INICIACIÓN A LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Javier Amado Bouza y Lara Pena Bello

Unidade de Apoio á Investigación
Hotel de Pacientes 7º Andar – As Xubias 84 – 15006 A Coruña
uai.coruna@sergas.es
Tel. 981178217 – Ext. 298468

inibic instituto de investigación biomédica de a coruña

FUNDACIÓN PROFESOR NOVOA SANTOS

SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Xerencia de Xestión Integrada A Coruña

ÍNDICE

- BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS
- ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN
- LOS ENSAYOS CLÍNICOS
- AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO
- DOCUMENTACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO
- CEI/CEIm
- LA UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

- La Guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonization, ICH www.ich.org) es una Norma Internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de seres humanos.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

El cumplimiento de esta norma **asegura** públicamente la **protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos** que participan en el ensayo de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki, así como también asegura la **credibilidad de los datos obtenidos** en un ensayo clínico.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

- **Ámbito de aplicación**
  - Ensayos con seres humanos
- **Ámbito geográfico**
  - Aceptada en: Japón, EEUU, Unión Europea, Australia, Canadá, Países Nórdicos y OMS.

BPC - PRINCIPIOS

1) Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y ser coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente.
2) Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.
3) Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
4) La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.

BPC - PRINCIPIOS

5) El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

6) El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado.

7) Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.

8) Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.

9) Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.

BPC - PRINCIPIOS

10) Toda la información del ensayo clínico deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas.

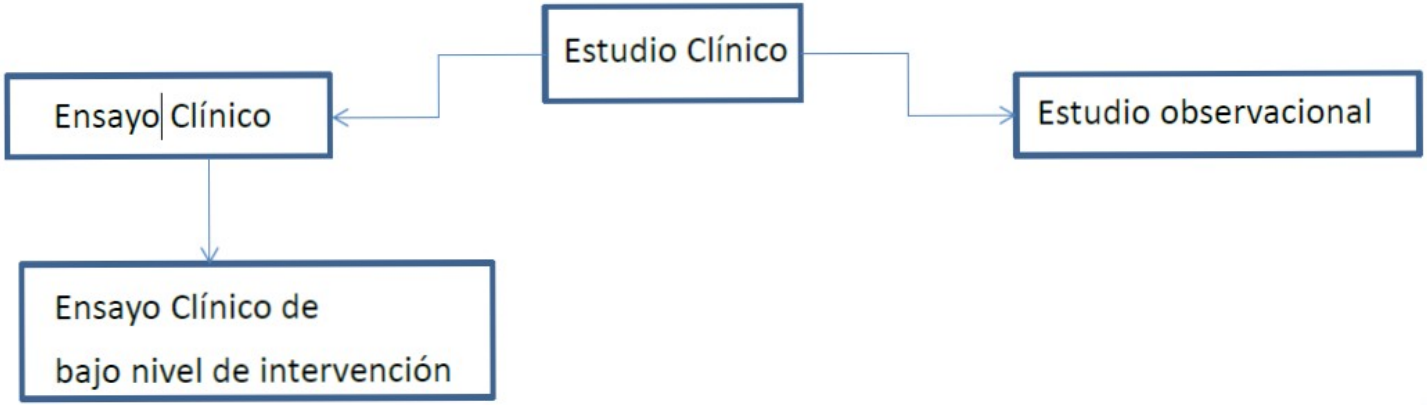
11) Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.

12) Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

13) Se implantarán sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

¿QUÉ ES UN ESTUDIO CLÍNICO?



ENSAYOS CLÍNICOS

¿QUÉ ES UN ENSAYO CLÍNICO?

- ESTUDIO CLÍNICO QUE CUMPLE ALGUNA DE ESTAS TRES CONDICIONES:

  A) Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

  B) La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

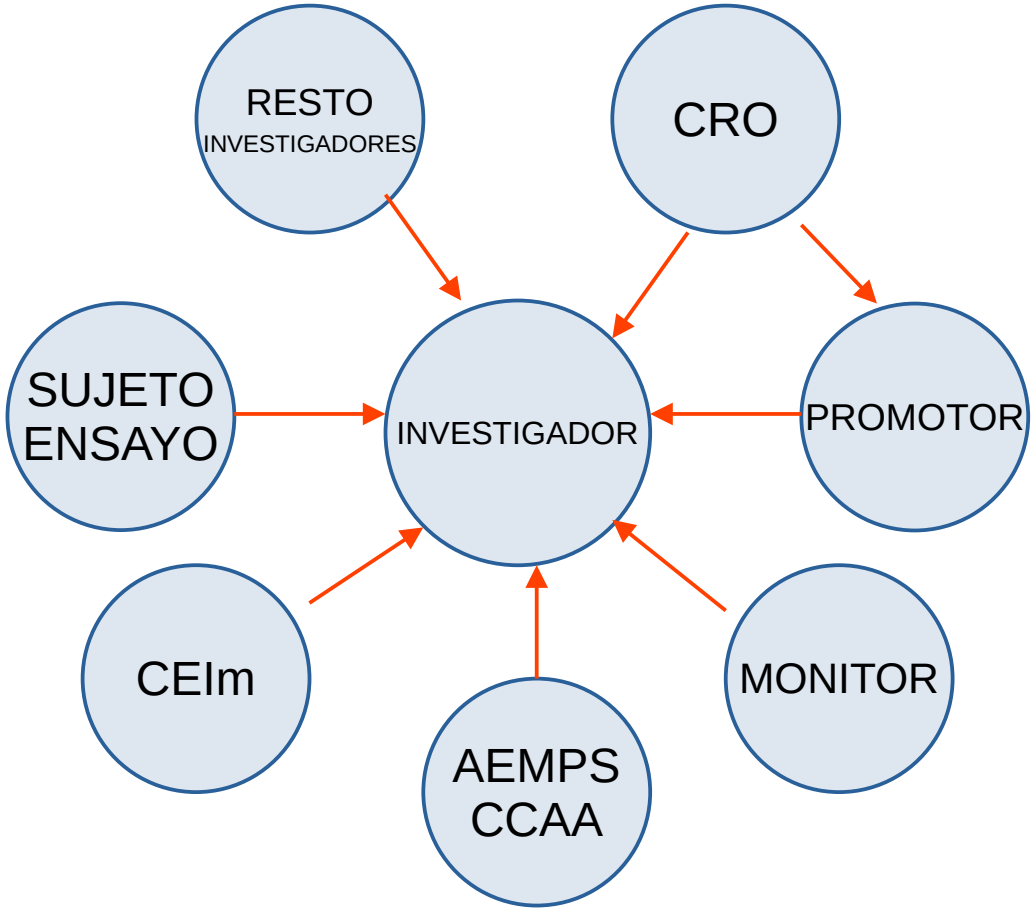
  C) Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van mas allá de la práctica clínica habitual.

ENSAYOS CLÍNICOS

- ASPECTOS FUNDAMENTALES DEL ENSAYO CLÍNICO

- Éticamente correcto
- Metodológicamente adecuado
  - Diseño adecuado
  - Objetivos concretos
  - Análisis estadístico preestablecido adecuado
- Cumplir con los requerimientos legales vigentes

AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO



AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO

- PROMOTOR
  - Individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico.

- PROMOTOR – INVESTIGADOR
  - Individuo que inicia y realiza, solo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el medicamento en investigación se administra, dispensa, o utiliza por un sujeto.
  - Las obligaciones de un promotor-investigador abarcan tanto las de promotor como las de investigador.
  - Pueden ser la misma persona

AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO

- OBLIGACIONES DEL PROMOTOR
  - Control y garantía de calidad
  - Organización de Investigación por contrato (CRO)
  - Pericia médica
  - Diseño del ensayo
  - Dirección del Ensayo, manejo de datos y preparación de documentos
  - Selección del Investigador
  - Asignación de las responsabilidades y funciones
  - Indemnización a los sujetos e investigadores
  - Financiación
  - Notificación solicitud a las autoridades reguladoras
  - Confirmación de la evaluación por el CEIm

AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO

- OBLIGACIONES DEL PROMOTOR
  - Información sobre los productos en investigación
  - Fabricación, envasado, etiquetado, y codificación de los productos en investigación
  - Suministro y manejo del producto en investigación
  - Acceso a los documento
  - Notificación de sospechas de Reacciones Adversas Graves
  - Monitorización
  - Auditorías e Inspecciones
  - Finalización prematura o suspensión del ensayo
  - Informe de ensayo clínico

AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO

- INVESTIGADOR
  - Persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos
- INVESTIGADOR PRINCIPAL
  - Es quien dirige la realización del ensayo y firma en unión del promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él. La condición de promotor y la de investigador principal pueden concurrir en la misma persona física.
- INVESTIGADOR COLABORADOR
  - Cualquier miembro del equipo del ensayo clínico que esté designado y supervisado por el investigador en un centro de investigación para realizar procedimientos relevantes y/o tomar decisiones importantes relacionados con el ensayo.
- INVESTIGADOR COORDINADOR
  - Investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un ensayo multicéntrico.

AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO

- RESPONSABILIDADES DEL IP
  - Firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo
  - Conocer las propiedades de los medicamentos en investigación
  - Garantizar que el Consentimiento Informado se recoge de conformidad con la legislación vigente
  - Recoger, registrar, y notificar los datos de forma correcta y veraz
  - Comunicar los acontecimientos adversos según instrucciones del protocolo
  - Comunicar inmediatamente al promotor las desviaciones graves del protocolo
  - Garantizar que todas las personas implicadas garantizarán la confidencialidad y la protección de datos de todos los participantes en el ensayo
  - Informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo
  - Corresponsabilizarse con el promotor de elaborar el informe final, dando su acuerdo con su firma

AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO

- FORMULARIO DE DELEGACIÓN DE TAREAS

Promotor:	**Centro:**
Código de Protocolo:	**Investigador Principal:**

NOMBRE Y ROL *(Investigador Principal, Sub-Investigador, Enfermero/a, Coordinador, Farmacéutico)*	**INICIALES**	**FIRMA**	**RESPONSABILIDADES ASIGNADAS***	**PERÍODO**	**FIRMA IP**	**FECHA DE FIRMA IP**

Al final del estudio confirmar que todas las fechas y personal detallados arriba son correctos.

*1-Consentimiento Informado; 2-Evaluación Criterios Inclusión/Exclusión; 3- Examen Físico; 4-Evaluación Médica (Acontecimientos Adversos, Medicación Concomitante...); 5-Completar y firmar CRD; 6-CRD/Resolución y firma de queries; 7-Recepción y almacenamiento del Producto en Investigación; 8-Dispensación; 9-Contabilidad del Producto en Investigación; 10-Aleatorización; 11-Toma y manejo de muestras; 12-Otros (especificar)

Nombre y firma del Investigador Principal

Fecha:

AGENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO

- COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (CEI)

Órgano Independiente y de composición multidisciplinar, cuya finalidad es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía publica al respecto mediante un dictamen respecto a la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta puntos de vista de personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes.

- AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

Incluye tanto las autoridades que revisan los datos preclínicos y clínicos proporcionados y que determinan si los datos aportados son suficientes para permitir que un nuevo medicamento sea comercializado, como aquéllas que realizan inspecciones o recogen información sobre la seguridad de los medicamentos en investigación.

AGENTES DE UN 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. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurran en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador
- SUJETO DEL ENSAYO
  - Persona que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación o bien como control
- 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.

DOCUMENTACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Documentos Esenciales:

Antes de comenzar la fase clínica del ensayo

I – Manual del Investigador.

II – Protocolo del Ensayo Clínico y Enmiendas al Protocolo, si procede.

III – Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado.

IV – Otros Documentos .

Durante el desarrollo clínico del ensayo: Informe de monitorización, CRDs

Después de finalizar el ensayo: Informe Final sobre resultados del Ensayo

DOCUMENTACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Documentación

Todos los registros, en cualquier formato, que describan o registren los métodos, la realización y/o los resultados de un ensayo, así como los factores que pueden afectarlo y las acciones realizadas.

Documentos Esenciales

Documentos que individual o colectivamente permiten la evaluación de la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos

Documento Fuente

Documentos originales, datos y registros (historias clínicas, gráficas clínicas y administrati**v**as, informes de laboratorio, diarios de los sujetos o cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos,...)

DOCUMENTOS ESENCIALES

Antes del comienzo de la fase clínica del ensayo

I- MANUAL DEL INVESTIGADOR

- Conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación cuyo objetivo es proporcionar información para facilitar la comprensión y cumplimiento del protocolo (dosis, frecuencia/intervalo de dosificación, métodos de administración, monitorización de seguridad). Proporciona información para apoyar el manejo clínico de los sujetos del ensayo.

- El manual del investigador se actualizará cada vez que se disponga de información nueva y pertinente sobre seguridad y será revisado por el promotor al menos una vez al año.

- Si el producto en investigación está comercializado, en alternativa al manual del investigador se puede proporcionar la Ficha Técnica del producto

DOCUMENTOS ESENCIALES

Antes del comienzo de la fase clínica del ensayo

II- PROTOCOLO

- Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.

