

PANAKEIA: UN SISTEMA INTEGRADO DE GESTIÓN, INFORMACIÓN Y SEGUIMIENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS EN ANDALUCÍA

Introducción:

Los **ensayos clínicos** son los estudios clínicos que poseen el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se realiza es el más adecuado con los conocimientos científicos que existen en ese momento. En él, las variables estadísticas están controladas para evitar los posibles sesgos. Así pues, junto con los estudios de metaanálisis son la base de lo que se conoce como Medicina Basada en la Evidencia, que no es más que el respaldo de las prácticas clínicas con pruebas consistentes desde el punto de vista científico.

Por tanto, los ensayos clínicos con medicamentos, son una parte fundamental en el proceso de desarrollo, aprobación e introducción de nuevos fármacos o nuevas indicaciones de fármacos ya existentes. Descubrir si los nuevos agentes son seguros y eficaces es el principal objetivo de la mayor parte de ellos.

Un aspecto fundamental y determinante de estos ensayos clínicos, al realizarse en personas, es que deben cumplir escrupulosamente unas **Normas de Buena Práctica Clínica** (BPC). Las BPC son unas normas internacionales de calidad ética y científica referida a la investigación con seres humanos para diseñar, implementar y reportar ensayos clínicos, de forma que exista una garantía pública respecto a la validez de los datos y de que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos participantes han sido protegidos. Asimismo señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico.

En otras palabras, las BPC son un conjunto de procedimientos necesarios y exigidos por las autoridades, para asegurar que los estudios clínicos, a partir de los cuales se desarrolla un nuevo fármaco, siguen los mejores patrones éticos y científicos, de forma que se pueda asegurar la existencia de medicamentos seguros, de calidad y eficaces.

Son los **Comités Éticos de Investigación Clínica** (CEICs) los encargados de velar por el cumplimiento de estos códigos de BPC. En definitiva son los encargados de ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo de investigación clínica propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello:

1. Deberán evaluar la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y la justificación de los riesgos y molestias previsibles en función de los beneficios que se esperan para los sujetos y la sociedad.
2. Evaluarán la idoneidad del equipo investigador para la realización del estudio, teniendo en cuenta su experiencia y capacidad investigadora en

- función de sus obligaciones asistenciales y de otros posibles compromisos con otros protocolos de investigación previamente adquiridos
3. Valorarán también la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los posibles sujetos de la investigación, o a sus representantes legales, la forma en que se proporcionará dicha información y el tipo de consentimiento que se pretende obtener del sujeto (escrito o verbal ante testigos).
 4. Comprobarán la previsión de la compensación y del tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico y del seguro o indemnización para cubrir las posibles responsabilidades tanto del promotor como del investigador.
 5. Conocerán y evaluará la compensación económica que el promotor ofrecerá a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación en la misma.
 6. Realizarán el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Es fácil comprender en esta introducción, la complejidad que lleva el armonizar la necesidad de realizar investigación con medicamentos para conseguir el avance en el tratamiento de enfermedades con el garantizar los derechos y la seguridad de las personas que voluntariamente accedan a participar en esos estudios.

Esto ha dado lugar a una amplia **legislación** que marca y establece el objeto, obligaciones y papel de cada uno de los agentes implicados en este importante proceso. Como normas importantes señalamos las siguientes:

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
3. Decreto 232/2002, de 17 de septiembre por el que se regulan los órganos de ética e investigación sanitarias y los ensayos clínicos en Andalucía.

Igualmente, es fácil comprobar la complejidad de **agentes que intervienen** en el proceso y que se pasan a destacar sólo y por no hacer muy prolija su enumeración, los más relevantes:

1. Promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico
2. Monitor: profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo.
3. Organización de investigación por contrato (CRO): persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.
4. Investigador: médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

5. Sujeto del ensayo: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.
6. Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado.
7. Centros de desarrollo de los ensayos clínicos.
8. Entidades gestoras de investigación.

