

Buena práctica clínica en los ensayos clínicos: La documentación del ensayo clínico.

Carlos Baladrón Zorita, M.Eng., PhD
Coordinador de la Unidad de Apoyo a la
Investigación del Servicio de Cardiología
del HCUV



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO



icicor

Unidad de Apoyo a la Investigación del Servicio de Cardiología del HCUV



¿Por qué?

- Garantizar t
- Garantizar c
- Legislación

LEGISLACIÓN

– Investigación Biomédica

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

– Ensayos clínicos:

- REGLAMENTO (UE) No 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España

– Productos Sanitarios

- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.
- Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos.

– Estudios Posautorización

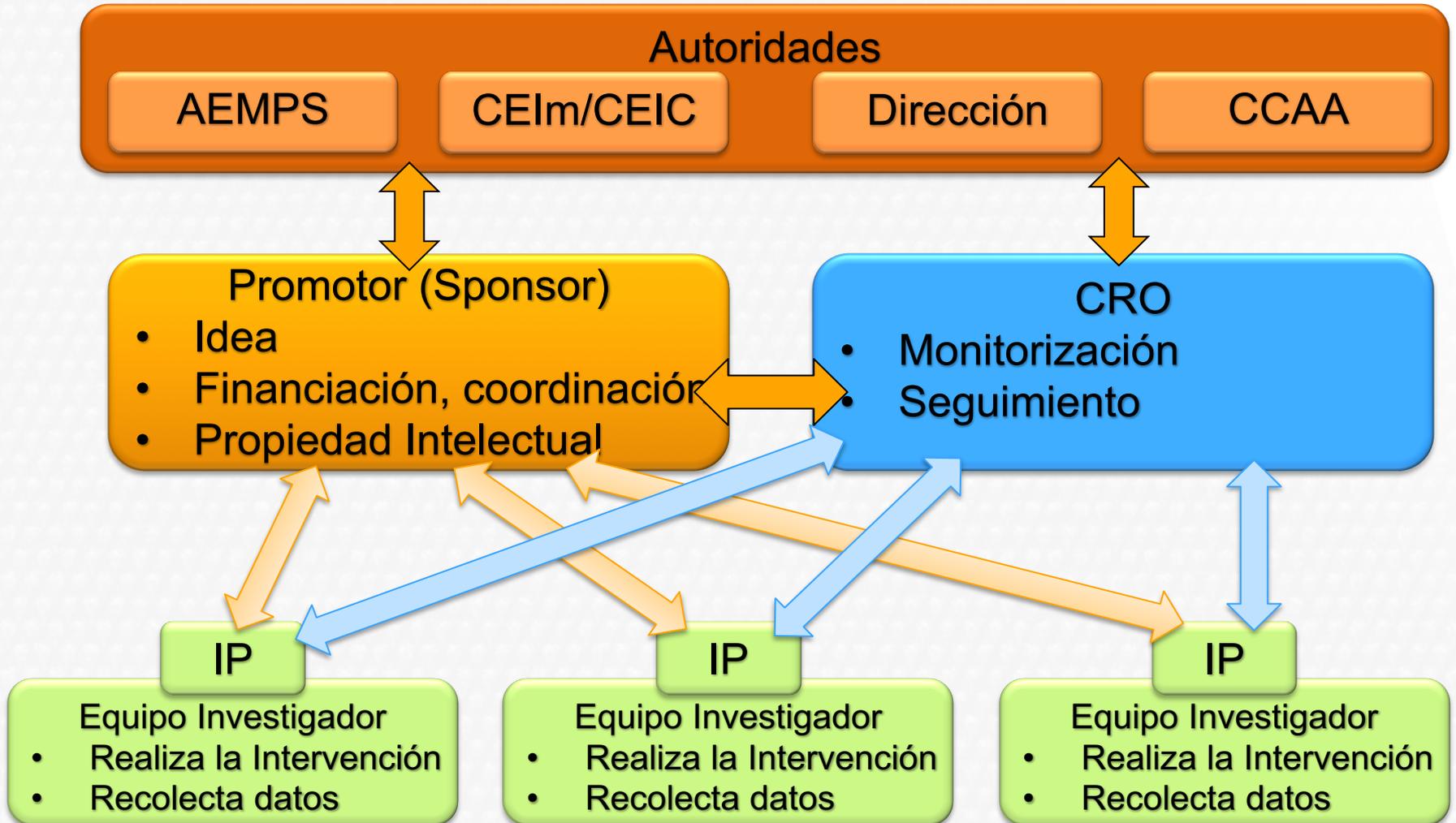
- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- Nuevas directrices sobre EPA: Tipos de estudios y Procedimientos administrativos

