



REQUERIMIENTOS BPL PARA LA REVISION HISTOPATOLOGICA POR PARES O *PEER REVIEW*

DOCUMENTO Nº 11



SUMARIO

1.- Introducción.

2.- Requerimientos BPL.

3.- Cumplimiento de BPL del proceso de *peer review*.

4.- Conclusiones.



1.- INTRODUCCIÓN.

La evaluación histopatológica de muestras de tejidos es uno de los elementos clave de los estudios toxicológicos, contribuyendo sustancialmente a los resultados y conclusiones del estudio.

Debido a que la evaluación de las muestras de tejidos está basada en la opinión cualificada de los histopatólogos que examinan las preparaciones, es habitual que los laboratorios hayan implementado un proceso de revisión histopatológica por pares o *peer review*¹, mediante el cual un determinado número de preparaciones histológicas son evaluadas por un segundo patólogo. Este proceso es un medio para asegurar la calidad y la exactitud en la interpretación así como el mantenimiento de las buenas prácticas. Si bien la revisión “por pares” no es un requerimiento de los principios de BPL, la mayoría de las autoridades evaluadoras esperan que se haya llevado a cabo un cierto nivel de revisión. Este documento está relacionado con el proceso utilizado para organizar, llevar a cabo y registrar los resultados de esta reevaluación.

El proceso de *peer review* puede dar lugar a cambios en la interpretación de las preparaciones histológicas y en el informe del histopatólogo y, potencialmente, en los resultados y conclusiones del estudio. El objetivo de este documento es servir de guía a los patólogos, a la dirección de laboratorio, a los directores de estudio y al personal de garantía de calidad sobre cómo se debe planificar, gestionar, documentar e informar el proceso de *peer review* de histopatología para cumplir con los principios de BPL. Este documento complementa a la guía prevista en la sección 3.6.3.7 del documento 116 de la OCDE², que trata sobre la forma en que el proceso de *peer review* debería ser realizado.

Puede haber determinados estudios en los que el promotor requiera que algunas o todas las preparaciones histológicas sean sometidas a un proceso de *peer review* por parte de un histopatólogo en particular, debido a que sea un reconocido experto en un campo específico de patofisiología, o tenga experiencia en los efectos fisiológicos del producto de ensayo. Esta estrategia permite la uniformidad de la terminología e

¹ Ambos términos reutilizan indistintamente en este documento.

² *Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting Test Guidelines 451, 452 and 453.*



interpretación de los hallazgos en los diferentes estudios que investigan los efectos del mismo producto

Debido a que los expertos no siempre trabajan en un laboratorio BPL, no siempre es posible que el proceso de *peer review* se realice en un laboratorio que cumpla BPL.

2.- REQUERIMIENTOS BPL.

Cualquier requerimiento de realización del proceso de *peer review* en las instalaciones del laboratorio o por consultores externos debe estar claramente descrito en el protocolo, o en las modificaciones del mismo, que incluirá información sobre cómo el proceso de *peer review* se planificará, gestionará, documentará e informará. Debería también establecerse si la revisión se llevará a cabo de forma simultánea o retrospectiva. Si toda o parte de la información anterior está documentada en un PNT, se aceptará una referencia a la versión en vigor del mismo.

El protocolo del estudio o sus modificaciones deberán proporcionar un nivel de información tal que permita reconstruir cómo se han seleccionado los tejidos para el proceso de *peer review* y, a la vez, que dote de una flexibilidad suficiente para reaccionar ante hallazgos patológicos inesperados.

Si el patólogo seleccionado para realizar el proceso de *peer review* se encuentra alejado del centro donde se lleva a cabo el estudio no se requiere que sea designado formalmente como investigador principal. Dado que el patólogo revisor está interpretando y no generando nuevos datos, sería apropiado considerarlo como un científico colaborador. El director de estudio tiene la responsabilidad de asegurar que el proceso de *peer review* se lleve a cabo de acuerdo a los principios de BPL (ver párrafos primero y tercero del punto 3).

Los detalles acerca de la forma en que se llevó a cabo el proceso de *peer review* deberán estar documentados y archivados con el estudio. Estas actividades incluirán información sobre la identidad de los tejidos revisados, cuándo y por quien fueron revisados. No es necesario que se archiven las anotaciones del patólogo revisor.



Toda comunicación mantenida (correo electrónico, fax, actas de reuniones presenciales y telemáticas, etc.) entre el promotor, personal representativo del laboratorio y el patólogo revisor, relativa al proceso de *peer review*, deberá archivarse con el estudio.

A efectos de reconstrucción del estudio, se define, como dato primario, la documentación descrita en los dos párrafos anteriores. Las preparaciones histológicas originales evaluadas por el patólogo revisor proceden del sistema experimental y responden a la definición de especímenes, a pesar de lo cual, al ser necesarios para la reconstrucción de la fase histopatológica del estudio, las preparaciones y los correspondientes bloques deben ser archivados durante el mismo tiempo que los datos primarios.