Por otra parte, el ensayo clínico es un **conjunto de documentos** complejos y amplios que ocasionan un importante volumen de información que es necesario elaborar, remitir a los CEICs, centros, investigadores, entidades gestoras con el objeto de implementar dicho ensayo clínico. Este protocolo, debe estar constituido por la siguiente información, que ocasiona un abultado expediente:

1. Carta de acompañamiento
2. Formulario de solicitud
3. Justificante de pago de tasas correspondientes.
4. Protocolo que a su vez deberá tener en cuenta lo especificado en las guías de desarrollo de la directiva sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético.
5. Manual del investigador
6. Hoja de información para el sujeto de ensayo y consentimiento informado.
7. Documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
8. Documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
9. Memoria Económica.
10. Copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.
11. Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.
12. El compromiso firmado de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

El **número de ensayos clínicos** que se realizan en Andalucía es aproximadamente de unos 300, en los que participan una media de 2,5 centros, lo que supone un total aproximado al año de 750 solicitudes de ensayos clínicos.

La recepción, ordenación, ponderación y desarrollo del estudio ocasionaba una ingente documentación e intercambio de información que se realizaba de forma no coordinada, bajo diversos soportes de información y toda ella en formato papel. Se hacía necesario diseñar un Sistema Integrado que recogiera todos los pasos en un mismo sistema y que de esta forma se agilizará y coordinará el proceso de desarrollo de un ensayo.

El proyecto PANAKEIA tiene como fecha de comienzo Septiembre de 2007, mediante la correspondiente adjudicación, en mesa de contratación, a la empresa adjudicataria del desarrollo del mismo.

Material y Método:

Sistema de Aseguramiento de la Calidad

El proyecto PANAKEIA tiene como fecha de comienzo septiembre de 2007 y finaliza en noviembre de 2009.

El proyecto se enmarca, una vez constituida la “Oficina de Calidad”, dentro del marco metodológico definido según el Sistema de Aseguramiento de la Calidad (SAC) de la Consejería de Salud.

Se constituye el Comité de Seguimiento que elabora y aprueba el Plan de Proyecto y se comienza el seguimiento periódico a través de las pertinentes reuniones del Comité de Seguimiento.

El Plan de Proyecto aprobado, para su ejecución define las siguientes fases del ciclo de vida:

1. Gestión del Proyecto
2. Ingeniería de Requisitos
3. Análisis del Sistema de Información
4. Diseño del Sistema de Información
5. Construcción del Sistema de Información
6. Pruebas de Sistema
7. Implantación del Sistema de Información
8. Aceptación del Sistema de Información
9. Mantenimiento Evolutivo del Sistema

Características principales del Sistema

Las características principales a las que da respuesta el sistema son las siguientes:

1. Gestión de solicitudes de ensayos clínicos:

El Sistema da solución al proceso de gestión de solicitudes de ensayos clínicos por parte de las entidades proponentes: Promotores y CROs.

2. Gestión de ensayos clínicos:

El sistema gestiona los ensayos clínicos, así como la información relacionada con ellos.

3. *Gestión de asignaciones de ensayos clínicos:*

El Sistema da solución al proceso de gestión de distribuciones de ensayos clínicos a los diferentes CEICs para su posterior evaluación y seguimiento por parte de éstos.

4. *Gestión de evaluaciones de ensayos clínicos*

El sistema da solución al proceso de gestión de evaluaciones de ensayos clínicos por parte de los CEICs.

5. *Gestión del seguimiento de ensayos clínicos*

El Sistema da solución al proceso de gestión del seguimiento de ensayos clínicos por parte de los CEICs.

6. *Gestión de la explotación de la información*

El Sistema da solución al proceso de gestión de la explotación de la información por parte de los CEICs y si así se requiere, de Promotores o CROs.

7. *Gestión del mantenimiento de datos maestros*

El Sistema da solución al proceso de gestión del mantenimiento de datos auxiliares, nombrados también datos maestros, necesarios para el correcto funcionamiento del Sistema.

8. *Gestión de la administración, seguridad y configuración*

El Sistema da solución al proceso de gestión de la seguridad, administración y configuración del Sistema.