1. **INICIO de una Investigación Clínica**
2. EJECUCIÓN de una Investigación Clínica

INICIO DE UNA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Conceptos Básicos

2. Actores de un Estudio Clínico



Inicio de una Investigación Clínica

¿Qué se necesita para iniciar un proyecto de investigación clínica?

DEPENDE DEL TIPO DE PROYECTO

¿Qué tipo de permisos pueden ser necesarios?

- Dictamen favorable de un CEIm
- Resolución de autorización de la AEMPS
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- Póliza de Seguro

Inicio de una Investigación Clínica



Inicio de una Investigación Clínica

- Estudio clínico: investigación relativa a personas y medicamentos
 - Efectos, reacciones adversas, seguridad y eficacia

Caso más restrictivo: Ensayo Clínico

- Estudio clínico
- Diagnóstico, terapia, o seguimiento más allá de práctica clínica habitual
- Prescripción se decide al incluir al sujeto

- Dictamen favorable de un CEIm
- Resolución de autorización de la AEMPS
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- Póliza de Seguro

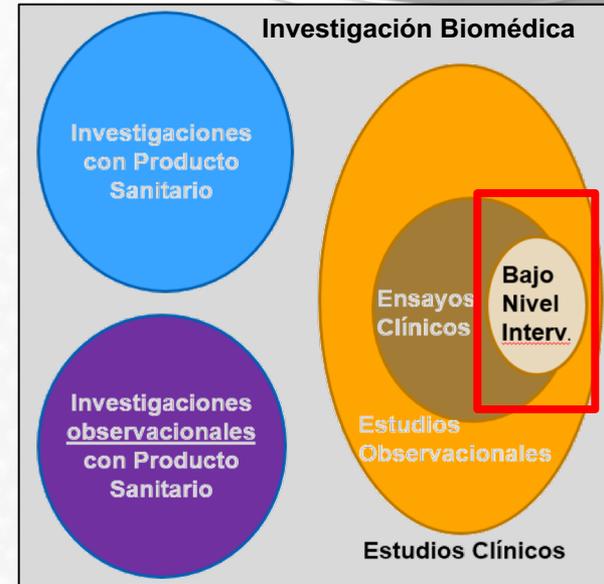


Inicio de una Investigación Clínica

¿Si es de bajo nivel de intervención?

- Medicamentos ya autorizados
- Riesgo/carga mínimo de procedimientos complementarios

- Dictamen favorable de un CEIm
- Resolución de autorización de la AEMPS
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- ~~Porcentaje de riesgo~~



Inicio de una Investigación Clínica

¿Si es Investigación con Producto Sanitario?

Sin marcado CE

“Las investigaciones clínicas con productos sanitarios se registrarán por los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo contemplados para ensayos clínicos”

- Dictamen favorable de un CEIm
- Resolución de autorización de la AEMPS
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- Póliza de Seguro



Inicio de una Investigación Clínica

¿Si es Observacional con Producto Sanitario?

- Ya tienen marcado CE.
- En condiciones normales y prestaciones atribuidas por el fabricante.