Si todas o algunas de las conclusiones del patólogo revisor no coinciden con las del patólogo que realizó la evaluación inicial, se debe poner en marcha un proceso transparente, claro y sin sesgos con objeto de resolver sus diferencias. Este proceso debe estar previsto en los PNT del laboratorio.

Si las observaciones del patólogo revisor son significativamente diferentes de la interpretación original del patólogo del estudio, debe constar en el informe final una descripción de cómo se trataron estas diferencias y los cambios realizados a la interpretación original del patólogo del estudio.

Si, a pesar de seguir los procedimientos para resolver cualquier diferencia de opinión, no se puede alcanzar un acuerdo, deberá recurrirse a un experto independiente o a un panel de expertos para resolver la cuestión. Las conclusiones del experto/panel de expertos deberán quedar claramente especificadas en el informe final.

Cuando no haya diferencias significativas de opinión no será necesario informar en detalle los resultados del proceso de *peer review* en el informe de patología o en el informe final. Será suficiente con una declaración de que se realizó el proceso de *peer review* y de que el informe de patología recoge la conformidad con los resultados originales del patólogo.

No se requiere que el patólogo revisor firme el informe de patología o el informe final. Sin embargo, en ausencia de firma, se espera que el patólogo revisor firme la



declaración descrita en el párrafo anterior, que deberá archivarse con el estudio.

La identidad y los datos de filiación del patólogo revisor deben reflejarse en el informe final del estudio.

3.- CUMPLIMIENTO DE BPL DEL PROCESO DE *PEER REVIEW*.

El proceso de *peer review* puede dar lugar a cambios en la interpretación de los hallazgos histopatológicos que pueden influir en los resultados y conclusiones del estudio. En consecuencia, se espera que el proceso de *peer review* se realice en condiciones BPL. Por otra parte, para que el proceso de *peer review* tenga un valor científico, lo debe realizar una persona con la experiencia y cualificación adecuadas. Por tanto, pueden ser necesarios expertos reconocidos en determinados campos que no trabajen en instalaciones que cumplan BPL. Cuando se decida llevar a cabo el proceso de *peer review* en instalaciones no BPL, deberá justificarse y documentarse en el protocolo del estudio y en el informe final. Como alternativa, se debe considerar si resultaría más apropiado que el patólogo revisor realizara la evaluación en las instalaciones del laboratorio donde se está llevando a cabo el estudio. Así se evitaría tener que transferir las preparaciones histológicas y permitiría que el patólogo revisor realizara su trabajo en un entorno de BPL. En estas circunstancias, el patólogo revisor debe recibir formación y cualificación adecuadas en los procesos relevantes del laboratorio.

El director de estudio elaborará una declaración donde se especifique el nivel de cumplimiento de BPL del estudio. Si se selecciona un centro no BPL para el proceso de *peer review*, el director del estudio deberá dar conformidad de que el estudio ha sido realizado correctamente y que los datos son de calidad adecuada. Los elementos a considerar, como mínimo, son los siguientes:

1. Evidencias de la formación y experiencia del patólogo revisor.
2. Una revisión de los PNT del proceso de *peer review* o un acuerdo documentado de que el patólogo revisor utilizará los PNT del laboratorio.
3. Cadena de custodia de las muestras y documentación asociada.
4. Seguridad de las muestras y documentos mientras se encuentren en las instalaciones del patólogo revisor.
5. Validación de los sistemas informatizados, si procede.



6. Actividades de garantía de calidad que pueden incluir auditorías de las instalaciones, procesos y equipos del proceso de *peer review*.

Si el proceso de *peer review* se ha llevado a cabo en instalaciones no BPL debe quedar documentado en la declaración del director de estudio.

4.- CONCLUSIONES.

El proceso de *peer review* es un elemento importante para asegurar la calidad de la interpretación de los resultados del estudio, y puede tener un impacto significativo en el resultado final del mismo. Por lo tanto, es esencial que el proceso de *peer review* se planifique, realice, documente e informe de manera que no se comprometa la integridad del estudio y que se pueda reconstruir y verificar en su totalidad.

En el protocolo del estudio se debe contemplar el proceso de *peer review*. La documentación del proceso de *peer review* debe describir los tejidos y la documentación examinada por el patólogo revisor. El informe del proceso de *peer review* debe estar suficientemente detallado para permitir la reconstrucción del proceso y las observaciones realizadas.

Deben existir PNT que describan la forma de solventar las diferencias de interpretación entre ambos patólogos.

Cualquier diferencia de interpretación que de lugar a un cambio significativo en la interpretación inicial al del patólogo del estudio debe reflejarse en el informe final.

La identidad y la filiación del patólogo revisor deben figurar en el informe final del estudio.