9. *Gestión de notificaciones en ensayos clínicos*

El Sistema da solución al proceso de gestión de las diversas notificaciones, advirtiendo de la situación en la que se encuentran los ensayos clínicos a los diferentes agentes que intervienen en el proceso.

10. *Gestión de contratos de desarrollo de ensayos clínicos*

El Sistema da solución al proceso de gestión de contratos de desarrollo de ensayos clínicos en centros, requisito necesario para la realización de los mismos.

11. *Gestión de la seguridad del sistema*

El Sistema da solución al proceso de gestión de la seguridad del sistema.

El sistema es capaz de adaptarse al perfil del usuario concreto con el que se está trabajando en cada momento. Cada perfil está relacionado con unos accesos concretos y capacidades de actuación dentro del sistema

El sistema requiere de acceso autenticado mediante Certificado Digital del la FNMT Clase 2CA para cualquier usuario

12. Gestión de la configuración del sistema

El Sistema da solución al proceso de gestión de la configuración del sistema

13. Gestión de la administración electrónica

El sistema da solución a la gestión de la administración electrónica que el sistema debe implementar. En concreto:

- Firma electrónica.
- Pago telemático.
- Certificado digital.

14. Procedimiento de tramitación de Ensayos Clínicos

La gestión actual que se realiza de los ensayos clínicos responde a un procedimiento NO administrativo de tramitación.

Definición de la Arquitectura del Sistema

La arquitectura del sistema se divide en los siguientes niveles:

1. *Aplicación:* En este nivel estará el servidor de aplicaciones Jboss 4.0.5 GA que correrá sobre una JMV 1.5 y en él estará desplegada la aplicación. Aplicación que se dividirá a su vez en tres capas siguiendo el patrón de diseño MVC:

- *La capa Vista:* Es la capa con la que interactúa el usuario mediante un navegador web. Estará formada por páginas JSP que construirán una interfaz de usuario mediante HTML, JavaScript, AJAX y CSS. Esta capa se comunica directamente con la capa Controlador.
- *La capa Controlador:* Es la capa que responde a las peticiones de usuario aplicando la lógica de negocio y llamando de nuevo a la capa Vista para devolver al usuario una representación adecuada de los datos.
La lógica de negocio será llevada a cabo a través de clases de negocio y clases de acceso a datos que usarán las clases del modelo de datos (capa modelo).
- *La capa modelo:* Se compone de las clases del modelo de datos de diseño derivadas de las clases conceptuales obtenidas en la fase de análisis que a su vez derivan de los requisitos de almacenamiento identificados en la fase de captura de requisitos. Dichas clases se harán persistentes en una base de datos relacional mediante un mapeador objeto relacional.

2. *Persistencia*: En este nivel tendremos la conexión con el servidor de base de datos Oracle 10g que se realizará a través de Hibernate.
3. *Conexión con otros sistemas*: En este nivel se encuentra la conexión con la plataforma de administración electrónica de la Junta de Andalucía tanto @Firma como Pago Telemático y Port@firma. La conexión con @Firma requiere el uso de webservices. Y la conexión con el servidor de correo para el envío de avisos por email.

Así pues el sistema presentará los siguientes elementos físicos:

1. *Servidor de aplicaciones con Jboss 4.0.5 GA*: Servirá nuestra aplicación a internet y se conectará al resto de elementos cuando sea necesario.
2. *Servidor de base de datos Oracle 10g*: Como servidor de base de datos garantizará la persistencia de la información. Este servidor servirá sus conexiones a través de un Connection Manager propio de La Consejería.
3. *Servidor de correo*: Se usará para enviar emails de avisos por parte de nuestra aplicación. Implementará el protocolo SMTP y para conectarse a él se requerirá autenticación mediante usuario y una clave.
4. *Servidor de pago telemático*: La conexión con este servidor se realizará mediante HTTPS para garantizar la seguridad de los datos. El servidor se usará para realizar el pago del modelo 046. En determinado momento la conexión será a la inversa y será el servidor de pago telemático el que se conecte a nuestra aplicación para informar de que un pago determinado se ha completado correctamente.
5. *Servidor de @Firma*: Usado para la autenticación de los usuarios mediante Certificado Digital de la FNMT y para la firma de documentos por parte de usuarios externos al SSPA (Sistema Sanitario Público de Andalucía). La conexión con este servidor se realizará mediante Webservices sobre HTTPS.
6. *Servidor de Port@firma*: Usado para la firma de documentos por los usuarios del SSPA. La conexión con este servidor se realizará mediante HTTPS para garantizar la seguridad de la información. En determinado momento la conexión será a la inversa y el servidor de Port@firma el que se conecte a nuestra aplicación para informar de que determinado documento ha sido firmado.