- Dictamen favorable de un CEIm
- ~~Resolución de autorización de AEMPS~~
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- ~~Política del Centro~~



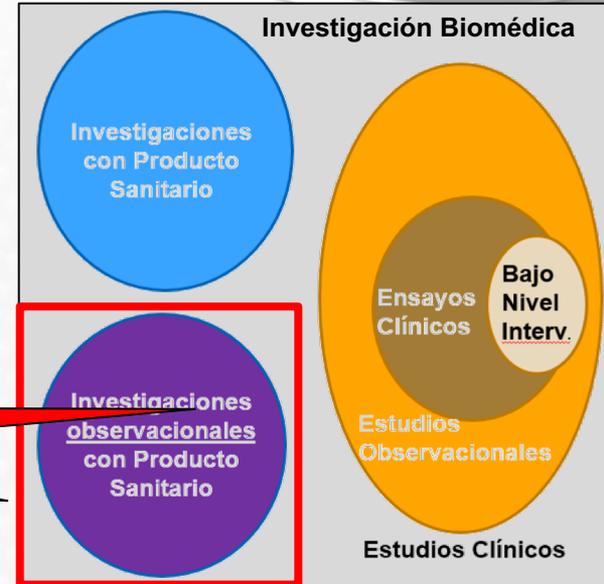
Inicio de una Investigación Clínica

¿Si es Observacional con Producto Sanitario?

- Ya tienen marcado CE.
- En ~~casos de~~ ~~productos~~

Intervención que modifica
práctica clínica habitual

- Dictamen favorable de un CEIm
- Notificación a la AEMPS
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- ~~Por el Centro~~



Inicio de una Investigación Clínica

¿Si es estudio observacional?



¡5 subtipos diferentes!





Clasificación Estudios

¿Diseño experimental u Observacional?

Experimental: Ensayo clínico

Observacional:

**No medicamento/s:
No-EPA**

¿Medicamento factor de exposición
fundamental investigado?

**Si medicamento/s:
Estudio posautorización**

Si: EPA-LA

¿Ligado a la autorización? ¿Lo pide la EMEA o la AEMPS?

Es iniciativa del promotor: EPA

No: EPA-OD

¿Estudio de seguimiento prospectivo?