- Modificación sustancial: es todo cambio de cualquier aspecto del ensayo clínico que se realice tras la notificación de la decisión sobre la autorización del ensayo clínico y que pueda tener repercusiones importantes en la seguridad o los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico

DOCUMENTOS ESENCIALES

- Estructura recomendada en la ICH BPC

1. Información General
2. Antecedentes/Justificación
3. Objetivo y Finalidad del Ensayo
4. Diseño
5. Selección y Retirada de sujetos
6. Tratamiento de sujetos
7. Valoración de la eficacia
8. Valoración de la seguridad
9. Estadística
10. Acceso directo a los datos/Documentos Fuente
11. Control de Calidad y Garantía de Calidad
12. Ética
13. Manejo de los Datos y Archivo de Registros
14. Aspectos Financieros/Seguro
15. Política de Publicación
16. Suplementos

DOCUMENTOS ESENCIALES

Antes del comienzo de la fase clínica del ensayo

III- HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (HIP)

- Documento impreso que incluye información sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico en cuestión
- Este documento es entregado al sujeto y complementa la discusión/explicación por parte del investigador
- La información que se dé al sujeto de ensayo será completa, sucinta, clara, pertinente y comprensible para una persona lega.

DOCUMENTOS ESENCIALES

Antes del comienzo de la fase clínica del ensayo

III- CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI)

- Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su decisión de participar en un ensayo determinado después de haber sido informado debidamente de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión de participar del sujeto. Es un documento escrito firmado y fechado y su obtención debe quedar reflejada en un documento fuente (HC)
- Disposiciones especiales para los siguientes grupos:

- Consentimiento informado en ensayos clínicos por grupos.
- Ensayos clínicos con sujetos incapaces
- Ensayos clínicos con menores
- Ensayos clínicos con mujeres embarazadas o en período de lactancia
- Disposiciones nacionales suplementarias
- Ensayos clínicos en situaciones de urgencia

DOCUMENTOS ESENCIALES

- Áreas a cumplimentar:
  - **A cumplimentar por el PACIENTE**
  - **A cumplimentar por el INVESTIGADOR**
- Se rellenan 2 copias:
  - 1 copia para el PACIENTE
  - 1 copia para el INVESTIGADOR

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL ESTUDIO	Temocilina vs meropenem para el tratamiento de la bacteriemia por Enterobacterales resistentes a cefalosporinas de tercera generación: ensayo aleatorizado y pragmático
CODIGO DEL ESTUDIO	ASTARTE Versión 1.0 de 13 de marzo de 2020

Yo,..... (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el ensayo clínico.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del ensayo clínico:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Presto mi conformidad para participar en este ensayo clínico y doy mi consentimiento para el acceso a los datos y utilización de los mismos en las condiciones detalladas en este documento.

Firma del paciente Fecha de la firma _____

Nombre y apellidos del paciente_____

Firma del profesional sanitario informador Fecha de la firma_____

Nombre y apellidos del profesional sanitario informador_____

DOCUMENTOS ESENCIALES

Antes del comienzo de la fase clínica del ensayo

IV- OTROS DOCUMENTOS

- Aspectos financieros del ensayo
- Certificado del Seguro
- Contratos firmados entre las diferentes partes: Investigador/Centro/Promotor/CRO
- Composición del Comité Ético que evaluó el estudio junto con su autorización.
- Autorización del protocolo por la autoridad reguladora
- CV del personal del estudio y certificado de BPC.
- Valores /Rangos normales de los procedimientos médicos/de laboratorio/técnicos/pruebas
- Modelo de las etiquetas que llevarán los medicamentos en investigación
- Instrucciones para el manejo de los medicamentos en investigación
- Registro del envío de la medicación
- Procedimiento de decodificación en los ensayos enmascarados
- Lista maestra de aleatorización
- Informe de monitorización previa al ensayo y de la visita de inicio.

DOCUMENTOS ESENCIALES

Durante el desarrollo del ensayo clínico

– Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

- Documento impreso, óptico o electrónico para registrar toda la información de cada sujeto del ensayo requerida por el protocolo para ser comunicada al promotor.

