comprobado que esta pregunta de la investigación es verdadera ya que los productos diseñados según el principio de calidad por diseño, no solo reciben un beneficio a la hora de pasar por la etapa de investigación clínica más rápida y sin objeciones mayores, sino que además en su etapa de producción y testeo de calidad, se muestran más robusto y reproducibles con el correr de los distintos lotes de manufactura (ver en 6.2.1: Caso – Alexion donde se ofrecen detalles desde el diseño de la molécula y ensayos clínicos previos a la aprobación final)

- ¿Cómo pueden ser medidas las acciones de ‘Compliance’ (cumplimiento regulatorio), para minimizar costosos atrasos en la aprobación y retiros de medicamentos del mercado por problemas de calidad, con la consiguiente pérdida de reputación de la compañía farmacéutica?

Esta pregunta de la investigación es verdadera, y puede ser verificada en mayores detalles según fue explicado en el capítulo 4.2: ‘Calidad por diseño como concepto emergente en el desarrollo de Ensayos Clínicos y productos farmacéuticos como consecuencia’.

Como se describe en dicho apartado, y si bien el concepto de QbD fue descrito por primera vez por J.M. Juran en 1970, el FDA encontró que las mismas herramientas de calidad (calidad por diseño - QbD) se adaptaron para diseñar y mantener la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos. A partir de ese momento, el desarrollo del FDA comenzó a desarrollar nuevas pautas teóricas y operacionales para el desarrollo y producción de productos farmacéuticos para generar el seguimiento de parámetros de calidad que hacen a las acciones de cumplimiento según refiere la presente preguntas de investigación.

Al considerar este objetivo, la FDA publicó además el primer documento de orientación sobre las buenas prácticas de fabricación actuales (cGMP) para el siglo XXI. Posteriormente, la ICH elaboró un documento de orientación sobre el desarrollo de productos farmacéuticos, es decir la directriz Q8 (R2) (Directriz tripartita armonizada de la ICH, 2009).

9 Propuestas

La Calidad por Diseño, como quedó descrito en el capítulo de Marco Teórico, es una parte esencial del enfoque moderno de la calidad farmacéutica. Se ha convertido en un concepto aceptado para el desarrollo de productos farmacéuticos que cumplen los requerimientos de calidad, y por tanto es considerado como parte esencial del enfoque contemporáneo en el desarrollo de la industria farmacéutica a partir de los desarrollos de las áreas de investigación y desarrollo

Las siguientes son las propuestas que se han identificado a partir de este proyecto de estudio y se consideran no solo para el desarrollo técnico de nuevos productos (en particular el diseño de nuevos protocolos de ensayos clínicos), sino que además hacen a la eficiencia, lo que asegura un mayor nivel de nuevas moléculas que puedan llevar a fin el desarrollo experimental y posterior aprobación por los entes reguladores, mencionados en varias oportunidades en los capítulos anteriores)

- Se debe alentar el desarrollo de nuevas moléculas, siguiendo los criterios de Calidad por Diseño (QbD), siendo esta la mejor opción para diseñar el producto, los protocolos de ensayos clínicos, y las etapas de manufactura y control de calidad en todo nuevo producto farmacéuticos o nuevas alternativas terapéuticas que se descubran sobre un compuesto ya conocido (esto es muy frecuente).
- La investigación mostró desde diferentes ángulos que la calidad no se puede comprobar ni medir en los productos, y que esta debe

- incorporarse desde el diseño y etapas subsiguientes del desarrollo de los productos.
- De acuerdo con ICH Q8, Calidad por Diseño (QbD) se define como un enfoque sistemático y enfatiza la comprensión de productos y procesos y el control de estos, basado en los parámetros críticos de proceso (CPP), el manejo de control de riesgos (QRM), análisis de modo de fallas (FMEA) descriptos en páginas 36 – 38). Estos conceptos deben ser seguido en las siguientes regulaciones que precedan a la ICH Q8 actualmente en vigencia.
- Se debe intensificar el diseño de los protocolos de investigación clínica a partir del concepto de Calidad por Diseño para que las nuevas moléculas y compuesto, puedan mostrar su capacidad para cumplir con los parámetros de calidad, y que esto no sea una mera casualidad.
- Continuar verificando la evolución de los hallazgos que proviene de inspecciones regulatorias para entender cualquier tipo de desviación que podría convertir al desarrollo clínico en un proceso más caro y que tomará más tiempo para las aprobaciones regulatorias, lo que impacta en la performance para contar con nuevas soluciones terapéuticas en el mercado.
- Facilitar el desarrollo de productos de calidad, su evaluación y la mejora continua a lo largo de su ciclo de vida. Calidad por Diseño, se apalanca en el verdadero mantenimiento del proceso continuo mejora que trae como resultado inmediato la reducción de la variabilidad, la disminución de riesgos para los pacientes.