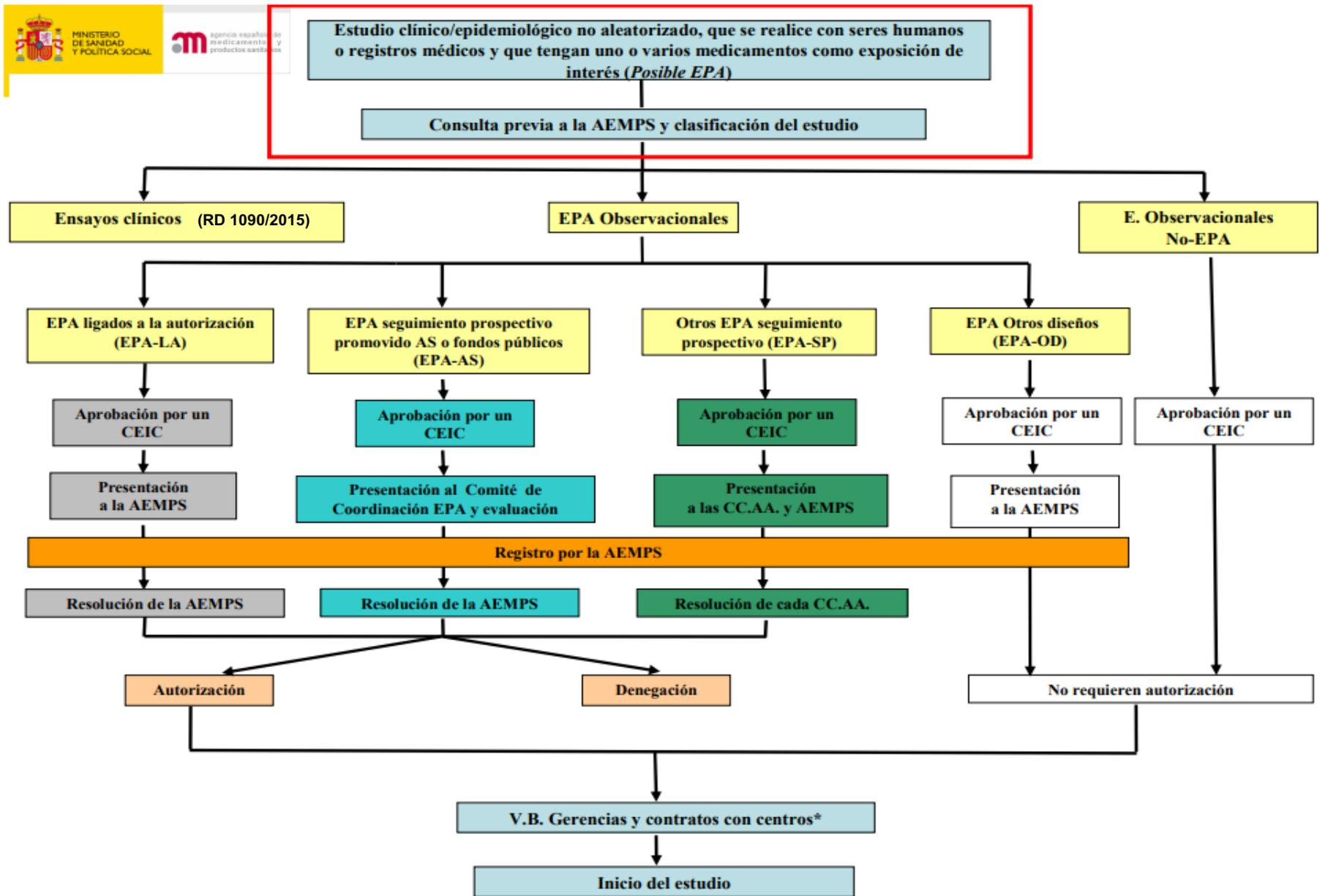
EPA Seguimiento prospectivo

Si: EPA-AS

¿Promovido AS? ¿Financiado fondos públicos?