PERIODO BASAL:

Fecha nacimiento: Sexo: Raza:

ANAMNESIS Y ANTECEDENTES PERSONALES

DIAGNOSTICO	

ANTECEDENTES FAMILIARES:

EXPLORACION FISICA

Peso(Kg): Talla(cm): Temperatura(°C):

IMC:

	TA Sistólica	TA Diastólica	Frec. cardíaca
Decúbito supino			

DOCUMENTOS ESENCIALES

Después de finalizar el ensayo

- Documentos que van siendo completados durante el ensayo clínico. Tras la finalización del mismo han de permanecer en el archivo debidamente completos, firmados y fechados.
- Notificación de la Finalización del Ensayo a la Autoridad competente (AEMPS) y CEIm que realiza el Promotor en el plazo máximo de 15 días naturales.
- Informe de Visita de Cierre.
- Contabilización de los medicamentos en investigación en el centro.
- Lista completa de los códigos de identificación de los sujetos.
- Informe del estudio clínico.

Independientemente del resultado del ensayo clínico, en el plazo de un año a partir de la finalización de un ensayo clínico (LPLV, última visita del último participante) en todos los Estados miembros implicados, el promotor enviará a la base de datos de la UE un resumen de los resultados del ensayo clínico. También enviará una copia al CEIm y la AEMPS

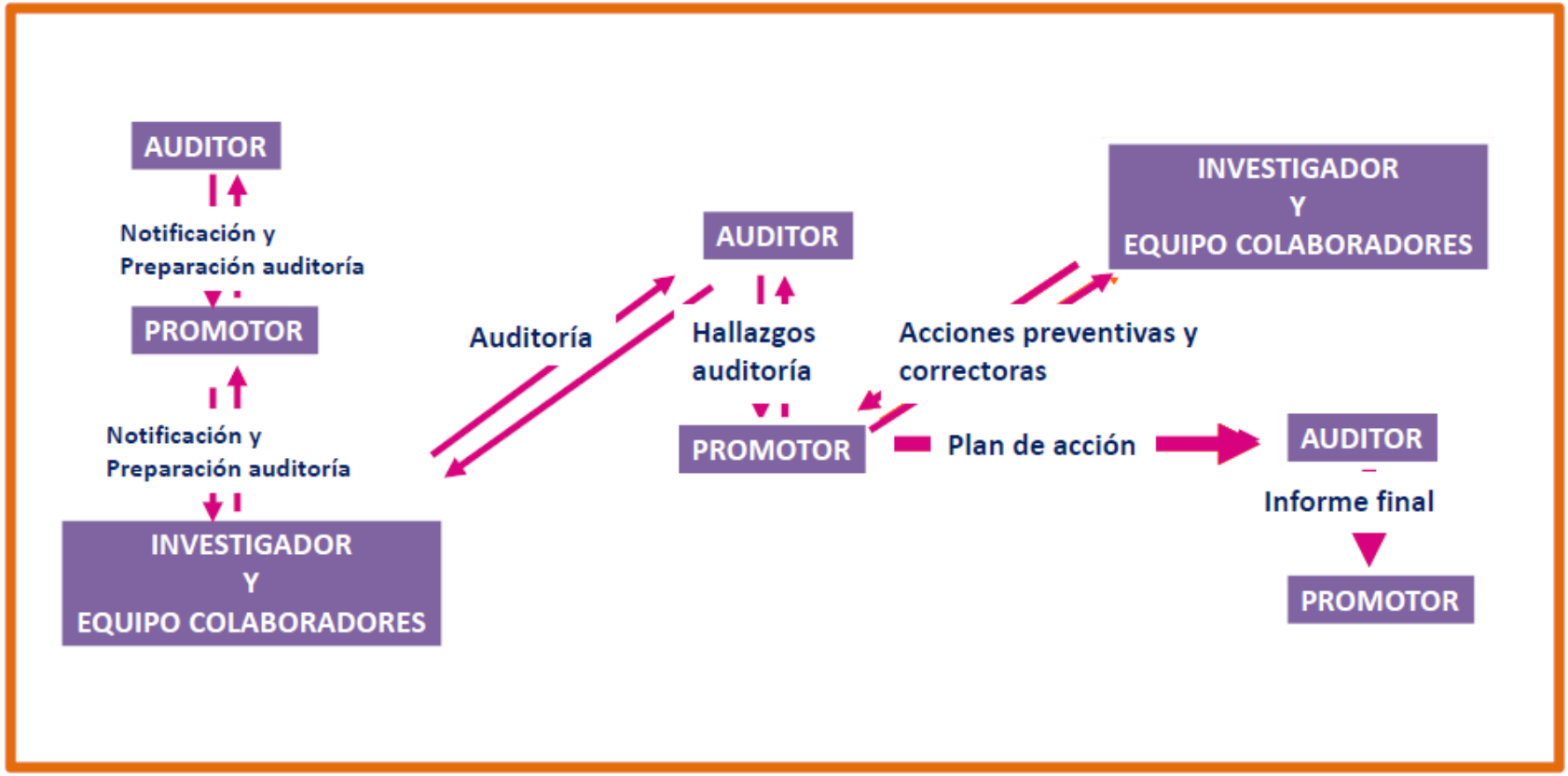
AUDITORÍA/INSPECCIÓN

AUDITORÍA:

Examen independiente y sistemático de las actividades y de los documentos relacionados con el ensayo, llevado a cabo por el promotor, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el ensayo han sido realizadas y si los datos son registrados, analizados y fielmente comunicados conforme al:

- Protocolo
- PNT del promotor
- Buena Práctica Clínica
- Normativa Vigente

AUDITORÍA


AUDITOR
Notificación y
Preparación auditoría
PROMOTOR
Notificación y
Preparación auditoría
INVESTIGADOR
Y
EQUIPO COLABORADORES
Auditoría
AUDITOR
Hallazgos
auditoría
PROMOTOR
INVESTIGADOR
Y
EQUIPO COLABORADORES
Acciones preventivas y
correctoras
Plan de acción
AUDITOR
Informe final
PROMOTOR

AUDITORÍA/INSPECCIÓN

INSPECCIÓN:

Revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en:

- el lugar del ensayo
- las instalaciones del promotor y/o de la CRO
- cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno

INSPECCIÓN

En el caso de que se encuentren incumplimientos graves o que se haya tomado alguna medida cautelar por parte de alguna autoridad sanitaria, esta deberá informar de modo inmediato al promotor, CEIm y a las otras autoridades sanitarias en función de sus competencias **(Según Reglamento UE 536/2014)**

CEI/CEIm

El **CEI** es un órgano independiente y de composición multidisciplinar que incluye profesionales sanitarios y no sanitarios, cuya finalidad es:

• velar por la protección de los derechos,

• la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico y

• ofrecer garantía pública al respecto,

mediante la emisión de un dictamen sobre el proyecto de investigación teniendo en cuenta los puntos de vista de la personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes

El **CEIm** es un CEI acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

CEI/CEIm

FUNCIONES

Los CEIm, además de las funciones que pudieran tener encomendadas en su calidad de CEI, desempeñarán las siguientes funciones en relación con la evaluación de los estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios:

1. Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y emitir el dictamen correspondiente.

2. Evaluar las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emitir el dictamen correspondiente.

3. Realizar el seguimiento del estudio, desde su puesta en marcha hasta la recepción del informe final

Tras su evaluación, el CEIm puede **aprobar el estudio**, solicitar aclaraciones, o bien denegar su aprobación.

CEI/CEIm

PRINCIPALES RESPONSABILIDADES

- Salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes del ensayo
- Poseer los documentos del ensayo
- Evaluar la documentación de solicitud del ensayo
- Considerar la idoneidad del Investigador
- Seguimiento periódico de la marcha del ensayo (Mínimo anual)

CEI/CEIm

COMPOSICIÓN

- Miembros con cualificación y experiencia para revisar los aspectos científicos, médicos y éticos del ensayo.
  - Miembros con perfil científico (investigadores, médicos, enfermeros,..)
  - Miembros con perfil no científico (abogados, trabajadores sociales,...)
- Se recomienda que esté integrados por:
  - Al menos 5 miembros
  - Al menos 1 miembro cuya área de interés no sea científica
  - Al menos 1 miembro independiente del centro de ensayo
- El CEI puede invitar a expertos para asesoramiento en áreas especiales

LA UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN

- Apoyo administrativo, metodológico y estadístico previo a la evaluación por:
  - CEI A Coruña-Ferrol
  - CEIm
  - AEMPS
  - Comisión de Alto Impacto
- Apoyo administrativo, metodológico y de monitorización para la red española de ensayos clínicos independientes

SCReN Spanish Clinical Research Network ISCIII

LINKS ÚTILES

- Unidad de Apoyo a la Investigación
  - https://xxicoruna.sergas.gal/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtab&idLista=10&idContido=17&migtab=17&idTax=12543&idioma=es
- Curso online de BPC en castellano
  - https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/ich-good-clinical-practice/
- Axencia de Coñecemento en Saúde
  - https://acis.sergas.es/

BIBLIOGRAFÍA

- Normas de buena práctica clínica E6 R(2)
- 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.
- Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.