Identificación de Requisitos de Diseño

Identificamos dos tipos de requisitos: los requisitos detectados en la fase de toma de requisitos que nos han llevado a definir la arquitectura anteriormente citada y los requisitos nuevos que surgen a partir de las decisiones de diseño tomadas en este punto.

Los requisitos detectados en la fase de toma de requisitos que nos han llevado a definir esta arquitectura son:

- El sistema requiere de herramientas de Administración Electrónica.

- El sistema requiere de autenticación mediante certificado digital para cualquier usuario.
- El sistema requiere de @Firma para la firma electrónica de documentos.
- El sistema requiere del siguiente entorno tecnológico.
- El sistema requiere de pago telemático. Modelo 046.

Identificación de Subsistemas de Diseño

Se realiza una división para agrupar las clases de cada subsistema según funcionalidad. Es decir, agrupar las clases de utilidad, lógica de negocio, del framework struts, etc.

De forma que queda la siguiente división en subsistemas:

- *es.juntadeandalucia.csalud.panakeia.dao*: Agrupación de paquetes de clases DAO. Se subdivide en paquetes según los subsistemas de análisis (administración, datos maestros, ensayos clínicos, etc.)
- *es.juntadeandalucia.csalud.panakeia.datos*: Paquete con las clases del modelo de datos sin subdividir según subsistemas por considerar que el número de clases es aceptable para un sólo paquete.
- *es.juntadeandalucia.csalud.panakeia.exception*: Paquete con las clases para tratar las excepciones de la aplicación.
- *es.juntadeandalucia.csalud.panakeia.struts.action*: Paquete con las clases Action de Struts. Se subdivide en paquetes según los subsistemas de análisis.
- *es.juntadeandalucia.csalud.panakeia.struts.form*: Paquete con los ActionForm de Struts. Se subdivide en paquetes según los subsistemas de análisis.
- *es.juntadeandalucia.csalud.panakeia.util*: Paquete de clases de utilidades. Se subdivide según los subsistemas de análisis.
- *es.juntadeandalucia.csalud.panakeia.vistaslistado*: Paquete de clases para mapear con hibernate las vistas de base de datos usadas para los listados de datos de la aplicación.

Descripción del Entorno Tecnológico

El sistema necesita la siguiente infraestructura tecnológica:

Infraestructura Hardware: Serán necesarios tres servidores de gran capacidad:

1. Servidor de aplicaciones J2EE. Se estima que deberá soportar unos 300 usuarios (30 de ellos accediendo de forma concurrente). Si se incrementa el número de usuarios se estimará que un 10% de ellos accederá de forma concurrente al sistema.

2. Servidor de Base de Datos. Se estima que deberá soportar en 200 y 400 ensayos clínicos nuevos por año, cada uno con unos 10 documentos asociados de unos 3Mbytes cada uno. Es decir entre 6Gbytes y 12Gbytes de incremento por año.
3. Servidor de Correo. Se estima que deberá enviar unos 100 emails diarios.

Infraestructura software:

1. El servidor de aplicaciones implantado será Jboss 4.0.5 GA ejecutado sobre una JVM Sun J2SDK 1.5
2. El servidor de base de datos implantado será Oracle 10g.
3. El servidor de correo puede ser cualquier servidor de correo que implemente el protocolo SMTP (RFC 2821).