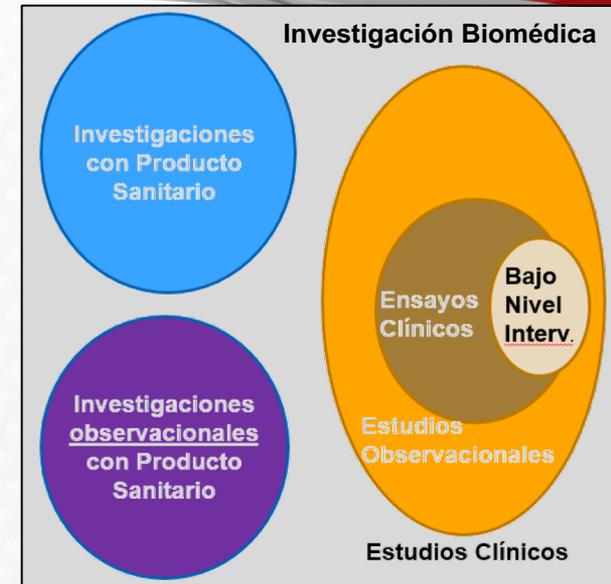
No: EPA-SP

Inicio de una Investigación Clínica



Inicio de una Investigación Clínica

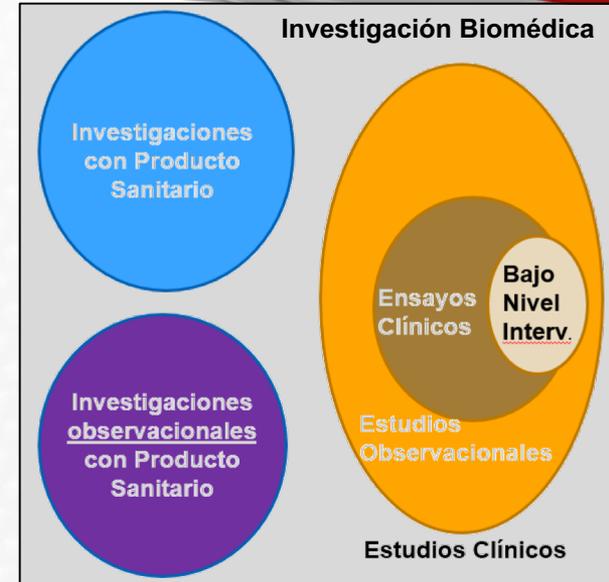
¿Si es Investigación con Procedimientos Invasivos?



- Dictamen favorable de un **CEI**
- Resolución de autorización de la **CCAA**
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- Póliza de Seguro

Inicio de una Investigación Clínica

¿Si es Investigación con Muestras Biológicas?



- Dictamen favorable de una **CEI**
- ~~Resolución de la Comisión de Bioética~~
- Conformidad de la Dirección del Centro (o Contrato Promotor-Centro)
- ~~Política de Centro~~

Inicio de una Investigación Clínica

Documentos Necesarios para Solicitud

Documentos Comunes:

- Carta de Presentación
- Autorización del Promotor al Solicitante
- Protocolo
- Manual del Investigador o Ficha Técnica de los medicamentos del ensayo
- Asesoramiento Científico y Plan de Investigación Pediátrica (Si proceden)
- Justificación del carácter de bajo nivel de intervención

Documentación para la AEMPS

- Autorización del Promotor del ensayo clínico previo o del Fabricante
- Expediente de Medicamento en Investigación (IMPD)
 - Sección de Calidad IMPD-Q (Investigational Medical Product Dossier, Quality Part)
 - El resto, si procede y contiene información distinta al Manual del Investigador
- Documentación de cumplimiento de normas de correcta fabricación
- Expediente de Medicamentos no en Investigación (NIMPD, NIMPD-Q) (Si procede)
- Etiquetado del medicamento
- Justificante de pago de tasa

Documentación para el CEIm

- Procedimientos y material de reclutamiento
- Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado
- Idoneidad de los investigadores (firmado por el promotor)
- Para cada centro:
 - CV del IP
 - Idoneidad de las instalaciones (firmado por dirección del centro)
 - Prueba de la cobertura del seguro
 - Memoria económica
 - Justificante del pago de tasa del CEIm

Inicio de una Investigación Clínica

Documentos Necesarios

Protocolo: objetivos, hipótesis, metodología, población.

- Página de firmas de Investigadores
- Cuaderno de Recogida de datos
- Resumen
- Esquema de Diseño
- Población de Estudio. Criterios de Inclusión y Exclusión
- Esquema de visitas y Evaluaciones

Manual del Investigador: evidencia científica y descripción del producto en investigación

- Compendio de conocimientos científicos y ensayos previos sobre el producto en investigación
- Si se trata de un medicamento: dosis, posología, métodos de administración, procedimientos de seguridad, etc.
- Si se trata de un producto sanitario: instrucciones de uso, variantes, dimensiones, componentes, etc.

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

- Enfocado al paciente - Lenguaje lo menos técnico posible
- Objetivo del estudio
- Implicación del paciente (pruebas, calendarios, procedimientos, etc.)
- Riesgos y Beneficios potenciales
- Implicaciones Legales: protección de datos, alcance, revocación, etc.

1. INICIO de una Investigación Clínica
- 2. EJECUCIÓN de una Investigación Clínica**

EJECUCIÓN DE UNA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ejecución de una Investigación Clínica

Documentos en el Archivo Investigador: Recopila todos los documentos anteriores, y sus correspondientes actualizaciones.