10 Bibliografía

- Charoo, N., & Shamsheer, A. (2012). Quality by design approach for formulation development: A case of study of dispersible tablets. *J. Pharm*(423), 167-178.
- CTTI. (2015). Quality by Design.
- harmonization, I. i. (2009). ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. *International harmonization conference*, (p. 24). New York.
- ICH (International Conference for Harmonization). (2005). ICH Q9 (quality risk management). *ICH Q9 quality risk management* (p. 23). ICH.
- ICH International Conference for Harmonization. (2016). Guideline for good clinical practice E6 (R2). (p. 68). New York: ICH International Conference for Harmonization.
- ICH Q11. (2011, September). *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Retrieved from [ema.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological/biological-entities_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological/biological-entities_en.pdf)
- ICH Q8. (2009, August). *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Retrieved from [eme.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf)
- ICH Q9. (2009, August). *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Retrieved from [ema.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf)
- Inoue, h., & Yamada, S. (2010). Failure mode effect analysis in pharmaceutical research. *Int. J. qual. Services Science*, 362-282.
- Juran, J. M. (1970). *Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services NOW*. New York: New York Times.
- Kalyane, D. (2020). Quality by Design as an emerging concept in the development of pharmaceutical. *The future of pharmaceutical Development and research*, 21.
- Lawrence et al. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS*, 771-783.
- Maguire. (2015). How to identify critical quality attributes and critical process parameters. *OPQ/CDER/FDA*. Bethesda, Maryland.
- Melchers. (2001). On the ALARP approach to risk management. *Eng Sys Reliab*, 201-208.
- Miseta, E. (2015, August 3). *Clinical Leader*. Retrieved from [clinicalleader.com: https://www.clinicalleader.com/doc/source-data-verification-a-quality-control-measure-in-clinical-trials-0001](https://www.clinicalleader.com/doc/source-data-verification-a-quality-control-measure-in-clinical-trials-0001)
- Pramond, K. (2016). Pharmaceutical product development: A quality design approach. *Int J Pharma Investigation*, (pp. 129-138).
- Raposo, V. (2015). Electronic health record: Is it a risk worth taking in healthcare delivery. *GMS Health Technol Assess*, 1-5.
- Sarasija, S., & Roy, S. (2015). *Quality by Design: An overview. Indian drugs*.
- Smith, B. (1980). *Six Sigma*. New York: New York Publisher.

-
- Sprenger, K. (2015). Quality by Design in clinical trials: A collaborative pilot with FDA. *DIA.org*, 1-6.
- Thomas, P. (2013). The Risk of Using Risk Matrices. *SPE Economics and Management* · September 2013, 56-66.
- Transformation, C. T. (2012). Recomendaciones acerca de Calidad por diseño (Quality by Design). (p. 8). New York: Clinical Trial Transformation.

11 Glosario de Términos

cGMP: Current Good Manufacturing Practices - Buenas Prácticas de Manufactura vigentes

Cicle PDCA of Deming: Deming Plan Do Check Act Cicle - Ciclo Planear Hacer Verificar Actuar de Deming

CMA: Critical Material Attributes - Atributos Críticos del Material

CPP: Critical Process Parameters – Parametros Críticos de Calidad.

CQA: Critical Quality Attributes – Atributos Críticos de Calidad.

CRO: Clinical Research Organization, Organización de Investigación por contrato.

CTTI: Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos

EHR: Historia Clínica Electrónica – Electronic Health Records

EMA: Agencia de Medicamentos Europea (European Medicines Agency)

Check-list: lista de verificación

FDA: Administracion de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamericana (US Food and Drug Administration)

FMEA: Failure Modes and Effects Analysis – Análisis de Modo de Falla y Efecto

cGMP: Current Good Manufacturing Practice – cGMP – Buenas Prácticas de Manufactura corrientes

ICH Conferencia de armonización internacional (International harmonization conference)

Lean Six Sigma: Metodología de Six Sigma afinada

OFAT: un factor a la vez (one factor at a time)

ORA: Office of Regulatory Affairs - Oficina de Asuntos Regulatorios

PAT: tecnología analítica de procesos

PHA: Preliminar Hazard Analysis - Análisis Preliminar de Peligros.

CPP parámetros críticos del proceso

QbD: Calidad por Diseño (Quality by Design)

QRM, Quality Risk Management – Gestión de Riesgos de Calidad.

QTPP: Quality Target Product Profile - Perfil objetivo de producto de calidad

RRMA: Relative Risk Matrix Analysis - Análisis de la Matriz de Riesgo Relativo

Six Sigma: Metodología Seis Sigma