Infraestructura de comunicaciones: La comunicación entre los servidores y entre servidor de aplicaciones y clientes se llevará a cabo a través de una red compatible con el protocolo TCP/IP.

Restricciones Técnicas

El sistema estará limitado a su ejecución sobre:

- JVM 1.5 o superior.
- Jboss 4.0.5 GA. Aunque en teoría pueda funcionar en otras versiones y otros servidores J2EE.
- Oracle 10g. (Actualmente en la Consjería de Salud se está utilizando Oracle 10.2.0.3). No se asegura la compatibilidad con versiones inferiores ni superiores aunque sí con distintas releases.

Planificación de Capacidades

Para el correcto funcionamiento del sistema se requieren las siguientes capacidades en el servidor de aplicaciones:

Almacenamiento: 200Mbytes de espacio en disco y 512Mbytes de RAM en el servidor de aplicaciones. Y 36Gbytes de espacio en el servidor de base de datos (suficiente espacio para 3 años según la peor estimación efectuada).

Procesamiento: Un microprocesador Pentium 4 Dual a 1,6 GHz para el servidor de aplicaciones.

Comunicaciones: Red de banda ancha.

Diseño de Interfaces con otros Sistemas

Interfaces de salida a otros sistemas

El sistema se conectará con los sistemas externos:

- Pago Electrónico (bidireccional): Se paga el modelo 046 mediante la librería SeviaTasas 5.1.1.
- @Firma v5 (bidireccional): Utilizando la interfaz de autenticación mediante webservices usando la librería Apache Axis v1.4.
- Portafirma v1.3.0: Accediendo a Portafirma mediante la URL especificada por la Consejería.
- Pascua: Mediante una vista materializada SQL en base de datos que se actualizará cada 31 de Diciembre.
- Servidor de Correo: Envío de emails mediante SMTP.

Interfaces de entrada desde otros sistemas

El sistema importará datos sobre los centros del Sistema de Información de Centros y Establecimientos Sanitarios (SICESS) a través de un dblink.

Además el sistema hará uso de la base de datos GENERAL de la Consejería de Salud para usar sus datos generales sobre provincias, comunidades autónomas y demás.

Conclusiones:

Panakeia se ha mostrado como un sistema eficaz de gestión, información y seguimiento de ensayos clínicos. En su desarrollo efectivo, se han invertido dos años de trabajo, en parte ocasionados por la necesidad de cumplir con el Sistema de Aseguramiento de Calidad, que ha permitido en cada momento saber los antecedentes del proyecto y recuperar información de lo realizado. Igualmente la documentación cumplimentada durante el desarrollo, permitiría la continuación del proyecto, ya sea en sus mejoras o en aquellas incidencias que pudieran ocurrir por personas distintas a las que las desarrollaron.

No obstante, se deben mencionar las siguientes debilidades del sistema:

- La utilización de Panakeia requiere de personal formado específicamente en su uso.
- La necesidad de acceso mediante certificado digital, impide el acceso de promotores no ubicados en España.
- La identificación de la relación laboral de las personas que deben tener acceso a Panakeia, determinando así su nivel de acceso, a veces es difícil de sistematizar.
- La firma digital de contratos, aún no está suficientemente aceptada como forma de refrendo de los mismos por las diferentes partes que lo deben suscribir (promotores, centros y entidades gestoras) y requiere de la correspondiente formación en su uso.

- Es necesario mejorar la navegación entre las diferentes utilidades que da el sistema (Gestión de solicitudes, ensayos, evaluaciones, etc.).
- Dada las diversas actuaciones que deben realizar cada uno de los agentes implicados, se requeriría al acceder al sistema que este mostrará la relación de tareas que cada uno de ellos debe realizar.

Con el objeto de dar respuesta a estas debilidades, se ha desarrollado un programa de Mantenimiento Evolutivo que dé respuesta a las mismas y a las sugerencias que los usuarios vayan realizando con el objeto de mejorar la aplicación.

Sevilla, 13 de marzo de 2010

Antonio Velázquez Martínez
Directos del Proyecto
Consejería de Salud
Junta de Andalucía