Equipo Investigador	
CV FIRMADO y FECHADO	Todos
Certificado de formación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC – GCP)	Todos
Declaración de Conflicto de Intereses	IP y Co-Is
Delegación de Responsabilidades - Delegation Log <ul style="list-style-type: none">• Listado de personas y tareas asignadas.• Roles: Investigador Principal, Co-Investigadores, Enfermeros, Coordinadores, roles especiales.	Único
Certificados de Entrenamiento – Training Logs	Todos, uno por cada sesión
Centro	
Laboratorio: Certificados de Calidad, Rangos	
Dispositivos: Certificados de Calibración y Mantenimiento	

Ejecución de una Investigación Clínica

Documentos de Pacientes

Consentimiento Informado	Todos
CRD (Cuaderno de Recogida de Datos) / CRF (Case Report Form)	Normalmente, Electrónico y anonimizado
Documentos Fuente: <ul style="list-style-type: none">• Documento oficial en el que aparece el dato copiado al CRD	HCE o firmados
Registro de pacientes: <ul style="list-style-type: none">• Asigna un código de anonimización a cada paciente	Único de cada centro
Registro de Screening: <ul style="list-style-type: none">• Candidatos estudiados y reporte de criterios que no cumplen	Opcional, único de cada centro
Acontecimientos Adversos Graves (SAE – Severe Adverse Events): <ul style="list-style-type: none">• Formularios de comunicación de SAEs• Informes y documentación relativa a SAEs	

Ejecución de una Investigación Clínica

Documentos de Producto en Investigación

Instrucciones de preparación, dispensación y almacenamiento	Inicial
Gestión de Envíos: formularios de recepción, devolución, destrucción, almacenamiento.	
Recuento de producto por paciente, formularios de dispensación	
Otros	
Registro de monitorización, notificaciones de visita y resultados	
Desviaciones de protocolo	
Formularios de apertura del ciego	
Newsletters	
Correspondencia y notificaciones relevantes	
Tratamiento de muestras	
Específicos de cada estudio	

Ejecución de una Investigación Clínica

Consentimiento informado

- Rellenado a mano de puño y letra por el paciente:
 - Su nombre
 - Nombre del médico que lo obtiene
 - Fecha y firma
- El investigador que recluta, escribe de su puño y letra su nombre, fecha y firma
- Dos copias completas: paciente y centro
- El investigador que recluta debe ser co-investigador del estudio
- En la Historia Clínica del paciente se debe documentar el proceso de consentimiento:
 - Nota de inclusión
 - Realizada por el mismo médico que firma el consentimiento
 - Tiene que incluir, EXPLICITAMENTE:
 - Que en fecha F se ha producido una reunión cara a cara.
 - Que se ha entregado la hoja de información al paciente
 - Que se han explicado verbalmente los detalles
 - Que se ha dado tiempo para leer la hoja de información
 - Que se han contestado sus preguntas
 - Que en fecha F se ha firmado el consentimiento
 - Versión del consentimiento y versión del protocolo
 - Explicación y justificación de cualquier desviación del proceso. E.g.: (el consentimiento lo obtiene otro médico, se ha firmado por error una versión antigua, etc.)

Ejecución de una Investigación Clínica

Documentos Fuente

- **Documentos oficiales que recogen cada dato introducido en el CRD.**
 - **Historia Clínica, analíticas, informes de imagen, etc.**
- **Cada dato introducido en el CRD DEBE tener un documento fuente asociado en el que aparezca el valor.**
 - **Monitorizar: comprobar que cada dato del CRD se ha extraído correctamente de un documento fuente.**
- **El documento fuente puede ser la HISTORIA ELECTRÓNICA, directamente en el ordenador.**
 - **Si es copia impresa: firmadas por el investigador que obtiene el documento.**
- **Otros documentos fuentes: cuestionarios rellenos por el paciente, o worksheets que se van completando en papel.**
- **En las analíticas, si algún valor sale fuera de rango, el investigador debe valorar si la desviación es o no es clínicamente significativa.**

Ejecución de una Investigación Clínica

Anotaciones, firmas y fechas

- Para hacer correcciones en documentos:
 - **NUNCA TACHAR, NI BORRAR, NI TIPEX**
 - La corrección debe permitir ver lo que había escrito previamente:
 - Línea horizontal tachando el error
 - Incluir la corrección al lado
 - Junto a la corrección, iniciales, fecha y firma del corrector.
- Fechas y firmas: siempre en la fecha **EN LA QUE SE REALIZA LA FIRMA:**
 - Ejemplo:
 - Un consentimiento se firma el día X
 - La nota de inclusión en la Historia Clínica se hace al alta dos días después.
 - La historia clínica se imprime, se firma y archiva un mes después
 - La historia médica tendrá la fecha en la que se hizo el informe, en el párrafo que documenta la inclusión aparecerá una fecha diferente (coincide con la firma del consentimiento), y la firma será en una tercera fecha distinta.
- **TENTACIÓN:** poner al informe la fecha de la firma del consentimiento y firmar en la misma fecha.
- Se denomina *Backdating* y es una mala práctica.

Buena práctica clínica en los ensayos clínicos: La documentación del ensayo clínico.

Carlos Baladrón Zorita, M.Eng., PhD
Coordinador de la Unidad de Apoyo a la
Investigación del Servicio de Cardiología
del HCUV



Inicio de un Estudio Clínico

1. ¿Qué se necesita para iniciar un Ensayo Clínico?

- Del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos:

“Solo se podrá iniciar un ensayo clínico objeto de esta regulación cuando el CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que se cumplen la totalidad de las siguientes condiciones:”

- Ética y metodológicamente correcto.
- Los beneficios justifican los riesgos.
- Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada sujeto.
- Se respetan los derechos del sujeto y se protegen sus datos personales (RGPD 2018).
- Ensayo diseñado para minimizar dolor, incomodidad y riesgo.
- Atención sanitaria y decisiones médicas son responsabilidad de un profesional sanitario de acuerdo a sus competencias.
- Se facilita a los sujetos datos de contacto para obtener información adicional.
- No se ejerce en el sujeto influencia ninguna para que participe en el ensayo.
 - Incluyendo contraprestación económica
 - Admitidos reintegros de gastos. Situaciones especiales, compensación por molestias.
- Se ha contratado un seguro específico.
 - Si es de bajo nivel de intervención, puede bastar con el seguro asistencial.

Conceptos Básicos

1. Tipos de proyectos de investigación:

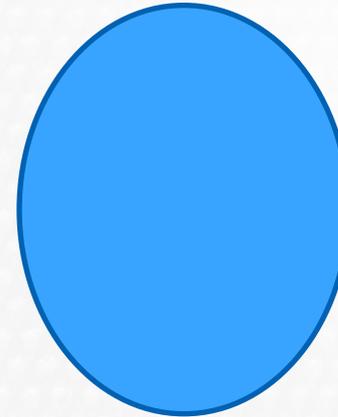
- **Estudio clínico.** Toda investigación relativa a personas y medicamentos destinada a:
 1. Descubrir efectos
 2. Identificar cualquier reacción adversa
 3. Estudiar seguridad y eficacia
- **Ensayo clínico.** Un *estudio clínico* que cumple que...
 1. Estrategia terapéutica que no forma parte de la práctica clínica habitual, o...
 2. Diagnóstico y seguimiento más allá de la práctica clínica habitual, o...
 3. La decisión de prescribir los medicamentos se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico
- **Estudio observacional.** Un estudio clínico distinto de un ensayo clínico.
- **Ensayo clínico de bajo nivel de intervención:** Un ensayo clínico...
 - Los medicamentos ya están autorizados.
 - Y se utilizan de conformidad con los términos de la autorización, o...
 - se basa en pruebas y datos científicos publicados sobre su seguridad y eficacia
 - Los procedimientos complementarios entrañan riesgo o carga adicional mínimo comparado con la práctica clínica habitual



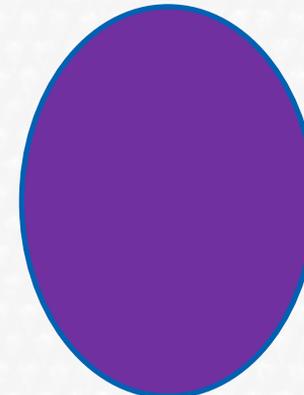
Conceptos Básicos

1. Tipos de proyectos de investigación:

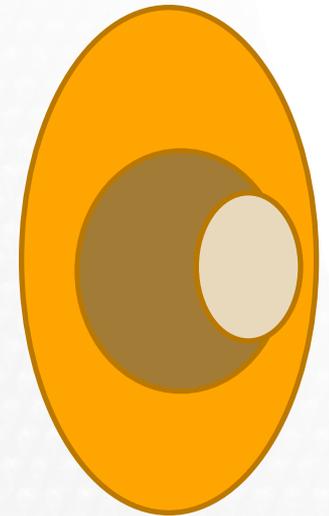
- **Investigación con producto sanitario.** Investigación clínica con productos sanitarios sin marcado CE con los objetivos:
 1. Verificar que las prestaciones corresponden a las atribuidas por el fabricante.
 2. Determinar efectos secundarios y evaluar riesgos en relación con las prestaciones atribuidas al producto.
 3. Investigar la utilización de los productos en una indicación diferente a las autorizadas.
- **Investigación observacional con producto sanitario.** Investigación clínica con productos sanitarios que:
 1. Ya tienen marcado CE.
 2. En condiciones normales de utilización.
 3. Prestaciones coinciden con las atribuidas por el fabricante.



Investigaciones con Producto Sanitario



Investigaciones observacionales con Producto Sanitario

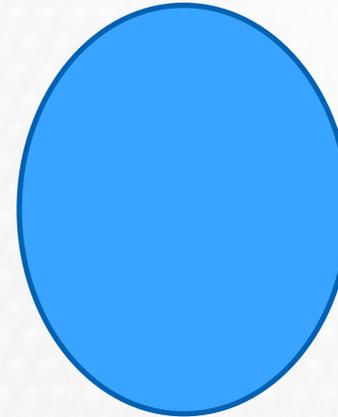


Estudios Clínicos

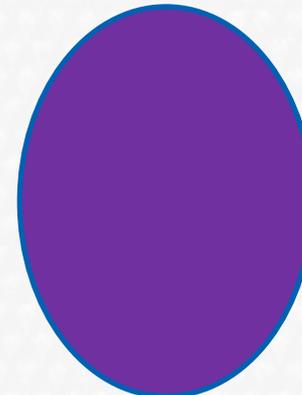
Conceptos Básicos

1. Tipos de proyectos de investigación:

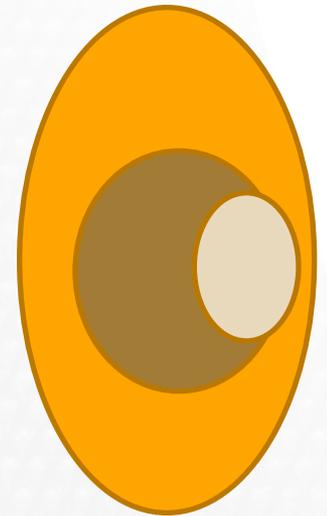
- Investigación con procedimientos invasivos. Toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado.
- Investigación con muestras biológicas



Investigaciones
con Producto
Sanitario



Investigaciones
observacionales con
Producto Sanitario



Estudios Clínicos

Conceptos Básicos

2. Actores de un Estudio Clínico

- **Promotor**: Individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico.
- **Investigador**: Persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.
- **Investigador principal**: Investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.
- **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.
- **Monitor**: Profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo.

Promotor
Iniciar, Gestionar, Organizar

Investigador:
Realizar

Investigador Principal:
Responsable de un
Equipo Investigador

CRO:
Organización que realiza
funciones del promotor

Monitor:
Seguimiento directo
del Ensayo

Ejecución de una Investigación Clínica

Ciclo de Vida

